

Хашаева Т.Х., Абусуева З.А. Магомедова П.А.

Состояние цитокиновой системы при внематочной беременности

Кафедра акушерства и гинекологии Дагестанской Государственной медицинской Академии, г.Махачкала

Hashaeva T.H., Abusueva Z.A., Magomedova P.A.

State of cytokine system in ectopic pregnancy

Резюме

У пациенток с повторной внематочной беременностью в сравнении с первичной отмечен более старший возраст, высокий инфекционный индекс, осложненный соматический, акушерский и гинекологический анамнез, большая частота оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Включение в комплекс реабилитационных мероприятий местных бальнеологических факторов приводит к выраженному снижению уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-4 и ФНО- α , предотвращению дальнейшей тканевой деструкции и разрастанию соединительной ткани у пациенток с повторной и, особенно, с первичной внематочной беременностью.

Ключевые слова: повторная, эктопическая, беременность, цитокины

Summary

In patients with recurrent ectopic pregnancy in comparison with primary ectopic pregnancy marked by an older age, high infection index, complicated by somatic, obstetrical and gynecological diseases, a higher rate of surgical interventions on the abdominal organs. Inclusion in the complex rehabilitation of local spa factors leads to a significant decrease in the levels of proinflammatory and antiinflammatory cytokines, including IL-4 and TNF- α which prevent further tissue destruction and proliferation of connective tissue in patients with recurrent and especially with primary ectopic pregnancy.

Key words: recurrent, ectopic, pregnancy, cytokine

Введение

Внематочная беременность (ВБ) – заболевание, таящее в себе не только опасность для жизни больной, но и чревато неблагоприятными последствиями, связанными с нарушением репродуктивного здоровья женщины [11].

Частота эктопической беременности имеет стойкую тенденцию к росту во многих странах мира, и в последние десятилетия она составляет 1,2-1,4% по отношению к общему числу беременностей и 0,8-2,4% по отношению к родам [5]. В США частота ВБ составляет 2% от общего количества беременностей; в Дании-2,5%; в Италии-1,4%; в Индии-0,6% [19,22]. При этом повторная внематочная беременность встречается у 7,5-22% женщин [6].

За последние 30 лет число случаев ВБ возросло с 0,5 до 1-2%, особенно среди подростков и женщин в возрасте от 30 до 39 лет [13]. По Российской Федерации за последние 10 лет число случаев зарегистрированной внематочной беременности составило 466 331 с колебаниями от 45 889 в 1996г. до 46 790 в 2005г. Частота внематочной беременности в РФ в 2005г. соответствует 3,5 % от общего числа зарегистрированных беременностей [9].

В структуре материнской смертности во всех странах мира внематочная беременность занимает от 4%

до 9% и составляет от 1,2 до 2,4% всех беременностей [7,18,21]. Летальность при ВБ составляет 0,028% или 5,7% среди всех причин материнской смертности [9].

Наиболее существенными и крайне неблагоприятными отдаленными

последствиями данной патологии являются вторичное бесплодие, спаечный процесс в малом тазу и высокая вероятность повторной внематочной беременности, достигающая до 30%.

Во многих странах мира последние годы проводились исследования, целью которых являлось определение основных факторов риска для внематочной плацентации [15,16,17,20]. В настоящее время выделяют две группы факторов, которые способствуют появлению ВБ: нарушение транспортировки оплодотворенной яйцеклетки в полость матки и anomalies оплодотворения [1].

Согласно результатам исследований, у пациенток с внематочной беременностью отмечается дисбаланс клеточного звена иммунитета, повышение уровня активированных Т-лимфоцитов, повышение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α и исчезновение ИЛ-4, а также повышение содержания фибронектина [8].

Цитокины – это продуцируемые клетками регуляторные гормоны, осуществляющие регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий, определяющие выживаемость клеток, стимуляцию и ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Их роль в развитии внематочной беременности до конца не изучена, хотя имеются многочисленные сообщения об участии цитокинов в реакциях воспаления [3].

Учитывая противоречивые сведения о причинах развития и прогрессирования ВБ и возможное влияние на этот процесс хемокиновых сигналов, целью нашего исследования стало исследование связи риска возникновения ВБ с состоянием отдельных цитокинов, улучшение отдаленных исходов ВБ и профилактика развития повторной ВБ.

Материалы и методы

В исследование были включены 243 пациентки после оперативного лечения эктопической

(трубной) беременности в гинекологических отделениях родильного объединения №2 и Республиканской клинической больницы г. Махачкалы за период с 2008 по 2010 гг. Все обследованные пациентки были разделены на две группы:

I группа (контрольная) - 80 пациенток, первично оперированных по поводу трубной беременности. Группа была разделена на 2 подгруппы по 40 человек, одна из которых получила традиционную послеоперационную терапию, а во второй в комплекс реабилитационной терапии была включена бальнеотерапия с использованием местных факторов - сероводородно-сульфидных вод.

II группа (основная) - 166 пациенток с повторной трубной беременностью, получивших комплексную реабилитационную терапию с использованием местных бальнеофакторов.

У всех обследованных пациенток исследовали уровни цитокинов в пг/мл интерлейкина (ИЛ) - 1b, ИЛ- 6, ИЛ-4, фактор некроза опухоли альфа (ФНО а)- иммуноферментным методом тест- системами производства компании "Immunotech a.s."

Для анализа полученного материала использовались методы статистической обработки. Определялись средние величины (M), ошибки средних арифметических (m). Оценку достоверности средних величин проводили с использованием коэффициента (t), который сравнивался со стандартными критическими значениями оценочных таблиц (по Стьюденту). Для достоверного определения связи количественных распределений вычислялся коэффициент линейной корреляции (r), коэффициент достоверности которого (t), сравнивался со стандартными критическими значениями оценочных таблиц. Для выявления различий между совокупностями использовались критерий Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток контрольной группы составил 27,4± 2,31 года, основной группы - 33,9±2,98 года. В обеих группах частота ВБ наибольшая в возрасте

30 – 34 года -69,9% (89) случаев, тогда как в возрасте 20 -24 года и 41 - 45 лет частота наступления ВБ минимальна (12,5% и 11,2%).

В обеих группах пациентки преимущественно проживали в низменных районах - 47,5% в контрольной и 49,4% в основной группах. 10,0% пациенток контрольной группы и 31,3% - основной группы проживали в предгорье; 42,5% пациенток контрольной и 19,3% основной групп были жителями горных районов.

Социально-бытовые условия жизни большинства обследованных пациенток были удовлетворительными - 60,0% и 43,4 % наблюдений.

По социальному статусу среди обследованных женщин можно выделить следующие группы: учащиеся составили 5,0 %, рабочие - 37,7 %, служащие - 53,1%.

В большинстве случаев (94,5%), возраст начала менструаций в обеих группах колебался от 12 до 15 лет и в среднем составил в контрольной группе 13,4±1,2 года, а в основной группе - 14,0±1,3 года (разница достоверна, $p < 0,05$). Своевременное менархе отмечали 93,8% пациенток с первичной ВБ и 85,2% с повторной ВБ, раннее или позднее - каждая двадцатая пациентка контрольной группы, причем в основной группе случаев как раннего, так и позднего менархе выявлено не было.

Нарушения менструальной функции с момента становления не было отмечено у 146 (93,6%), дисменорея наблюдалась у 8(5,1%), а гиперменорея у 2 (2,4%), причем указанные нарушения преобладали в контроле.

Средний возраст начала половой жизни составил 18,68±1,83года. 76,3% пациенток контрольной группы и 73,3% - основной вступили в брачные отношения в возрасте 17- 25 лет. 68,8% пациенток с первичной и 77,1% с повторной ВБ не использовали методы контрацепции на момент поступления в стационар. Наиболее часто женщины использовали внутриматочные контрацептивы - 12,5 и 14,5%, реже ВБ наступала на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (5,0% и 8,4%) и при использовании барьерного метода (5,0%).

В группе с первичной ВБ преобладали первобеременные женщины (31,3%). В группе пациенток с повторной ВБ повторнобеременных пациенток было в 2 раза больше, чем в контроле (80,8% против 41,3%). У 5% женщин контрольной группы ВБ была 8 и более по счету. В обеих группах ВБ чаще наступала после 1-2 родов (70,1% в контрольной и 70,7% - в основной).

Среди повторнобеременных пациенток с первичной ВБ медицинские аборт в анамнезе были у 83,8% женщин, с повторной ВБ - у 85,5%. Самопроизвольные аборт были отмечены у 70% и 51,8% пациенток.

При сопоставлении данных в анамнезах с одним, двумя, тремя и более абортами в анамнезе не было выявлено достоверной разницы в исследованных группах. Среднее количество аборт также достоверно не различалось ($p > 0,05$). У 139 (86,9%) пациенток роды закончились через естественные родовые пути, при этом родоразрешение путем операции кесарева сечения 8,2% отмечалось в основной группе и 5% в контрольной группе. Наиболее частыми осложнениями родов и аборт в

Таблица 1. Нарушение менструального цикла

Нарушение менструального цикла	Группа			
	Контрольная		Основная	
	Абс.	%	Абс.	%
В ювенильном периоде	6	7,5%	2	2,4%
В репродуктивном периоде	0	0%	2	2,4%

Таблица 2. Количество беременностей и родов у обследованных пациенток .

	Группа			
	I		II	
	Абс.	%	Абс.	%
Общее число беременностей				
Нет	2	2,5	0	0
I	25	31,3	0	0
От 2 до 4	32	41,3	134	80,8
От 5 до 7	18	22,6	32	19,2
более 8	4	5,0	0	0
Общее число родов				
0	9	31,25	24	14,3
1-2	56	50	134	70,7
3-4	13	16,3	8	2,4
Более 5	2	2,5	0	0

$p > 0,05$

Таблица 3. Частота бесплодия у обследованных пациенток

Бесплодие	Группа			
	I		II	
	Абс.	%	Абс.	%
Первичное	20	25,0	30	18,1
Вторичное	14	17,5	40	24,1

Таблица 4. Экстрагенитальные заболевания у обследованных пациенток

Патология	Группа			
	I		II	
	Абс.	%	Абс.	%
Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе				
гипертоническая болезнь	18	22,8	80	36,1
Заболевания органов дыхания				
хронический бронхит	6	7,5	4	2,4
бронхиальная астма	3	3,8	5	3,8
Пневмония	1	1,2	2	2,4
Заболевания желудочно-кишечного тракта				
Гастрит	7	8,8	8	9,6
язвенная болезнь	1	1,2	0	0
хронический панкреатит	1	1,2	0	0
Заболевания мочевыводящих путей				
Пиелонефрит	1	1,2	2	2,4
Цистит	4	5,0	3	3,8
Эндокринная патология				
диффузно- узловой зоб	20	26,0	22	34,4
сахарный диабет	14	18,0	12	15,4
ожирение	23	28,9	46	27,6

$*p > 0,05$

Таблица 5. Частота выявления заболеваний, передаваемых половым путем

Заболевание	Группа			
	I		II	
	Абс.	%	Абс.	%
хламидиоз	22	27,6	89	53,4
хламидиоз и трихомониаз	10	12,5	36	32,4
трихомониаз	21	25,2	45	37,2
Гонорея	12	14,4	22	16,8
ВПГ	20	24,0	34	31,3
Гарднереллез	18	21,6	87	49,8

* $p < 0,05$

Таблица 6. Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза в обследованных группах

Перенесенные ранее операции	Группа			
	I		II	
	Абс.	%	Абс.	%
Аппендэктомия	7	8,4 %	4	2,4%
Холецистэктомия	2	2,4%	4	2,4%
Коррекция трубно-перитонеального бесплодия	8	9,6%	9	5,4%
Операции на яичниках	13	15,6%	20	12,0%
Консервативная миомэктомия	1	1,2%	4	2,4%
Кесарево сечение	4	5%	13	7,83%
Тубэктомия, туботомия	21%	27,3	83	49,8%

* $p < 0,05$

группе с первичной ВБ были воспалительные заболевания (10 % против 2,4%), а в группе с повторной ВБ - кровотечения (9,6% против 7,5%).

Частота бесплодия в контрольной группе составила 43,5%, в том числе первичного - 25,0%, вторичного - 17,5% наблюдений. В основной группе частота бесплодия составила 42,2%, в том числе первичного - 18,1%, вторичного - 24,1% наблюдений.

Анализ экстрагенитальной патологии в группах показал, что для обследованных больных характерен высокий инфекционный индекс.

Следует обратить внимание на высокую частоту хронических экстрагенитальных заболеваний, имеющих часто инфекционно-воспалительный характер: 183 (90,1%) больные перенесли детские инфекции, у 12,5% пациенток контрольной и 8,6% - основной группы отмечены заболевания органов дыхания, желудочно-кишечный тракт страдал у 11,45% и 9,6% больных, заболевания мочевыделительной системы были обнаружены у 3,1% и 6,2% женщин. Почти у каждой третьей пациентки выявлены нейроэндокринные заболевания - ожирение, метаболический синдром, патология щитовидной железы. Достоверно более высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы была отмечена в группе с повторной ВБ ($p < 0,05$).

В структуре предшествовавшей гинекологической патологии у пациенток с ЭБ преобладают воспалительные заболевания органов малого таза, выявленные у 95,6% пациенток.

Заболевания, передающиеся половым путем, в 2 раза чаще диагностированы в группе с повторной ВБ, в том числе и микст-инфекции.

Среди гинекологических заболеваний невоспалительного характера также отмечали: миому матки - в 3,7%, эндометриоз - в 1,8%, кисты яичников - 8,6%, нарушения менструального цикла - в 2,4%, бесплодие - в 41,9%. Сочетание двух и более заболеваний отмечено у 10,5% женщин.

Анализ предшествующих оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза показал, что частота их в группе с вторичной ВБ (100%) в 2 раза выше, чем у пациенток с первичной ВБ (52,1%).

Предыдущие оперативные вмешательства на маточных трубах составили из них около 50% случаев. При этом чаще встречались оперативные вмешательства по поводу ВБ (тубэктомия, туботомия); помимо этого, у восьми пациенток контрольной группы (10,5%) и 9 (5,4%) - основной группы был произведен сальпинголизис по поводу трубно-перитонеального бесплодия, в одном случае (0,6%) в группе с первичной ВБ и у 8 пациенток (4,8%) в группе с повторной ВБ ранее была произведена консервативная миомэктомия. Кроме того, у 8,2% и 5% пациенток с ВБ в анамнезе было кесарево сечение, из них у 0,6% - дважды.

Следует отметить, что два и более оперативных вмешательств в группе пациенток с повторной ВБ было произведено в 3 раза чаще.

Результаты исследования и их обсуждение. С целью изучения состояния цитокиновой системы в нашем исследовании у всех пациенток перед операцией, через неделю после оперативного лечения ВБ и через 2 месяца после проведения курса реабилитационной терапии были изучены уровни цитокинов в сыворотке крови.

Перед производством операции у пациенток как с первичной, так и с повторной ВБ уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов были повышены, при этом в группе пациенток с первичной ВБ эти показатели оказались ниже, чем в группе с повторной ВБ.

Известно, что одной из основных причин приводящие к развитию ВБ, являются хронические воспалительные заболевания придатков матки [14], встречающиеся у каждой второй женщины и часто носящие стертый характер. При салпингитах в просвете трубы возникают спайки, перетяжки, карманы, что нарушает ее перистальтические движения [2,10]. Кроме того, развиваются дистрофические изменения в эндосальпинксе в виде диффузного или очагового фиброза, что сопровождается уменьшением числа складок и сглаживанием рельефа. Повреждение реснит-

чатого аппарата эндосальпинкса активизирует адгезию попавшей в трубу яйцеклетки к слизистой и замедляет транспорт зародыша по маточной трубе в полость матки. Помимо этого поствоспалительные изменения эндосальпинкса приводят к более скудной секреции интратубарной жидкости, что также затрудняет тоннельную функцию. Воспалительный процесс не ограничивается только слизистой, а распространяется на мышечную и серозную оболочки, что вызывает поражение нервно-мышечных элементов и, соответственно, искажение сократительной функции трубы. Как следствие, создаются условия для развития эктопической плацентации [12].

В нашем исследовании также в структуре предшествовавшей гинекологической патологии пациенток с ВБ преобладают воспалительные заболевания органов малого таза. Обращает на себя внимание высокая частота хронических экстрагенитальных заболеваний, имеющих часто инфекционно-воспалительный характер. Заболевания, передающиеся половым путем, в 2 раза чаще диагностированы в группе с повторной ВБ, в том числе и микст-инфекции, что объясняет высокий уровень цитокинов в нашем исследовании.

Таблица 7. Наличие повторных операций в анамнезе у обследованных пациенток

Количество операций	Группы			
	I		II	
	Абс.	%	Абс.	%
2	5	6,5%	31	18,6%
3 и более	3	3,6%	18	10,8%

* $p < 0,05$

Таблица 8. Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных с ЭБ перед оперативным лечением

показатель пг/мл	I группа		II группа	
	Ia	Ib	IIa	IIb
ИЛ-4	39,61±2,45	42,71± 8,24	55,92 ± 5,76	56,31 ± 7,42
ФНО- α	46,15 ± 8,69	48,25 ± 4,37	78,53± 24,9	76,89± 13,7
ИЛ-1 β	8,54 ± 1,99	9,17 ± 1,76	10,67±1,53	13,06±1,8
ИЛ-6	466,96± 9,2	485,37± 8,5	594,68 ± 42,1	564,23 ± 25,3

* $p < 0,05$

Таблица 9. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови больных с ЭБ после оперативного лечения

Показатель пг/мл	I группа		II группа	
	Ia	Ib	IIa	IIb
ИЛ-4	41,23± 1,51	49,66± 14,28	66,12 ± 3,84	56,58± 4,13
ФНО- α	91,54±13,11	90,19 ± 23,51	108,34±41,36	109,13± 32,65*
ИЛ-1 β	7,03 ± 1,62	8,48 ± 2,73	9,86 ± 2,32	7,53±1,23
ИЛ-6	395,21±14,1	401,12 ± 16,3	414,25 ± 2,9*	447,23 ± 2,41*

* $p < 0,05$

Таблица 10. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови больных с ЭБ через 2 месяца после лечения

Показатель пг/мл	I группа		II группа	
	Ia	Ib	IIa	IIb
ИЛ-4	5,92 ± 3,18	31,06 ± 4,73	8,57 ± 2,38	42,53 ± 5,36
ФНО-α	19,41 ± 3,4	37,16 ± 2,53	23,81 ± 1,34	39,47 ± 2,24
ИЛ-1 β	3,37 ± 1,18	7,03 ± 1,62	5,62 ± 1,09	14,26 ± 2,3
ИЛ-6	140,38 ± 3,21	284,05 ± 24,16	196,48 ± 37,4	311,63 ± 27,6

* $p < 0,05$

После проведенного оперативного лечения уровень гемокиновых сигналов в обеих группах сравнения снизился, но нормативных показателей не достиг. Показатели ИЛ-4 и ФНО-α и в контрольной, и в основной группе даже повысились, что можно рассматривать как защитный механизм в ответ на воспалительную и операционную травму.

Через 2 месяца после реабилитационного лечения в группе пациенток, получивших в комплексе реабилитационной терапии бальнеолечение с использованием местных климатических факторов, уровни цитокинов были достоверно ниже, чем в группе, получивших обычную послеоперационную терапию. Так, в I контрольной группе уровень ИЛ-4 снизился с 41,23 ± 1,51 пг/мл до 5,92 ± 3,18 пг/мл; ФНО-α - с 91,54 ± 13,94 пг/мл до 19,41 ± 13,94 пг/мл; ИЛ-1 бета с 7,03 ± 1,62 пг/мл до 3,37 ± 1,18 пг/мл; ИЛ-6 с 395,81 ± 124,16 пг/мл до 140,38 ± 3,2 пг/мл. Во II контрольной группе уровни цитокинов хотя и снизились, но остались выше, чем в I контрольной группе: ИЛ-4 - 31,36 ± 4,73 пг/мл; ФНО-α - 37,16 ± 2,53 пг/мл; ИЛ-1 бета - 7,03 ± 1,62 пг/мл; ИЛ-6 - 284,75 ± 24,16 пг/мл. Показатели цитокинов в основной группе в обеих подгруппах достоверно превышают аналогичные в контрольной. Наш взгляд, этот факт объясняется более высоким инфекционным индексом, осложненным акушерским и гинекологическим анамнезом, большей частотой оперативных вмешательств у пациенток с повторной ВБ. Нельзя отрицать и влияния иммунологического компонента на неконтролируемое прогрессирование спаечного процесса в области внутренних женских гениталий. В мировой литературе имеются данные о возможности коррекции цитокинового баланса с помощью иммуномодуляторов. Имеются доказательства успешного применения с выше обозначенной целью, рекомбинантного препарата ИЛ-2 – «Ронколейкин» [3].

После проведенного курса реабилитационной терапии с использованием местных бальнеологических

факторов отмечается значительное снижение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови женщин с повторной ВБ. Так, уровень ИЛ-4 в I основной группе составил 8,57 ± 2,38 пг/мл, что в 5 раз ниже, чем во II основной группе (42,53 ± 5,36 пг/мл); ФНО-α - в 1,5 раза (23,81 ± 1,34 пг/мл и 39,47 ± 2,24 пг/мл); ИЛ-1 бета - в 3 раза (5,62 ± 1,09 пг/мл и 14,26 ± 2,25 пг/мл); ИЛ-6 - в 1,3 раза (196,48 ± 37,42 пг/мл и 311,63 ± 27,61 пг/мл).

Сходные данные были отмечены в работе Поляковой О.В., 2004 г., Теплово С.Н., 2001 г., получивших высокое, достоверное ($p < 0,01$) увеличение концентрации ФНО-α в группе женщин, страдающих спаечным процессом III-IV степени.

То, снижение концентрации противовоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-4 и ФНО-α, приводит к предотвращению дальнейшей тканевой деструкции и разрастанию соединительной ткани.

Выводы

1. У пациенток с повторной ВБ в сравнении с первичной ВБ отмечен более старший возраст, высокий инфекционный индекс, осложненный соматический, акушерский и гинекологический анамнез, большая частота оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

2. Включение в комплекс реабилитационных мероприятий местных бальнеологических факторов приводит к выраженному снижению уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациенток с повторной и, особенно, с первичной внематочной беременностью. ■

Хашаева Т.Х., Абушева З.А., Магомедова П.А. Кафедра акушерства и гинекологии Дагестанской Государственной медицинской Академии, Махачкала

Литература:

1. Айламазан Э.К. *Эктопическая беременность / Гинекология 2008 стр. 161-174.*
2. Гаврилова Л.В., Зелинская Д.И., Баклаенко Н.Г. *Охрана репродуктивного здоровья женщины // Планирование семьи. -1999. № 1 стр. 8-10*
3. Грамыко Л.В., Иванчик Г.И. // *Влияние цитокинов на нутритивный статус пациентов, находящихся на лечении гемодиализом // Мед. Жур. Минск. №2 2010 стр. 44-46*
4. Дивакова Т.С. *Новые технологии в лечении и реабилитации больных с эктопической беременностью методом лапароскопической хирургии : методические рекомендации /Т.С. Дивакова, Ю.Л. Сачек. -Минск : Асобны 2007. 40с*

5. Зайратьянц О.В., Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последние десятилетия (1991-2000г.) – М.: Медицина, 2002 -64 стр.
6. Косаченко А.Ш. Современная концепция оказания помощи больным с острыми гинекологическими заболеваниями с учетом отдаленных результатов лечения / Автореф. Дис... док. Мед. наук, - 2006- 25с
7. Кулаков В.И. Экстренная хирургическая помощь в гинекологии / В.И. Кулаков, А.С. Гаспаров, А.Г. Косаченко // Поликлиническая гинекология (клинические лекции) / под редакцией профессора В.Н. Прилепской –М.: МЕДпресс-информ, 2005. стр.587-593.
8. Носенко Э.Н., Горсалы Р.Л. Особенности иммунологической и цитокиновой реактивности у пациенток с трубной беременностью // Сборник научных трудов ассоциации акушеров-гинекологов. Киев Ин-темед. 2008.-С.422-425.
9. Петрова Е.В. Внематочная беременность в современных условиях / Петрова Е.В.// Акушерство и гинекология -2008г.№1 с.31-33
10. Радзинский В.Е. , Оразмурадов А.А. Ранние сроки – беременности – М., МИА. -2005.
11. Серова О.Ф. Внематочная беременность : современные аспекты этиологии и патогенеза/ О.Ф. Серова, А.К. Кириченко, Л.В. Ермаченко, Н.В. Зароченцова, Т.Б.Добравольская // Российский вестник акушера-гинеколога 2006, № 2 стр 19-22
12. Хачкурузов С.Г. Ультразвуковая диагностика внематочной беременности М.: «Медпресс - информ», 2006. - 447с.
13. Archibong E.I., Sabande A.A., Med.J. 2000; 21: 4: 330-334.
14. Bakken I J. Chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy: recent epidemiological findings 1 I.J. Bakken // Curr. Opin. Infect. Dis. 2008. - Vol. 21, N1.-P. 77-82.
15. Bunyavejchevin S. Risk factors of ectopic pregnancy / S. Bunyavejchevin, P. Havanond, W. Wisawasukmongchol // J Med Assoc Thai. - 2003. - Vol. 86Suppl2.-P.417-421.
16. Bouyer, J. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence, risk factors and outcomes / J. Bouyer // J Gynecol Obstet Biol Reprod. - 2003. - Vol. 32(7Suppl).-P. 8-17.
17. Condous G., Okaro E., Khalid A. et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery // Hum. Reprod. - 2005. - V.20, №5. - P. 1404-1409.
18. Daffallah S.E. Ectopic pregnancy in a teaching hospital in Sudan /S.E.Daffallah, A.H. Elsadig, F. EL –Agib // Saudi Med.J.-2003.Vol. 24, № 6. P.687-689.
19. Giambanco V., Giambanco L., Alaimo D. Diagnosi Della gravidanza extrauterina // Minerva Ginecol . 1999. V. 51. № 1-2. P. 19-25.
20. Karaer A., Avsar F.A, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study // Aust. N. Z J. Obstet. Gynaecol. - 2006. - V.46, №6. - P.521- 527
21. Mettler L., Sodhi B., Schollmeyer T. et al. Ectopic pregnancy treatment by laparoscopy, a short glimpse // Minim Invasive Ther Allied Technol. - 2006. - V.15,№5.-P.305-310.
22. Tenore J.L. Ectopic pregnancy // Am. Fam. Physician. 2000. V.61 Suppl. 4. P. 1080-1088