

# Консервативная тактика ведения пациенток с внематочной беременностью

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Т.Н. Белоусова<sup>2</sup>, Е.И. Боровкова<sup>✉1</sup>, Н.И. Соваев<sup>2</sup>, В.Д. Егорушкина<sup>2</sup>, А.Д. Кладницкая<sup>1</sup>, А. Ермакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», Видное, Россия

## Аннотация

Внематочная беременность является состоянием, требующим оказания неотложной медицинской помощи. В настоящее время хирургическое лечение является основным методом терапии, а консервативное лечение с применением метотрексата рассматривается в качестве допустимой альтернативы. Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты и оказывает ингибирующее действие на пролиферацию клеток трофобласта. Существуют различные протоколы применения метотрексата, выбор которых определяется уровнем β-субъединицы хорионического гонадотропина человека, локализацией внематочной беременности и приверженностью пациентки лечению. Терапия внематочной трубной беременности метотрексатом является эффективной и безопасной альтернативой хирургическому лечению, не оказывает влияния на показатели овариального резерва и сохраняет возможность женщины реализовать ее репродуктивную функцию.

**Ключевые слова:** внематочная трубная беременность, метотрексат, сальпингэктомия, сальпингостомия, Лейковорин, трофобласт, овариальный резерв

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Белоусова Т.Н., Боровкова Е.И., Соваев Н.И., Егорушкина В.Д., Кладницкая А.Д., Ермакова А. Консервативная тактика ведения пациенток с внематочной беременностью. Гинекология. 2023;25(4):435–441. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202518

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Non-surgical management of patients with ectopic pregnancy: A review

Yulia E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, Tamara N. Belousova<sup>2</sup>, Ekaterina I. Borovkova<sup>✉1</sup>, Nikolai I. Sovaev<sup>2</sup>, Vera D. Egorushkina<sup>2</sup>, Anastasia D. Kladnitskaya<sup>1</sup>, Anna Ermakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Vidnovsky Perinatal Center, Vidnoe, Russia

## Abstract

An ectopic pregnancy is a medical emergency. Currently, surgery is the main method of therapy, and non-surgical management with methotrexate is considered an acceptable alternative. Methotrexate is a folic acid antagonist and has an inhibitory effect on the proliferation of trophoblast cells. There are various methotrexate regimens; the choice is based on the level of β-subunit of human chorionic gonadotropin, the location of the ectopic pregnancy and the patient's adherence to treatment. Therapy of ectopic tubal pregnancy with methotrexate is an effective and safe alternative to surgical treatment, does not affect the ovarian reserve and preserves the woman's fertility.

**Keywords:** ectopic tubal pregnancy, methotrexate, salpingectomy, salpingostomy, leucovorin, trophoblast, ovarian reserve

**For citation:** Dobrokhotova YuE, Belousova TN, Borovkova EI, Sovaev NI, Egorushkina VD, Kladnitskaya AD, Ermakova A. Non-surgical management of patients with ectopic pregnancy: A review. Gynecology. 2023;25(4):435–441. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202518

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Katyanikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

**Белоусова Тамара Николаевна** – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ МО ВПЦ. E-mail: beltamara1@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3804-7691

**Соваев Николай Иванович** – зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ МО ВПЦ. E-mail: nsovaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5452-805X

**Егорушкина Вера Дмитриевна** – врач акушер-гинеколог ГБУЗ МО ВПЦ. E-mail: verusiettt27@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1134-5704

**Кладницкая Анастасия Дмитриевна** – студентка каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nastya.kladnitskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4199-0365

**Ермакова Анна** – студентка каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ermakova.rsmu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5240-6251

<sup>✉</sup>**Ekaterina I. Borovkova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Katyanikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X

**Yulia E. Dobrokhotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

**Tamara N. Belousova** – Cand. Sci. (Med.), Vidnovsky Perinatal Center. E-mail: beltamara1@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3804-7691

**Nikolai I. Sovaev** – Head of the Gynecological Department, Vidnovsky Perinatal Center. E-mail: nsovaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5452-805X

**Vera D. Egorushkina** – obstetrician-gynecologist, Vidnovsky Perinatal Center. E-mail: verusiettt27@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1134-5704

**Anastasia D. Kladnitskaya** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nastya.kladnitskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4199-0365

**Anna Ermakova** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ermakova.rsmu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5240-6251

**В**нематочная беременность (ВБ) – это беременность, развивающаяся вне полости матки. В большинстве случаев патологическая nidация происходит в фаллопиевой трубе, с меньшей частотой встречаются интерстициальная, шейечная, рубцовая (в проекции рубца или ниши), интрамуральная, яичниковая, абдоминальная и гетеротопическая (сочетание маточной и внематочной локализации) беременность. Распространенность ВБ широко варьирует в зависимости от страны и применяемых методов исследования [1–5].

По данным Росстата, в России в 2017 г. в структуре материнской смертности доля ВБ составляла 8,1%, а в 2018 г. показатель снизился до 4,1% [2]. В странах Западной Европы и Америке с 1997 по 2000 г. частота ВБ составляла 20,7 случая на 1 тыс. беременностей [3–5], а смертность снизилась с 1,15 (1980–1984 гг.) до 0,5 смерти (в 2005–2007 гг.) на 100 тыс. живорождений [5–8].

Хирургическое лечение остается «золотым стандартом» терапии ВБ. Благодаря внедрению современных инструментальных методов и ранней диагностике ВБ стало возможным проведение ее медикаментозного лечения с использованием метотрексата (МТ) [1, 7].

Консервативная тактика лечения ВБ МТ возможна [9, 10]:

- у гемодинамически стабильных женщин;
- при концентрации  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови менее 5000 мМЕ/мл;
- при отсутствии сердечной деятельности у эмбриона по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ);
- при готовности пациентки осуществлять последующее наблюдение и доступности неотложной медицинской помощи (рис. 1).

Использование МТ противопоказано при [9, 10]:

- гемодинамической нестабильности;
- гетеротопической беременности;
- наличии признаков угрожающего или начавшегося разрыва маточной трубы (боль, внутрибрюшное кровотечение);
- выявлении клинически значимых отклонений в лабораторных показателях (гематологических, почечных или печеночных). У пациенток с почечной недостаточностью даже однократная доза МТ может привести к угнетению костного мозга, острому респираторному дистресс-синдрому, ишемии кишечника и смерти [11];
- иммунодефиците, туберкулезе и язвенной болезни желудка;
- гиперчувствительности к препарату;
- лактации.

У гемодинамически стабильных пациенток хирургическое вмешательство следует проводить только в том случае, если при УЗИ четко выявляется трубная беременность или объемное образование в придатках, свидетельствующее о ВБ. Если плодное яйцо или гематома не визуализируются, то существует высокая вероятность того, что трубная беременность не будет определена или пропальпирована во время операции [10].

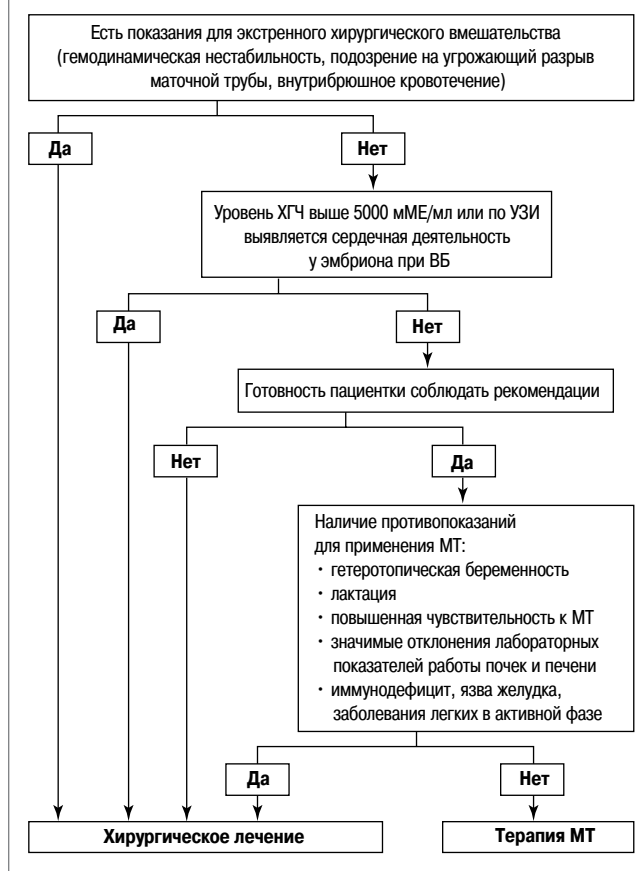
### Факторы, влияющие на эффективность медикаментозной терапии ВБ

Высокая концентрация ХГЧ в сыворотке крови (>5000 мМЕ/мл) является наиболее важным фактором, связанным с низкой эффективностью применения МТ [12, 13].

В систематическом обзоре наблюдательных исследований, включившем 503 пациентки с ВБ, показано, что при уровне ХГЧ >5000 мМЕ/мл эффективность применения МТ

**Рис. 1. Выбор метода терапии при ВБ [9, 10].**

**Fig. 1. Selection of a therapy method for ectopic pregnancy [9, 10].**



значимо снижается (отношение шансов – ОШ 5,5, 95% доверительный интервал – ДИ 3,0–9,8) [12].

Наличие сердечной деятельности у эмбриона по данным ультразвукового исследования (УЗИ) является относительным противопоказанием к медикаментозному лечению ВБ, так как этот признак ассоциирован с высоким уровнем ХГЧ и низкой эффективностью терапии МТ (ОШ 9,1, 95% ДИ 3,8–22,0) [14].

Большой размер плодного яйца ( $\geq 3,5$  см) часто используется в качестве критерия исключения пациенток из кандидатов для медикаментозного лечения [13, 15]. Результаты наблюдательного исследования показали, что эффективность системного лечения МТ оказалась несколько выше у пациенток с размерами эктопического плодного яйца менее 3,5 см по сравнению с размерами от 3,5 до 4,0 см (93% против 90%) [13, 16].

Наличие свободной жидкости в малом тазу может являться противопоказанием для консервативного лечения женщин с ВБ, так как зачастую свидетельствует о разрыве маточной трубы или трубном аборте [17]. Проведенные исследования показали, что наличие до 100 мл свободной жидкости в полости малого таза не ассоциировано со снижением эффективности применения МТ [13], в то время как наличие жидкости в латеральных карманах или в подпеченочном пространстве является абсолютным показанием для хирургического лечения [10].

Дополнительными факторами, снижающими эффективность применения МТ в терапии ВБ, являются наличие желточного мешка [13, 18, 19], истмическое расположение плодного яйца [13, 20], исходно высокий уровень фолиевой кислоты [21], толщина эндометрия более 10–12 мм [22, 23] и ожирение 3-й степени [24, 25].

### Эффективность и последствия консервативного лечения ВБ

Эффективность консервативной терапии ВБ МТ сопоставима с хирургической. Систематический обзор рандомизированных исследований показал, что однократное введение МТ (50 мг/м<sup>2</sup> или 1 мг/кг) менее эффективно по сравнению с хирургическим лечением (71% против 88%, относительный риск 0,82, 95% ДИ 0,72–0,94). Но при введении дополнительных доз МТ эффективность достигает показателей хирургического лечения (ОР 1,01, 95% ДИ 0,92–1,12). При этом сравнительная экономическая выгода остается спорной, так как не всегда бывает достаточно одной дозы МТ, а необходимость повторных визитов и ультразвукового мониторинга финансово обременительна [26–28].

Одним из грозных осложнений консервативной тактики ведения пациенток с ВБ является риск разрыва маточной трубы и внутрибрюшного кровотечения. Предполагаемый уровень смертности при этом составляет 31,9 на 100 тыс. беременностей. Частота разрыва маточной трубы может достигать 20% и чаще всего происходит при низкой доступности медицинской помощи (сельская местность, удаленное расположение от ближайшего медицинского учреждения, отсутствие возможности проведения УЗИ и измерения уровня ХГЧ) [29].

Лечение МТ безопасно и не оказывает влияния на показатели овариального резерва [30]. Результаты метаанализа семи обсервационных исследований с участием 327 пациенток, участвовавших в программах вспомогательных репродуктивных технологий, показали отсутствие различий в уровне фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, доз гонадотропина, продолжительности цикла стимуляции и количестве полученных ооцитов у женщин с ВБ в анамнезе и без таковой [31–33].

Безопасный интервал между применением МТ и следующей беременностью пока не определен, так как отсутствуют данные о возможном тератогенном действии остаточных доз препарата. Чаще всего рекомендуется воздержаться от беременности в течение 3 мес [10]. В некоторых источниках указывается, что полное выведение МТ из организма происходит в течение 4–6 мес, а следовые количества могут сохраняться в печени и почках в течение 9–12 мес [34]. В ретроспективном исследовании, включившем пациенток после консервативного лечения ВБ, не выявлено различий в частоте пороков развития у плода при зачатии, наступившем до или после 6 мес после введения МТ [35].

Сохранение репродуктивной функции у женщин, перенесших ВБ, является крайне актуальным. Показано, что выбор метода лечения ВБ, будь то сальпингостомия, сальпингэктомия или введение МТ, значимо не влияет на частоту наступления последующей беременности как маточной (ОР 1,01, 95% ДИ 0,66–1,54), так и внематочной локализации (ОР 0,63, 95% ДИ 0,14–2,77) [26]. Риск развития повторной ВБ одинаков у пациенток после сальпингостомии и применения МТ. Для всех женщин с ВБ в анамнезе в последующем повышен риск развития преждевременных родов (95% ДИ 1,18–1,37), формирования задержки роста плода (95% ДИ 1,1–1,31), преждевременной отслойки (95% ДИ 1,04–1,41) и предлежания плаценты (95% ДИ 1,1–1,91) [36].

### Схемы медикаментозной терапии ВБ

МТ является антагонистом фолиевой кислоты, ингибирует синтез ДНК и деление активно пролиферирующих клеток (опухолевые клетки, трофобласт, эмбриональные клетки). Для защиты здоровых клеток и предотвращения их метаболического блока на фоне длительного применения МТ целесообразно применять восстановленные фолаты (Лейко-

ворин, фолиевую кислоту, N5-формилтетрагидрофолат). Выведение МТ из организма происходит преимущественно почками, и до 90% от введенной дозы экскретируется в неизменном виде в течение 24 ч [37].

Существуют одно-, двух- и многодозовые схемы введения МТ. При однократной схеме препарат вводится из расчета 50 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела, при многодозовой – 1 мг/кг массы тела.

Побочные эффекты МТ при его однократном введении развиваются редко, слабо выражены и проходят самостоятельно. Наиболее распространенными являются стоматит и конъюнктивит. Редкие побочные эффекты включают гастрит, энтерит, дерматит, пневмонит, алопецию, повышение активности печеночных ферментов и транзиторное угнетение функции костного мозга. Приблизительно у 30% пациенток побочные реакции развиваются после однократного введения МТ, у 40% – после повторного [14].

Эффективность одно- и двухдозовой схемы терапии ВБ составляет 90% [13, 37], но многодозовые протоколы сопровождаются большим риском развития побочных реакций [14].

В систематическом обзоре двух рандомизированных исследований 159 пациенток с ВБ одно- и многодозовый протоколы лечения продемонстрировали одинаковую эффективность (89–91 и 86–93% соответственно) [38]. В систематическом обзоре 26 обсервационных исследований, включивших 1300 пациенток с ВБ, общие показатели эффективности лечения оказались ниже при однократном введении МТ по сравнению с многодозовым [14].

В метаанализе 7 рандомизированных исследований, в которых сравнивали пациенток, получавших лечение по поводу ВБ с однократным, двукратным или многократным введением МТ, двукратный протокол показал наибольшую эффективность (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,1–3). Также двукратный протокол оказался более эффективным у пациенток с уровнем ХГЧ > 3000 мМЕ/мл (ОШ 3,2, 95% ДИ 1,5–6,8) и с размером плодного яйца более 2 см (ОШ 2,9, 95% ДИ 1,2–6,9) [39].

Большинству пациенток с трубной беременностью бывает достаточно введения одной дозы МТ. Приблизительно у 15–20% женщин потребуется введение второй дозы препарата, и менее 1% будут нуждаться в трех и более дозах [13, 14, 37].

Возможность медикаментозного лечения женщин с внематочной интерстициальной беременностью остается спорной, а его эффективность определяется сроком гестации и уровнем ХГЧ. Предпочтение отдается двухдозовому протоколу [40].

В табл. 1 представлены варианты медикаментозной терапии ВБ.

Согласно однократному протоколу в 1-й день терапии проводится измерение уровня ХГЧ и вводится МТ в дозе из расчета 50 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела [42]. Между 1 и 4-м днями наблюдается умеренное повышение уровня ХГЧ в связи с его продолжающейся продукцией синцитиотрофобластом [43], поэтому измерять уровень ХГЧ в этот промежуток времени нецелесообразно. На 4 и 7-й день повторно определяется концентрация ХГЧ. При ее снижении менее 15% от исходного показателя вводится вторая доза МТ (50 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно).

После 7-го дня анализ уровня ХГЧ проводится еженедельно. Если с 7 по 14-й день снижение ХГЧ происходит более чем на 15%, то продолжается еженедельный контроль до тех пор, пока уровень не снизится до неопределяемого. Обычно концентрация ХГЧ снижается ниже 15 мМЕ/мл к 35-му дню от первой инъекции МТ [44].

Таблица 1. Протоколы медикаментозной терапии ВБ [10, 14, 39, 41]

Table 1. Ectopic pregnancy drug therapy protocols [10, 14, 39, 41]

День лечения	Однодозовый протокол	Двухдозовый протокол	Многодозовый протокол
1	• Измерить уровень ХГЧ • ввести 1 дозу МТ 50 мг/м <sup>2</sup> внутримышечно	• Измерить уровень ХГЧ • ввести 1 дозу МТ 50 мг/м <sup>2</sup> внутримышечно	• Измерить уровень ХГЧ • ввести 1 дозу МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно
2	–	–	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
3	–	–	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от исходного – ввести повторно МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Снижение ХГЧ ≥15% от исходного – динамика ХГЧ 1 раз в неделю.
4	• Измерить уровень ХГЧ	• Измерить уровень ХГЧ • повторно ввести МТ 50 мг/м <sup>2</sup> внутримышечно	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
5	–	–	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от уровня 3–5-го дня – ввести третью дозу МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Снижение ХГЧ ≥15% – динамика ХГЧ 1 раз в неделю
6	–	–	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
7	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от 4–7-го дня – ввести вторую дозу МТ 50 мг/м <sup>2</sup> внутримышечно. Снижение ХГЧ ≥15% от 4–7-го дня – контроль 1 раз в неделю.	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от 4–7-го дня – ввести третью дозу МТ 50 мг/м <sup>2</sup> внутримышечно. Снижение ХГЧ ≥15% – контроль 1 раз в неделю	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от 5–7-го дня – ввести четвертую дозу МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Снижение ХГЧ ≥15% – динамика ХГЧ 1 раз в неделю
8	–	–	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
11	–	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от 7–11-го дня – ввести четвертую дозу МТ 50 мг/м <sup>2</sup> внутримышечно. Снижение ХГЧ ≥15% от 7–11-го дня – контроль 1 раз в 7 дней	–
14	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от 7–14-го дня – повторная доза МТ 50 мг/м <sup>2</sup> внутримышечно. Снижение ХГЧ ≥15% – динамика уровня 1 раз в неделю	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от 11–14-го дня – хирургическое лечение. Снижение ХГЧ ≥15% от 11–14-го дня – контроль 1 раз в 7 дней	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от 7–14-го дня – ввести пятую дозу МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Снижение ХГЧ ≥15% – динамика ХГЧ 1 раз в неделю
15	–	–	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
21	• Измерить уровень ХГЧ. Если введено 3 дозы и снижение ХГЧ <15% от 14–21-го дня – хирургическое лечение	–	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ <15% от 14–21-го дня – хирургическое лечение

Двухдозовый протокол предназначен для пациенток с внематочной трубной беременностью, у которых уровень ХГЧ >3000 мМЕ/мл и/или размер плодного яйца >2 см (см. табл. 1). В такой ситуации МТ в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> вводится в 1 и 4-й дни, а контроль уровня ХГЧ проводится в 1, 4 и 7-й день. Если на 7-й день уровень ХГЧ снижается более чем на 15% по сравнению с предыдущим измерением, лечение прекращается и начинается фаза наблюдения с еженедельным измерением уровня ХГЧ до неопределяемого значения. Если уровень ХГЧ в сыворотке снижается <15%, то третья доза МТ может быть введена на 7-й день, а уровень ХГЧ повторно оценивается на 11-й день. Четвертая доза МТ может быть введена на 11-й день при недостаточном снижении уровня ХГЧ с последующим его контролем на 14-й день. Если сохраняется недостаточное снижение уровня ХГЧ, следует провести оперативное лечение.

Для пациенток с интерстициальной беременностью возможно применение многодозового протокола введения МТ по 1 мг/кг в сутки внутримышечно или внутривенно (максимальная доза 100 мг) в 1, 3, 5 и 7-й дни и Лейковорина внутримышечно на 2, 4, 6 и 8-е сутки [41]. Уровень ХГЧ оценивается в 1, 3, 5 и 7-й день. Если уровень ХГЧ снижается более чем на 15% от предыдущего, лечение прекращают и начинают фазу наблюдения.

Фаза наблюдения состоит из еженедельных измерений уровня ХГЧ в крови. Если показатель ХГЧ снижается <15% от предыдущего, вводится дополнительная доза МТ из расчета 1 мг/кг внутримышечно, а на следующий день вводится

Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно. Уровень ХГЧ необходимо отслеживать до тех пор, пока он не станет неопределяемым. В одном исследовании средняя продолжительность наблюдения до достижения неопределяемых уровней ХГЧ составила 43±64 дня [44, 45].

На фоне консервативного лечения ВБ МТ все пациентки должны придерживаться следующих рекомендаций [10]:

- соблюдать половой покой до момента получения отрицательного результата ХГЧ;
- исключить интенсивные физические нагрузки из-за теоретического риска разрыва маточной трубы;
- ограничить время пребывания на солнце для снижения риска развития дерматита на фоне применения МТ;
- исключить прием витаминов, содержащих фолиевую кислоту;
- исключить применение нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающих почечную экскрецию МТ. При развитии болевого синдрома возможно применение ацетаминофена.

### Комбинированная лекарственная терапия ВБ

В настоящее время продолжают поиск и разработку вариантов медикаментозного лечения ВБ. Опубликованы данные о комбинированном применении МТ с мифепристоном и гестифитинибом.

Метаанализ трех рандомизированных исследований включил 442 пациентки с внематочной трубной беременностью, получавших однодозовую схему терапии МТ и



комбинированное лечение МТ с мифепристоном (600 мг). Значимых различий в эффективности терапии и в частоте хирургического лечения не выявлено [46].

Гефитиниб избирательно ингибирует тирозинкиназный домен рецептора эпидермального фактора роста, экспрессия которого повышена в цитотрофобласте и в опухолевых клетках (немелкоклеточный рак легких, рак молочной железы). Предварительное исследование эффективности комбинации МТ с гефитинибом при лечении ВБ показало большую скорость снижения уровня ХГЧ по сравнению с монотерапией МТ [47, 48].

### Выжидательная тактика при ведении пациенток с ВБ

Выжидательная тактика остается методом выбора только для небольшой части пациенток и возможна при низком уровне ХГЧ ( $\leq 200$  мЕ/мл), бессимптомном течении, подписанном информированном согласии, высокой комплаентности и доступности медицинской помощи.

Ключевыми моментами для выбора выжидательной тактики являются отсутствие жалоб, низкий уровень ХГЧ ( $\leq 200$  мМЕ/мл) и/или его снижение на 10% от исходного показателя при динамическом наблюдении [49–51]. Выжидательная тактика оправдана на самых ранних сроках гестации, когда невозможно дифференцировать внематочную от развивающейся маточной беременности малого срока.

Во французском популяционном исследовании 843 женщин с выжидательной тактикой ведения ВБ разрыв маточной трубы произошел у 18% [51]. При этом средняя частота разрыва маточной трубы при лечении МТ составляет от 7 до 14% [52].

Уровень ХГЧ должен быть определяющим в выборе тактики ведения пациенток. При его значении менее 1500 мМЕ/мл спонтанное разрешение беременности происходит в 79% случаев, а риск разрыва маточной трубы возрастает на 0,12% на каждую единицу увеличения ХГЧ [49, 53, 54].

Бессимптомным пациенткам с ВБ, медленной динамикой снижения или стабилизацией уровня ХГЧ в двух последовательных измерениях целесообразно провести лечение МТ.

Критерием эффективности выжидательной тактики является достижение неопределяемого уровня ХГЧ (менее 5–10 мМЕ/мл), отсутствие осложнений, необходимости применения МТ или оперативного лечения. Согласно ряду исследований эффективность метода составляет от 47 до 100% [49, 53, 55] и сопоставима с терапией МТ [49, 54, 56].

В одном рандомизированном исследовании, включившем 80 пациенток с внематочной трубной беременностью и уровнем ХГЧ  $< 1500$  мМЕ/мл, назначен МТ (50 мг/м<sup>2</sup>) или плацебо [54]. В результате не выявлено существенных различий в скорости снижения ХГЧ (МТ 83%, плацебо 76%) и в среднем времени до разрешения беременности (18 дней против 14 дней). Хирургическое вмешательство выполнено у 24% женщин с выжидательной тактикой и у 17% с МТ [54].

В другом исследовании ( $n=73$ ) с аналогичным дизайном пациенткам проводилась терапия МТ в дозе 1 мг/кг массы тела (максимальная доза 100 мг) или выжидательная тактика [53]. Медиана ХГЧ составила 535 мМЕ/мл в группе МТ и 708 мМЕ/мл – в группе ожидания. Скорость снижения уровня ХГЧ оказалась выше при начальной терапии МТ (76% против 59%), но медиана времени до достижения неопределяемого уровня ХГЧ являлась сопоставимой в обеих группах (МТ – 34 дня, выжидательная тактика – 38 дней). В группе с выжидательной тактикой 28% пациенток переведены на терапию МТ, а в 13% случаев потребовалось оперативное лечение. В группе с терапией МТ 22% женщин

потребовалось повторное введение препарата и в 2% (1/41) выполнено оперативное лечение [57].

В литературном обзоре исследований, включивших 877 пациенток с выжидательной тактикой ведения ВБ, у 69% наступило спонтанное ее разрешение [58, 59]. Проведенная в последующем гистеросальпингография показала, что проходимость пораженной маточной трубы сохраняется у 93% пациенток, а частота наступления маточной беременности варьирует от 63 до 88% [60, 61].

### Заключение

В Российской Федерации с 2021 г. действует клинический протокол «Внематочная (эктопическая) беременность». Согласно ему по решению врачебной комиссии пациенткам, заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, может быть предложен вариант консервативного лечения с применением МТ.

Кандидатами для лечения МТ являются гемодинамически стабильные женщины с уровнем  $\beta$ -ХГЧ до 5000 МЕ/л при отсутствии ультразвуковых признаков сердечной деятельности у эмбриона и готовности пациентки к последующему наблюдению.

Предпочтение отдается однократному протоколу, эффективность которого превышает 85%. Дополнительное введение МТ требуется 15% пациенток, а хирургическое лечение в связи с неэффективностью медикаментозного проводится в среднем в 10% случаев.

Выжидательная тактика возможна при уровне  $\beta$ -ХГЧ менее 1000 МЕ/л и только у бессимптомных пациенток. Рекомендовано повторное исследование уровня ХГЧ через 48 ч с дальнейшим решением вопроса о лечении консервативным или оперативным путем.

Имеющиеся данные указывают на то, что МТ является эффективной и безопасной альтернативой хирургическому лечению ВБ. Результаты большинства опубликованных работ свидетельствуют о высокой эффективности применения МТ с минимальным риском развития побочных эффектов.

Разработанные одно-, двух- и многодозовые схемы введения МТ позволяют применять протокол в различных клинических ситуациях. Критерием выбора схемы введения препарата является уровень хорионического гонадотропина в сыворотке крови.

Приоритетным направлением современного здравоохранения является сохранение репродуктивного здоровья женщин. В связи с этим применение консервативной тактики лечения пациенток с ВБ позволяет не только избежать хирургического вмешательства и связанных с ним осложнений, но и обеспечить анатомическую и функциональную сохранность органов женской репродуктивной системы.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Ю.Э. Доброхотова – формулирование задачи; Е.И. Боровкова, Т.Н. Белоусова, Н.И. Соваев, В.Д. Егорушкина, А.Д. Кладницкая, А. Ермакова – сбор материала и написание статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Yu.E. Dobrokhotova — problem formulation; E.I. Borovkova,

T.N. Belousova, N.I. Sovaev, V.D. Egorushkina, A.D. Kladnitskaya, A. Ermakova – collecting data and writing the article.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Zane SB, Kieke BA Jr, Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J.* 2002;6:227.
- Справочник Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2019; с. 30 [Spravochnik Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2019; p. 30 (in Russian)].
- Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1052.
- Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010;115:495.
- Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population. 2004–2008. *Fertil Steril.* 2014;102:1671.
- Mann LM, Kreisel K, Llata E, et al. Trends in Ectopic Pregnancy Diagnoses in United States Emergency Departments. 2006–2013. *Matern Child Health J.* 2020;24:213.
- Stulberg DB, Cain L, Dahlquist IH, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy morbidity and mortality in low-income women. 2004–2008. *Hum Reprod.* 2016;31:666.
- Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstet Gynecol.* 2011;117:837.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1479.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100:638.
- Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:261.
- Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril.* 2007;87:481.
- Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med.* 1999;341:1974.
- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101:778.
- Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, et al. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:181.
- Gamzu R, Almog B, Levin Y, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod.* 2002;17:2585.
- Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:411.
- Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2005;24:591.
- Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1192.
- Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, et al. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril.* 2004;82:137.
- Takacs P, Rodriguez L. High folic acid levels and failure of single-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89:301.
- Levine Y, Yahav L, Schwarzman P, et al. The correlation between endometrial thickness and the criteria for MTX treatment for ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41:1230.
- Fang T, Chen M, Yu W, et al. The predictive value of endometrial thickness in 3117 fresh IVF/ICSI cycles for ectopic pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50:102072.
- Hoyos LR, Malik M, Najjar M, et al. Morbid obesity and outcome of ectopic pregnancy following capped single-dose regimen methotrexate. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295:375.
- Levin G, Meyer R, Dior U, et al. Outcome of methotrexate treatment for ectopic pregnancies among obese women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;101790.
- Mol F, Mol BW, Ankum WM, et al. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008;14:309.
- Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;95:407.
- Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, et al. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients' health-related quality of life. *Fertil Steril.* 1998;70:511.
- Grimes DA. Estimation of pregnancy-related mortality risk by pregnancy outcome, United States, 1991 to 1999. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:92.
- Oriol B, Barrio A, Pacheco A, et al. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2008;90:1579.
- Wiser A, Gilbert A, Nahum R, et al. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle. *Reprod Biomed Online.* 2013;26:449.
- Gay C, Perrin J, Courbiere B, et al. Impact of salpingectomy for ectopic pregnancy on the ovarian response during IVF stimulation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48:727.
- Ohannessian A, Loundou A, Courbiere B, et al. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29:1949.
- Strauss JF, Williams CJ. The ovarian life cycle. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 5th ed., Strauss JF, Barbieri RL (Eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2004; p. 213.
- Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, et al. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2009;27:85.
- Chouinard M, Mayrand MH, Ayoub A, et al. Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy. *Fertil Steril.* 2019;112:112.
- Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1844.
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD000324.
- Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, et al. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:95.
- Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG.* 2004;111:1283.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e91.

42. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1759.
43. Natale A, Candiani M, Barbieri M, et al. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117:87.
44. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, et al. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol.* 1998;92:989.
45. Tang A, Baartz D, Khoo SK. A medical management of interstitial ectopic pregnancy: a 5-year clinical study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46:107.
46. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e27851.
47. Nilsson UW, Johns TG, Wilmann T, et al. Effects of gefitinib, an epidermal growth factor receptor inhibitor, on human placental cell growth. *Obstet Gynecol.* 2013;122:737.
48. Skubisz MM, Horne AW, Johns TG, et al. Combination gefitinib and methotrexate compared with methotrexate alone to treat ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:745.
49. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996;88:775.
50. Webster K, Eadon H, Fishburn S, et al. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;367:l6283.
51. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline [NG126]. National Institute for Health Care Excellence. April. 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/chapter/Recommendations#management-of-miscarriage>. Accessed: 03.03.2021.
52. Bachman EA, Barnhart K. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55:440.
53. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod.* 2013;28:60.
54. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:171.
55. van Mello NM, Mol F, Adriaanse AH, et al. The METEX study: methotrexate versus expectant management in women with ectopic pregnancy: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2008;8:10.
56. Silva PM, Araujo Júnior E, Cecchino GN, et al. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a double-blind randomized trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:939.
57. van Mello NM, Mol F, Hajenius PJ, et al. Randomized comparison of health-related quality of life in women with ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location treated with systemic methotrexate or expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;192:1.
58. Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55:461.
59. Dooley W, De Braud L, Memtsa M, et al. Physical resolution of tubal ectopic pregnancy on ultrasound imaging following successful expectant management. *Reprod Biomed Online.* 2020;40:880.
60. Strobelt N, Mariani E, Ferrari L, et al. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *J Reprod Med.* 2000;45:803.
61. Helmy S, Sawyer E, Ofili-Yebovi D, et al. Fertility outcomes following expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:988.

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023