

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Konservatyvi ektopinio kiaušintakinio nėštumo priežiūra. Mokslinės literatūros apžvalga
Conservative Management of Tubal Ectopic Pregnancy. Literature Review

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: Gerda Jackutė, VI kursas, 5 gr.

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovė

Asist. dr. Diana Bužinskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros vadovė

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: gerda.jackute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	2
SANTRUMPŲ SĄRAŠAS	3
ĮVADAS	3
METODIKA IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	4
EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO ETIOLOGIJA IR RIZIKOS VEIKSNIAI	4
EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO KLINIKINIAI SIMPTOMAI	5
EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO DIAGNOSTIKA	6
<i>ANAMNEZĖ IR KLINIKINIS IŠTYRIMAS</i>	6
<i>LABORATORINIAI TYRIMAI</i>	7
<i>ULTRAGARSINIS TYRIMAS</i>	7
<i>DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA</i>	8
EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO GYDYMAS	9
<i>MEDIKAMENTINIS GYDYMAS METOTREKSATU</i>	10
GYDYMO METOTREKSATU KONTRAINDIKACIJOS	11
GYDYMO METOTREKSATU ŠALUTINIAI REIŠKINIAI	11
TOLESNĖ PACIENTĖS PRIEŽIŪRA IR GYDYMO IŠEITYS	12
PASTOJIMO GALIMYBĖS PO GYDYMO METOTREKSATU	12
ATEITIES KONSERVATYVAUS GYDYMO PERSPEKTYVOS	12
<i>CHIRURGINIS GYDYMAS</i>	14
<i>KONSERVATYVI EKTOPINIO NĖŠTUMO PRIEŽIŪRA (AKTYVI STEBĖSENA)</i>	15
TOLESNĖ PACIENTĖS PRIEŽIŪRA IR STEBĖJIMAS	16
KONSERVATYVIOS EKTOPINIO NĖŠTUMO PRIEŽIŪROS IŠEITYS	17
KONSERVATYVIOS EKTOPINIO NĖŠTUMO PRIEŽIŪROS Palyginimas su kitais gydymo metodais	19
PASTOJIMO GALIMYBĖS PO KONSERVATYVIOS EKTOPINIO NĖŠTUMO PRIEŽIŪROS	20
<i>REZUS IZOIMUNIZACIJA</i>	21
REPRODUKČINĖS IŠEITYS PO EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO	21
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	22
LITERATŪROS SĄRAŠAS	23

SANTRAUKA

Ektopinis (negimdinis) nėštumas – tai nėštumo patologija, kai apvaisinta kiaušialąstė implantuojasi ne gimdos ertmėje. Tobulėjant medicinai, mirtingumas nuo šios būklės mažėja, tačiau ji vis tiek išlieka pagrindine moterų mirties priežastimi pirmuoju nėštumo trečdaliu. Negimdinis nėštumas diagnozuojamas apie 2% nėščiųjų, o dažniausia jo lokalizacija yra kiaušintakis – 98% ektopinio nėštumo atvejų. Ektopinio kiaušintakinio nėštumo riziką didina įvairūs veiksniai, tokie kaip buvusios dubens organų infekcijos, negimdiniai nėštumai ir kiaušintakių operacijos praecityje bei pagalbinio apvaisinimo procedūros. Šie rizikos veiksniai gali sutrikdyti įprastą embriono transportą į gimdos ertmę ir sąlygoti implantaciją kiaušintakiuose. Negimdinio nėštumo gydymas gali būti medikamentinis, chirurginis arba konservatyvi priežiūra (aktyvi stebėseną). Tobulėjant diagnostikos galimybėms, ektopinis nėštumas nustatomas anksčiau, esant stabiliai pacientės būklei, todėl dažniau galima rinktis konservatyvius metodus. Svarbiausi aspektai, svarstant aktyvią stebėseną, yra pacienčių atrankos kriterijai, rizikos vertinimas ir tolesnė sveikatos priežiūra. Konservatyvi priežiūra paprastai rekomenduojama hemodinamiškai stabilioms, klinikinių simptomų neturinčioms moterims su maža žmogaus beta chorioninio gonadotropino koncentracija ir nedideliu ektopiniu nėštumu, be matomos vaisiaus širdies veiklos. Konservatyvios priežiūros eiga ir sėkmė priklauso nuo pradinės žmogaus beta chorioninio gonadotropino koncentracijos kraujyje bei tolesnės jos dinamikos. Pasirinkus šią gydymo taktiką, būtina nuolatos stebėti žmogaus beta chorioninio gonadotropino kiekį tol, kol bus nustatyta ikinėštuminė norma. Lyginant su kitais gydymo būdais, konservatyvi nėščiosios priežiūra leidžia išvengti su operacija susijusių komplikacijų, medikamentų šalutinio poveikio, sumažina hospitalizacijų skaičių bei gali pagerinti ateities pastojimo galimybes. Tačiau svarbu nepamiršti, jog taikant aktyvią stebėseną, tolesnis pacientės stebėjimas gali trukti ilgiau bei išlieka gydymo nesėkmės ir ektopinio nėštumo plyšimo rizika.

Raktažodžiai: ektopinis nėštumas, kiaušintakinis nėštumas, konservatyvus gydymas, aktyvi stebėseną

SUMMARY

Ectopic pregnancy occurs when the embryo implants outside the uterine cavity. Although mortality rates associated with ectopic pregnancy have declined in recent years, it remains the leading cause of maternal death during the first trimester of pregnancy. It affects approximately 2% of pregnant women, with tubal localization accounting for 98% of ectopic pregnancies. Various factors increase the risk of tubal pregnancy, including a history of pelvic infections, ectopic pregnancies, tubal surgeries, and assisted reproductive technology procedures. These factors can disrupt the normal tubal transport of the fertilized egg, leading to implantation outside the uterus. Currently, treatment choices for women with ectopic pregnancy include surgical, medical, and expectant management

approaches. As diagnostics improve, ectopic pregnancies are being detected earlier, often in stable patients, enabling health professionals to opt for conservative methods more frequently. Critical considerations in conservative management include patient selection, risk stratification, and monitoring protocols. Optimal candidates typically are asymptomatic and present with low beta-human chorionic gonadotropin levels, small ectopic masses, and absence of hemodynamic instability or fetal cardiac activity. The success of expectant management depends on initial beta-human chorionic gonadotropin and its early tendencies. Close monitoring of beta-human chorionic gonadotropin levels until they normalize is essential during conservative management. Compared to other tubal pregnancy treatment methods, expectant management offers benefits such as reduced post-operative complications and medication side effects, shorter hospital stays, and better reproductive outcomes. However, the risk of treatment failure, ectopic rupture and prolonged follow-up monitoring persists.

Keywords: ectopic pregnancy, tubal pregnancy, conservative management, expectant management

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

AKS – arterinis kraujo spaudimas

EAFR – epidermio augimo faktoriaus receptoriai

FAST – angl. *Focused Assessment with Sonography for Trauma*

hCG – žmogaus chorioninis gonadotropinas

į/r – į raumenis

IL8 – interleukinas 8

MTX – metotreksatas

PROKR2 – prokinetinis receptorius 2

TVUG – transvaginalinis ultragarsas

ĮVADAS

Ektopinis (negimdinis) nėštumas – tai nėštumas, kuris vystosi ne gimdos ertmėje. Apie 2% visų pastojusių moterų nustatomas ektopinis nėštumas, o dažniausia jo lokalizacija yra kiaušintakis (98% ektopinio nėštumo atvejų) (1–3). Retesniais atvejais apvaisinta kiaušialąstė implantuojasi gimdos rando po cezario pjūvio operacijos, pilvo ertmėje, kiaušidėje, gimdos kaklelio kanale ar gimdos rudimentiniame raga (3). Taip pat negimdinis nėštumas gali vystytis vienu metu su nėštumu gimdoje (heterotopinis nėštumas) (2). Dažniausi ektopinio nėštumo klinikiniai simptomai yra pilvo skausmas, kraujavimas iš makšties bei vėluojančios mėnesinės, tačiau gali pasitaikyti ir besimptomų atvejų. Svarbu laiku diagnozuoti ir suteikti pagalbą vaisingo amžiaus pacientėms, kurioms įtariama

ši patologija, kadangi ektopinis nėštumas yra gyvybei pavojinga būklė, didinanti moterų mirtingumo skaičių pirmuoju nėštumo trečdaliu (3,4). Nors 90% atvejų ektopinis kiaušintakinis nėštumas yra diagnozuojamas nesant kiaušintakio plyšimo, ši ūmi komplikacija sąlygoja apie 3% nėščiųjų mirčių išsivysčiusiose šalyse (5). Negimdinio nėštumo gydymas gali būti medikamentinis, chirurginis arba aktyvi stebėseną (3,4). Tobulėjant diagnostikos galimybėms, ektopinis nėštumas nustatomas ankstyvuojant laikotarpiu, esant stabiliai pacientės būklei, o tai leidžia dažniau rinktis konservatyvius gydymo metodus. Kadangi ne maža dalis ektopinių kiaušintakinių nėštumų išsisprendžia savaime, vis daugiau dėmesio skiriama aktyvios stebėsenos taktikai – būklės monitoravimui, netaikant kitų intervencijų. Nors šis gydymo būdas gali padėti išvengti operacijos ir medikamentų sukeltų šalutinių reiškinių, daliai potencialiai tinkamų pacienčių konservatyvi priežiūra nėra siūloma dėl klinikinių duomenų trūkumo apie jos efektyvumą ir saugumą (6).

Šio darbo tikslas – vertinant ir analizuojant mokslinės literatūros šaltinius, apžvelgti dažniausios ektopinio nėštumo formos – kiaušintakinio nėštumo – konservatyvios priežiūros indikacijas, veiksmingumą bei rizikas ir palyginti jos išeitis su kitomis ektopinio nėštumo gydymo taktikomis.

METODIKA IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Mokslinės literatūros apžvalga atlikta naudojantis kompiuterinėmis bibliografinėmis medicininėmis duomenų bazėmis: PubMed, Elsevier, ScienceDirect, Springerlink ir UpToDate. Paieškai naudoti kriterijai: anglų kalba, publikacijos data – 10 metų (2014-2024 m.). Paieškai naudoti raktažodžiai ir jų kombinacijos anglų kalba: „ectopic pregnancy“, „tubal pregnancy“, „conservative management“, „expectant management“. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje analizuotos 67 mokslinės publikacijos.

EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO ETIOLOGIJA IR RIZIKOS VEIKSNIAI

Kiaušintakinis nėštumas atsiranda dėl sutrikusio embriono transportavimo ir kiaušintakių struktūros pokyčių, lemiančių nenormalią implantaciją. Apvaisinto kiaušinėlio implantaciją į gimdos gleivinę užtikrina kiaušintakio sienos lygiųjų raumenų susitraukimai ir epitelio virpamieji plaukeliai, kuriuos veikia įvairūs toksiniai, infekciniai, imunologiniai bei hormoniniai veiksniai (7,8). Rūkymas ir infekcijos mažina virpamųjų plaukelių tankį, o virpamųjų plaukelių judėjimas keičiasi priklausomai nuo hormonų svyravimų menstruacinio ciklo metu. Uždegiminiai procesai taip pat yra susiję su kiaušintakiniu nėštumu: uždegimas sukelia kiaušintakio disfunkciją, todėl sutrinka kiaušintakio pratekamumas. Taip pat, esant kiaušintakio pažeidimui, padaugėja uždegiminių citokinų, kurie skatina embriono implantaciją ir angiogenezę kiaušintakyje. Be to, esant ektopiniam nėštumui dažnai

nustatomas padidėjęs makrofagų ir intraepitelinių limfocitų kiekis, potencialiai neigiamai veikiantis kiaušintakio funkciją (9).

Jeigu apvaisinta kiaušialąstė implantuojasi kiaušintakyje, didžiausia tikimybė, jog implantacija įvyks ampulėje (70%). Kiek rečiau apvaisinta kiaušialąstė gali implantuotis kiaušintakio sąsmaukoje (13%), fimbrijose (12%) ar intersticinėje kiaušintakio dalyje (3%) (8,10). Nors daugeliu ectopinio nėštumo atvejų nėra nustatoma rizikos veiksnių, pastebėta, jog moterys, kurioms anksčiau buvo diagnozuotas nėštumas ne gimdoje, turi didesnę jo pasikartojimo tikimybę (11). Jeigu negimdinis nėštumas buvo vieną kartą, pasikartojimo rizika yra apie 10%, o jeigu buvo du ar daugiau kartų – rizika padidėja virš 25% (1). Tai lemia ne tik esamas kiaušintakio anatomijos ar funkcijos sutrikimas, dėl kurio įvyko pirminis ectopinis nėštumas, bet ir gydymo būdo pasirinkimas – salpingostomija ar kitos kiaušintakio operacijos didina pasikartojančio ectopinio nėštumo riziką (12). Kitas svarbus kiaušintakinio ectopinio nėštumo rizikos veiksnys yra dubens organų infekcijos, pvz.: salpingitas bei chlamidijų ar gonorėjų sukeltos lytinės infekcijos (13). Uždegiminis procesas ir jo metu atsirandantys sąauginiai pakitimai gali sutrikdyti kiaušintakių praeinamumą bei paskatinti negimdinio nėštumo vystymąsi. Be to, kai kuriuose moksliniuose tyrimuose pastebėta, jog praeityje buvusi chlamidiozė, nėštumo nutraukimai ar rūkymas sukelia PROKR2 (prokinetinio receptoriaus 2) ir citokino IL8 (interleukino 8) reguliacijos sutrikimus. PROKR2 yra atsakingas už lygiųjų raumenų susitraukimą, o IL8 skatina uždegimą, todėl atsiradus šių baltymų disbalansui labiau tikėtina, jog embrionas implantuosis kiaušintakyje (14,15). Taip pat kiaušintakinis ectopinis nėštumas nustatomas 2-3 kartus dažniau esant vaisingumo problemoms. Tam įtakos turi ne tik kiaušintakio patologija, sąlygojanti nevaisingumą, bet ir pagalbinio apvaisinimo procedūros (1,14). Ectopinio nėštumo dažnis po pagalbinio apvaisinimo yra 2,1%-8,6%, o natūraliai pastojus apie 2% (16). Dar vienas rizikos veiksnys yra vyresnis amžius. Pastebėta, kad vyresnėms nei 35 m. moterims negimdinis nėštumas nustatomas dažniau tiek pastojus natūraliai, tiek taikant pagalbinį apvaisinimą. Tikėtina, kad tam turi įtakos su amžiumi prastėjanti kiaušintakių funkcija, sąlygojanti sutrikusį embriono transportavimą (9,17). Kita vertus, moterys, naudojančios hormoninę kontracepciją ar intrauterinę spirale, turi mažesnę bet kokio nėštumo riziką, taip pat ir ectopinio. Visgi jeigu jos pastoja, tikimybė, jog nėštumas bus ne gimdoje, yra didesnė, lyginant su pacientėmis, kurios nenaudoja jokios kontracepcijos (1,14,18). Kiti veiksniai, tokie kaip skubioji hormoninė kontracepcija ar praeityje buvęs persileidimas, neturi reikšmingos sąsajos su padidėjusia ectopinio nėštumo rizika (16).

EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Negimdinis ectopinis nėštumas turėtų būti įtariamas visoms vaisingo amžiaus moterims, besiskundžiančioms skausmu apatinėje pilvo srityje, kraujavimu iš makšties ar amenorėja. Apie 20%

pacienčių, kurioms nustatomi minėti simptomai ir jų nėštumo testo rezultatas yra teigiamas, diagnozuojamas ektopinis nėštumas. Pirmieji ektopinio nėštumo simptomai dažniausiai stebimi praėjus 6-9 savaitėms nuo paskutinių menstruacijų, tačiau galimi ir besimptomiai atvejai (19,20). Kraujavimas iš makšties atsiranda dėl endometriumo atsisluoksniavimo, įvykus ektopinio nėštumo implantacijai, o ne dėl kiaušintakio pažeidimo. Kraujavimo gausumas gali būti įvairus: nuo tepančio pobūdžio kraujingų išskyrų iki kraujavimo, prilygstančio menstruacijoms. Paprastai moterims kraujavimas iš makšties atsiranda po amenorėjos laikotarpio. Dėl to šis ektopinio nėštumo sukeltas kraujavimas gali būti klaidingai vertinamas kaip menstruacijos ir sąlygoti uždelstą diagnostiką, ypač jei pacientės mėnesinių ciklas yra nereguliarus (20).

Skausmo pobūdis, lokalizacija ir stiprumas negimdinio kiaušintakinio nėštumo metu skiriasi. Dažnai skausmas prasideda pilvo ar dubens srityje ir lokalizuojasi vienoje pusėje – ten, kur embrionas implantuojasi ir išplečia kiaušintakį. Jeigu ektopinis nėštumas komplikuojasi kiaušintakio plyšimu bei hemoperitoneumu, skausmas tampa labiau generalizuotas (20). Kiaušintakio plyšimui būdingi ir kiti simptomai, kuriuos sukelia kraujavimas bei hipovoleminis šokas, pvz.: bendras silpnumas, presinkopė, sinkopė, dispnėja. Jeigu kraujavimas į pilvo ertmę yra pakankamai didelis ir staigus, skausmas gali iradijuoti į petį dėl diafragmos nervo (*nervus phrenicus*) dirginimo, o kraujo kaupimasis Duglaso ertmėje sukelia tiesiosios žarnos spaudimą ir norą tuštintis (7,20,21). Taip pat kartais pacientės skundžiasi normaliam nėštumui būdingais simptomais, tokiais kaip krūtų jautrumas, dažnas šlapinimasis, pykinimas ar vėmimas. Šie požymiai rečiau stebimi tarp moterų su ektopiniu nėštumu, kadangi jų progesterono, estradiolio ir žmogaus chorioninio gonadotropino (hCG) koncentracijos kraujyje yra mažesnės, nei nėštumo gimdoje atveju (20).

EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO DIAGNOSTIKA

ANAMNEZĖ IR KLINIKINIS IŠTYRIMAS

Pacientėms, kurioms stebimas hemodinamikos nestabilumas: sumažėjęs arterinis kraujo spaudimas (AKS), padidėjęs pulsas, ir/ar klinikinio ištyrimo metu įtariama ūminė pilvo patologija, turi būti skubiai atliekamas hCG tyrimas kraujyje ir FAST ultragarsinis tyrimas (angl. *Focused Assessment with Sonography for Trauma*), siekiant įvertinti laisvą skystį pilvo ertmėje bei galimai dėl negimdinio nėštumo plyšusį kiaušintakį. Jei įtariamas kiaušintakio plyšimas, reikalingas kuo greitesnis chirurginis būklės gydymas (7,20). Taip pat, esant dideliame kraujavime, būtina atlikti pacientės kraujo grupės nustatymo testą dėl galimo kraujo ar jo sudėtinių dalių perpylimo bei rezus izoimunizacijos rizikos (2).

Jei pacientė yra hemodinamiškai stabili, gydymas pradedamas surinkus išsamią anamnezę ir atlikus klinikinį ištyrimą. Būtina įvertinti ginekologinę ir akušerinę ligos istoriją, įskaitant paskutinių

menstruacijų datą, informaciją apie buvusias nesaugius lytinius santykius ir lytiškai plintančias ligas, naudojamas kontraceptines priemones, ginekologines ir pilvo ertmės organų operacijas, buvusių nėštumus (taip pat ir ektopinius) bei taikytą pagalbinį apvaisinimą (20). Fizinio ištyrimo metu įvertinamos gyvybinės funkcijos, dubens ir pilvo organai. Makšties skėtikliu apžiūrimi vidiniai lytiniai organai, galimi kraujavimo požymiai, o bimanualiniu tyrimu vertinami gimdos ir jos priedų dydis, dariniai, skausmingumas (2). Klinikinio ištyrimo metu moterims, esant plyšusiam kiaušintakiui dėl ektopinio nėštumo, paprastai nustatomi hemodinamikos nestabilumo požymiai, pvz., hipotenzija, tachikardija, labai skausmingas pilvas palpuojant ar klinikiniai ūminio peritonito simptomai (20). Tiriant pacientes, kai kiaušintakis yra neplyšęs, dažnai nustatomas skausmingumas gimdos kaklelyje ar gimdos prieduose (7). Be to, kartais palpuojamas skausmingas darinys gimdos priedų srityje (20).

LABORATORINIAI TYRIMAI

Diagnozuojant negimdinį nėštumą, būtinas laboratorinis nėštumo patvirtinimas. Nėštumo testas (atliekamas iš šlapimo) paprastai naudojamas pradiniam vertinimui (2). Nors pasitaiko situacijų, kai nėštumo testas būna neigiamas esant ektopiniam nėštumui, tokie atvejai yra itin reti (22). Visais atvejais atliekamas hCG kiekio nustatymas kraujyje. Nors tik vieno tyrimo rezultatais nereikėtų diagnozuoti ektopinio nėštumo, pradinė hCG koncentracija gali padėti numatyti konservatyvaus gydymo eigą (11). Siekiant diferencijuoti normalų ir pataloginį nėštumą, reikalingi pakartotiniai hCG kiekio tyrimai, o negimdinio nėštumo diagnozę patvirtinti galima tik kartu įvertinus ultragarsinius radinius gimdoje ir jos prieduose bei klinikinius simptomus. Kai hCG koncentracija kraujyje yra didesnė nei 2000 TV/l (riba skiriasi priklausomai nuo gairių), o nėštumas gimdoje nėra vizualizuojamas, tikėtina ektopinio nėštumo diagnozė. Siekiant įvertinti hCG kitimo dinamiką, tyrimas kartojamas kas 48 h (1,11,16). Normaliai besivystančio nėštumo gimdoje atveju, hCG koncentracija kraujyje turėtų padidėti bent 35% (iki dviejų kartų) kas dvi paras. Jei hCG dinamikoje nekinta arba didėja nepakankamai (atlikus bent tris hCG tyrimus), būtinas tolesnis pacientės ištyrimas dėl galimo negimdinio nėštumo (2,20). Jeigu stebimas hCG kiekio mažėjimas, paprastai diferencijuojama tarp nesivystančio nėštumo (gimdinio ar negimdinio) ir savaiminio persileidimo. Įprastai hCG koncentracijos sumažėjimas >21% rodo savaiminį gimdinio nėštumo persileidimą (2,16).

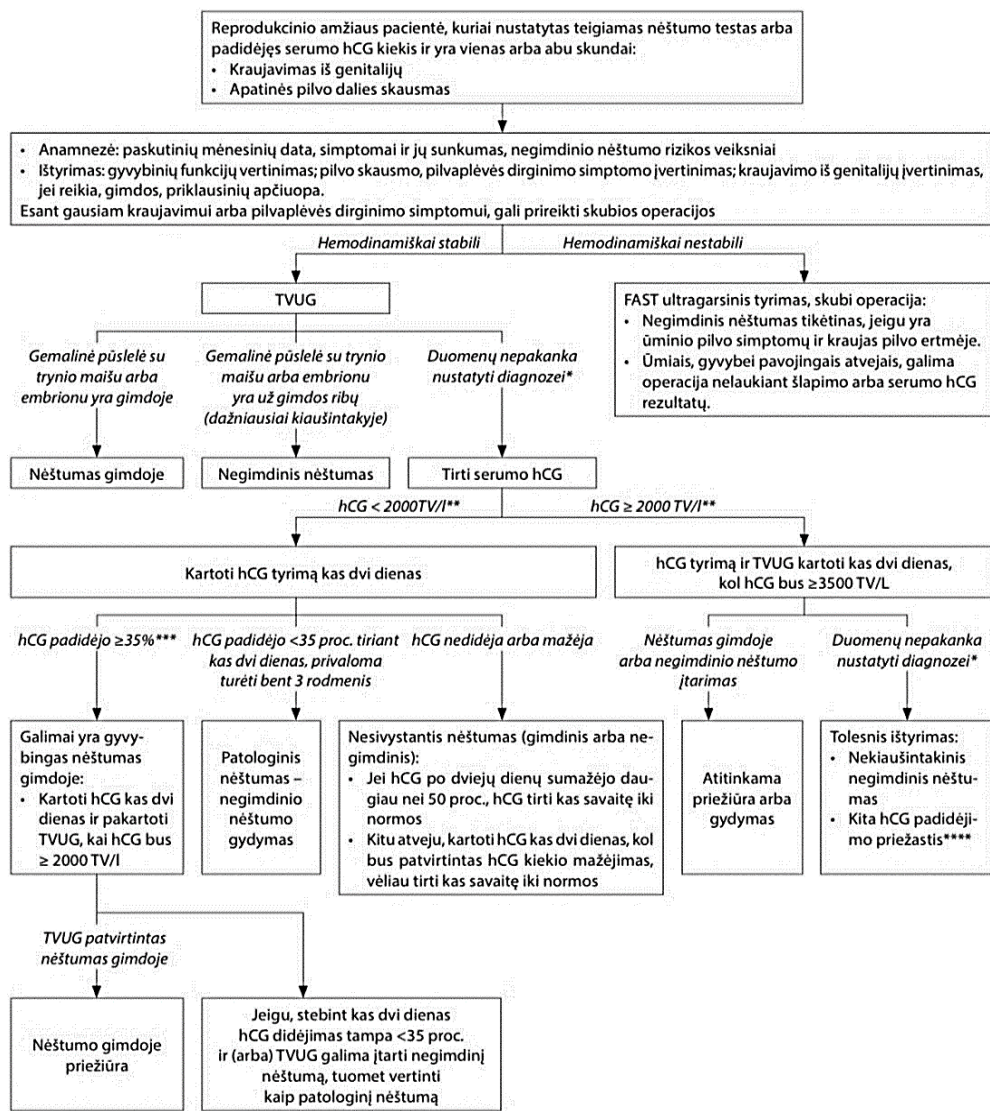
ULTRAGARSINIS TYRIMAS

Pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas, vertinant negimdinį nėštumą, yra transvaginalinė echoskopija (TVUG) (8). Net ir nesant klinikinių simptomų, daugiau nei 90% ektopinių nėštumų gali būti sėkmingai nustatyti naudojant šį ultragarsinį tyrimą. Kai hCG koncentracija yra ≥ 3500 TV/l, TVUG jautrumas svyruoja nuo 87,0% iki 99,0%, o specifiškumas – nuo 94,0% iki 99,9% (6). Jeigu

šio tyrimo metu gimdos ertmėje matoma gemalinė pūslelė su trynio maišu ar embrionas, patvirtinamas nėštumas gimdoje ir atmetama ektopinio nėštumo diagnozė, išskyrus retais heterotopinio nėštumo atvejais. Vien gemalinė pūslelė nėra pakankamas nėštumo gimdoje įrodymas, kadangi ji gali vizualiai imituoti „pseudo“ gemalinę pūslelę – kraujo ar skysčių sancaupą gimdos ertmėje, kuri kartais ultragarsinio tyrimo metu stebima moterims esant negimdiniam nėštumui (1,2). Ultragarsu patvirtinama ektopinio nėštumo diagnozė, kai gimdos priedų srityje nustatoma gemalinė pūslelė su trynio maišu ar embrionu. Įtarti ektopinį nėštumą galima, kai gimdos prieduose, atskirai nuo kiaušidės, matomas heterogeninės struktūros darinys su hipoechogenine zona. Visgi šio požymio diagnostinė vertė yra tik 80%, kadangi ultragarsiniai radiniai gali būti nesunkiai supainiojami su paratubarine cista, geltonkūniu, hidrosalpingsu, endometrioma ar žarnynu (1,2,11). Echoskopijos metu stebimas heterogeninis gimdos priedų darinys, kartu su laisvu intraperitoniniu skysčiu Duglaso ertmėje, galimai rodo plyšusį kiaušintakį ir hemoperitoneumą, todėl būtinas skubus pacientės būklės vertinimas ir chirurginis gydymas. Nors laisvas skystis pilvo ertmėje nėra absoliutus ektopinio nėštumo plyšimo kriterijus, skysčio kiekis yra tiesiogiai proporcingas plyšimo tikimybei (8).

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Kadangi klinikiniai ektopinio kiaušintakinio nėštumo simptomai yra nespecifiniai, būtina kitų panašių būklių diferencinė diagnostika. Kraujavimas iš makšties (nebūtinai esant skausmui) ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu gali atsirasti dėl implantacinio kraujavimo, gestacinės trofoblastinės ligos, subchorioninės hematomos, patirtos traumos ir esant gimdos kaklelio, makšties ar gimdos patologijai (pvz., polipams) (23). Apatinės pilvo srities skausmą nėščiosioms sukelia ūmus apendicitas, šlapimo takų akmenligė ar infekcija, divertikulitas, dubens uždegiminė liga, lejomios, tuboovarinis abscesas ar kiaušidės apopleksija. Taip pat pilvaplėvės dirginimo požymius gali sąlygoti gimdos priedų navikai ir cistos (ypač, jei plyšta) ar kiaušidžių perstimuliacijos sindromas esant ascitui. Svarbu negimdinį nėštumą diferencijuoti ir nuo ankstyvo, dar ultragarsinio tyrimo metu nestebimo nėštumo gimdoje ar savaiminio persileidimo (7,16,20). Apibendrintas negimdinio nėštumo diagnostikos algoritmas pateikiamas 1 paveiksle:

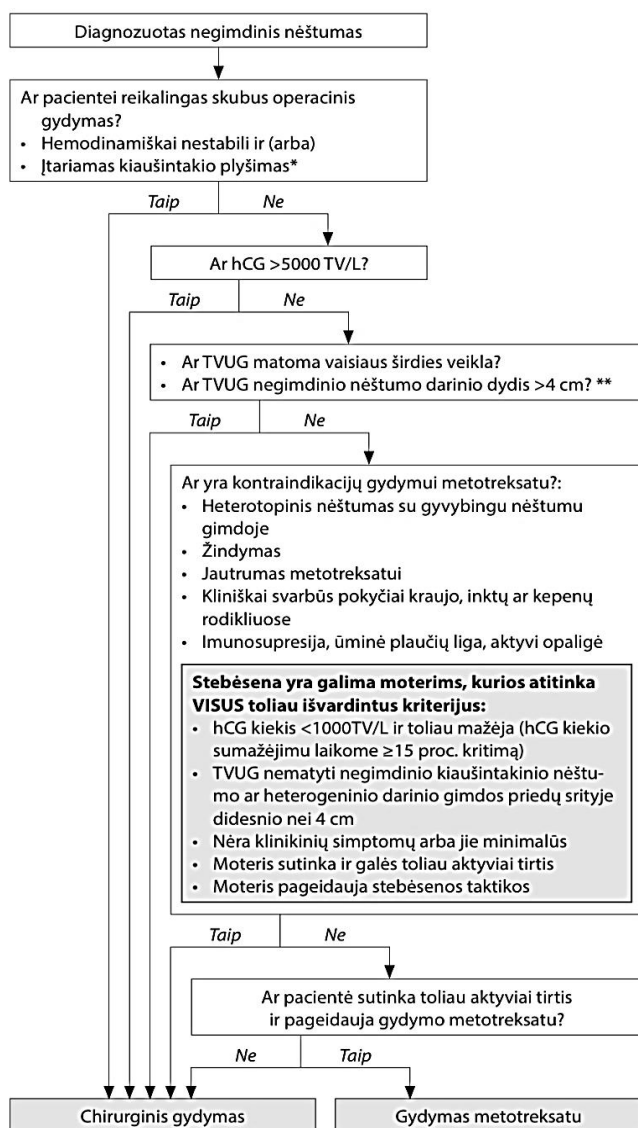


1 pav. Negimdinio nėštumo diagnostikos algoritmas (1,23,24).

hCG – žmogaus chorioninis gonadotropinas, TVUG – transvaginalinis ultragarsas, FAST – angl. *Focused Assessment with Sonography for Trauma*

EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO GYDYMAS

Ektopinio kiaušintakinio nėštumo gydymas gali būti chirurginis (salpingostomija arba salpingektomija), medikamentinis (metotreksato terapija) arba aktyvi stebėseną (konservatyvi priežiūra). Gydymo pasirinkimas priklauso nuo pacientės būklės ir anamnezės (klinikinių simptomų, hemodinamikos stabilumo), laboratorinių tyrimų (hCG kiekio kraujyje), TVUG radinių, gretutinių ligų bei kiaušintakio plyšimo rizikos. Taip pat svarbu atsižvelgti į vaisingumo išsaugojimo poreikį ir nėščiosios pageidavimus, bei tinkamai paaikškinti siūlomo gydymo privalumus, šalutinius reiškinius, galimas komplikacijas (16,25). Apibendrintas negimdinio nėštumo gydymo parinkimo algoritmas pateikiamas 2 paveiksle.



2 pav. Negimdinio nėštumo gydymo parinkimo algoritmas (1,26,27).

hCG – žmogaus chorioninis gonadotropinas, TVUG – transvaginalinis ultragarsas

MEDIKAMENTINIS GYDYMAS METOTREKSATU

Metotreksatas yra dažniausiai skiriamas vaistas gydant ektočinį kiaušintakinį nėštumą. Tai yra folio rūgšties antagonistas, kuris inhibuoja ląstelių DNR sintezę, pataiso mechanizmus ir replikaciją. Metotreksatas veikia audinius, kuriuose vyksta aktyvūs proliferacijos procesai, pvz.: kaulų čiulpus, burnos ir žarnų gleivinę, kvėpavimo takų epitelį, piktybines ląsteles, trofobląstą. Ektočinio nėštumo gydymui šis medikamentas pradėtas naudoti 1982 m. (1). Metotreksatas yra veiksmingas ir leidžia išvengti operacijos 65 – 95% negimdinio nėštumo atvejų, priklausomai nuo taikomos gydymo schemos (28). Įprastai naudojamos vienos dozės, dviejų dozių arba fiksuotos kelių dozių schemos (4). Metotreksatas gali būti skiriamas sistemiškai (į veną, į raumenis, gerti) arba tiesiogiai, taikant vietinę injekciją į negimdinį nėštumą. Įprastai taikoma vaisto injekcija į raumenis. Vietinė metotreksato injekcija nėra naudojama ektočinio kiaušintakinio nėštumo gydymui, kadangi

šis metodas yra mažiau veiksmingas bei yra sudėtingesnis – injekcija atliekama per makštį arba laparoskopijos metu per pilvą (29). Metotreksato dozė nustatoma kiekvienai pacientei individualiai. Vienos ir dviejų dozių schemose skiriama 50 mg/m² į/r. Pacientės kūno paviršiaus plotas skaičiuojamas pagal Mosteller formulę: kvadratinė šaknis ((ūgis (cm) x svoris (kg))/3600). Fiksuotoje kelių dozių schemoje kas antrą dieną skiriamos 1 mg/kg į/r metotreksato dozės, tarp kurių, siekiant susilpninti metotreksato šalutinį poveikį, leidžiamas leukovorinas (folinė rūgštis) 0,1 mg/kg į/r (1). Taip pat atliktuose klinikiniuose tyrimuose pastebėta, jog mažesnės nei standartinės metotreksato dozės (<50 mg/m²) yra panašiai veiksmingos ir gali padėti sumažinti šalutinius reiškinius (30).

GYDYMO METOTREKSATU KONTRAINDIKACIJOS

Ektopinio kiaušintakinio nėštumo gydymas metotreksatu galimas tik įvertinus kontraindikacijas ir pacientei sutikus tęsti tolesnį būklės stebėjimą po vaisto paskyrimo. Skiriamos absoliučios ir santykinės kontraindikacijos metotreksatui. Nėščiosios, kurioms rekomenduojamas šis gydymas, privalo būti hemodinamiškai stabilios būklės ir neturėti kitų simptomų, būdingų kiaušintakio plyšimui. Taip pat metotreksato negalima skirti esant tokioms gretutinėms būklėms, kaip kliniškai reikšmingas inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, kaulų čiulpų liga, imunodeficitas, vidutinio ar sunkaus lygio anemija, leukopenija ar trombocitopenija, aktyvi opaligė, ūminė plaučių liga, jautrumas metotreksatui, žindymas, intrauterinis nėštumas, sunkios infekcijos, pvz., ŽIV, tuberkuliozė, neseniai buvęs skiepijimas gyvomis vakcinomis (1,11,31).

GYDYMO METOTREKSATU ŠALUTINIAI REIŠKINIAI

Šalutiniai metotreksato reiškiniai paprastai priklauso nuo vaisto dozės bei gydymo trukmės. Šalutinis vaisto poveikis stebimas 30% atvejų taikant vienos dozės gydymo schemą ir 40% atvejų taikant dviejų dozių schemą (32). Dažniausiai stebimi virškinimo sistemos sutrikimai, pvz.: pykinimas, vėmimas, meteorizmas, skrandžio opos ar stomatitas (1,11,28,33). Taip pat dažnai metotreksatu gydomos moterys jaučia pilvo skausmą, kuris įprastai stebimas 2-3 dieną po vaisto skyrimo. Tikėtina, jog šis skausmas atsiranda dėl medikamento citotoksinio poveikio trofoblastiniam audiniui. Nesant kiaušintakio plyšimo ar hemoperitoneumo požymių, šis simptomas gali būti gydomas konservatyviai, stebint moters hemoglobino kiekį ir vertinant intraperitoninį skystį TVUG (1,11). Kepenų fermentų kiekio padidėjimas pasitaiko rečiau ir paprastai praeina savaime baigus gydymą metotreksatu (1). Kiti galimi šalutiniai reiškiniai yra alopecija, makšties išskyros, pneumonija, plaučių fibrozė, kepenų cirozė, inkstų funkcijos sutrikimas, kaulų čiulpų supresija, konjunktyvitas ir padidėjęs akių jautrumas šviesai (1,11,28,33), Taip pat metotreksatas turi teratogeninį poveikį, todėl pacientėms rekomenduojama naudoti kontraceptines priemones 3 mėn. po medikamento skyrimo (4,16,33).

TOLESNĖ PACIENTĖS PRIEŽIŪRA IR GYDYMO IŠEITYS

Paskyrus gydymą metotreksatu, būtina nuolat stebėti pacientės būklę ir sveikatos rodiklius. Nors ultragarsinis tyrimas yra naudojamas diagnozuojant negimdinį kiaušintakinį nėštumą, jo galimybės numatyti gydymo sėkmę ir baigtį yra ribotos. hCG koncentracija kraujyje yra patikimesnis rodiklis, todėl jis yra monitoruojamas tol, kol pasiekama normos riba (1,33). Pirmosiomis gydymo dienomis hCG kiekis gali padidėti, tačiau po to turėtų palaipsniui mažėti. Jei šio hormono koncentracija tarp 4 ir 7 paros po metotreksato injekcijos sumažėja mažiau nei 15%, tikėtina, jog gydymas bus nesėkmingas ir būtina kartoti metotreksato dozę (taikant vienos dozės arba dviejų dozių schemą) (1,11).

PASTOJIMO GALIMYBĖS PO GYDYMO METOTREKSATU

Šiuo metu nėra pakankamai mokslinių tyrimų duomenų, įrodančių, jog gydymas metotreksatu turi neigiamos įtakos moters vaisingumui ar kiaušidžių folikulų rezervui (1,34). Atliktuose moksliniuose tyrimuose nebuvo stebėta kliniškai reikšmingo antimulerinio hormono sumažėjimo po metotreksato terapijos (1). Taip pat, metaanalizės duomenimis, moterims, kurioms vėliau buvo taikytas pagalbinis apvaisinimas, metotreksatas neturėjo įtakos vidutiniam gautų oocitų kiekiui, estradiolio koncentracijai, ovuliacijos stimuliacijos trukmei bei skirtai gonadotropino dozei (1,35). Be to, gydymas metotreksatu neturi poveikio kiaušintakių praeinamumui. Kiaušintakių būklė po taikyto negimdinio nėštumo gydymo yra svarbi ateities pastojimo galimybėms. Jei nustatoma kiaušintakio obstrukcija, yra tikimybė, jog pastoti bus sunkiau ir kitas nėštumas taip pat bus ektopinis bei vystysis kiaušintakyje (33). Lyginant su salpingektomija, metotreksatas yra pranašesnis, siekiant išsaugoti vaisingumą hemodinamiškai stabilioms pacientėms. Visgi kliniškai reikšmingo skirtumo tarp kiaušintakių praeinamumo po gydymo metotreksatu ir atliktos salpingostomijos nepastebėta (36–38).

ATEITIES KONSERVATYVAUS GYDYMO PERSPEKTYVOS METOTREKSATO IR GEFITINIBO DERINYS

Metotreksatas yra pirmo pasirinkimo medikamentas ektopinio nėštumo gydymui, tačiau 10–25% atvejų šis vaistas nėra pakankamai veiksmingas ir tenka taikyti chirurgines intervencijas. Siekiant pagerinti medikamentinio gydymo išeitį bei išvengti papildomų operacijų, kai kuriose mokslinėse publikacijose siūloma metotreksatą derinti su gefitinibu (39). Gefitinibas yra peroralinis epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) inhibitorius, paprastai naudojamas nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti. Šis medikamentas selektyviai inhibuoja EAFR

tirozinkinazės domeną, taip slopindamas vėžinių ląstelių augimą ir proliferaciją. Žmogaus placentoje yra ekspresuojamas didelis kiekis EAF receptorių – 30 kartų daugiau nei kituose nepiktybiniuose audiniuose. Šių receptorių yra ir ektopinio nėštumo placentoje, ypač išorinėje sincitiotrofoblasto membranoje (39,40). Gefitinibas galėtų sutrikdyti ektopinio nėštumo vystymąsi, kadangi placentos ląstelių proliferacijai yra būtini EAFR signalų perdavimo keliai (40,41). Atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, metotreksato ir gefitinibo derinio efektyvumas siekia 85-86%, o tai leidžia daryti prielaidą, jog šis gydymas galėtų pakeisti įprastinę metotreksato terapiją (31). Nepaisant didelio veiksmingumo, kombinuota terapija nesumažina chirurginių intervencijų poreikio bei padidina nesunkių šalutinių reiškinių skaičių (40). Gefitinibas sukelia panašius šalutinius reiškinius kaip metotreksatas (pykinimą, vėmimą, bendrą silpnumą, kepenų fermentų koncentracijos padidėjimą), tačiau jam būdingesnis viduriavimas ir aknę primenantys odos bėrimai (40,42). Dalis pacienčių galėtų toleruoti tokius šalutinius reiškinius, tačiau prieš taikant metotreksato ir gefitinibo derinį kasdienėje praktikoje, būtinas platesnis šio gydymo ištyrimas (31).

METOTREKSATO IR MIFEPRISTONO DERINYS

Mifepristonas yra sintetinis steroidas, paprastai naudojamas nėštumo nutraukimui. Kadangi mifepristono afinitetas progesterono receptoriams yra 5 kartus didesnis nei progesterono, jis jungiasi prie šių receptorių ir inhibuoja progesterono poveikį. Pagrindinis mifepristono veikimo mechanizmas gydant ektopinį nėštumą yra progesterono sekrecijos slopinimas, lemiantis geltonkūnio dydžio sumažėjimą bei gimdos gleivinės ir choriono ląstelių degeneraciją. Šis medikamentas taip pat skatina endogeninių prostaglandinų išsiskyrimą, kurie sukelia gimdos susitraukimus, gimdos kaklelio suminkštėjimą bei išsiplėtimą, ir taip padeda iš organizmo pašalinti ektopinio nėštumo audinius (6,43). Atliktuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo pastebėta, jog mifepristonas kartu su metotreksatu būtų efektyvesnis ektopinio kiaušintakinio nėštumo gydymui, išskyrus tuos atvejus, kai pacientės progesterono kiekis kraujyje yra aukštas (>10 ng/l) (6,44). Tokius rezultatus galėjo lemti tai, jog progesterono koncentracija dažnai didėja kartu su hCG, o esant aukštiems hCG rodikliams, gydymas metotreksatu yra mažiau sėkmingas (45). Visgi šiuo metu nepakanka duomenų, įrodančių, jog kombinuotas metotreksato ir mifepristono gydymas yra veiksmingesnis nei įprastinė monoterapija metotreksatu.

LETROZOLAS

Kita vaistas, kuris galėtų būti naudojamas kiaušintakinio ektopinio nėštumo gydymui, yra letrozolas. Tai trečios kartos aromatazės inhibitorius, paprastai klinikinėje praktikoje skiriamas hormoniniam krūties vėžio gydymui ir ovuliacijos indukcijai moterims su policistiniu kiaušidžių sindromu. Letrozolas slopina aromatazę – fermentą, reikalingą androgenų virtimui estrogenais, ir taip

mažina estrogenų kiekį organizme (46). Tikėtina, jog inhibavus estrogeno gamybą, įvyktų progesterono receptorių supresija ir sutriktų progesterono veikimas, būtinas ektopinio nėštumo vystymuisi. Kadangi letrozolas jau ilgai naudojamas klinikinėje praktikoje, yra pakankamai įrodymų, jog šis medikamentas yra saugus, gerai toleruojamas, o jo šalutinės reakcijos paprastai būna lengvos (47) Atliktuose klinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad gydant ektopinį kiaušintakinį nėštumą, letrozolas yra toks pat veiksmingas kaip ir metotreksatas. Be to, pacientės, gydytos letrozolu, rečiau patyrė šalutinius reiškinius, o jų hCG koncentracija mažėjo sparčiau. Taip pat letrozolas, priešingai nei metotreksatas, neturėjo įtakos hemoglobino, trombocitų ir kepenų fermentų kiekiui kraujyje. Norint patvirtinti letrozolą ektopinio nėštumo gydymui, būtinas tolesnis šio medikamento ištyrimas bei tikslus jo skyrimo protokolai (31).

CHIRURGINIS GYDYMAS

Chirurginis kiaušintakinio nėštumo gydymas turėtų būti taikomas tada, kai pacientė atsisako arba neatitinka konservatyvaus gydymo ar konservatyvios priežiūros (aktyvios stebėsenos) kriterijų bei kai kiti gydymo metodai yra nesėkmingi (1,24). Jungtinės Karalystės Nacionalinio sveikatos ir slaugos kompetencijos instituto (NICE) gairės rekomenduoja operaciją, kaip pirmo pasirinkimo gydymą, kai pacientės hCG koncentracija kraujyje ≥ 5000 TV/l, ektopinio nėštumo dydis ≥ 35 mm ar transvaginaliniu ultragarsu nustatoma vaisiau širdies veikla (24). Taip pat operaciją galima svarstyti kliniškai stabilioms pacientėms su neplyšusiu ektopiniu nėštumu, kai yra indikacijų tuo pačiu metu atlikti ir kitą chirurginę procedūrą, pvz., sterilizaciją, bei esant pasikartojančiam ektopiniam nėštumui (1,2,9). Paprastai atliekama konservatyvi (laparoskopinė salpingostomija) arba radikali (laparoskopinė salpingektomija) operacija. Laparoskopinės salpingektomijos metu šalinamas visas kiaušintakis arba jo dalis, o atliekant laparoskopinę salpingostomiją šalinamas tik ektopinis nėštumas, paliekant kiaušintakį nepažeistą. Esant galimybėms, pasirenkama mažiau invazyvi procedūra. Laparotomija paprastai atliekama hemodinamiškai nestabilioms pacientėms, kai yra gausus kraujavimas į pilvo ertmę ir esant kontraindikacijų laparoskopinei operacijai (1,3).

Laparoskopinė salpingektomija yra tinkamiausias gydymo pasirinkimas, kai ektopinio nėštumo dydis ≥ 5 cm, yra sunkus kiaušintakio pažeidimas ar reikšmingas kraujavimas (16). Jeigu salpingektomija atliekama pacientėms, kurių kitas kiaušintakis yra pakitęs, didesnė tikimybė, jog pastoti ateityje bus sunkiau ir prireiks pagalbinio apvaisinimo. Visgi jeigu priešingas kiaušintakis yra sveikas, tiek po salpingektomijos, tiek po salpingostomijos vaisingumas bus panašus (1,16). Atlikus radikalią operaciją ir pašalintame kiaušintakyje histologiškai patvirtinus ektopinį nėštumą, hCG koncentracijos stebėti nereikia (1). Jei šalinamas plyšęs kiaušintakis, tikslinga iširti hCG praėjus vienai savaitei po operacijos dėl retos, bet pavojingos komplikacijos – choriono implantacijos pilvo ertmėje (48).

Laparoskopinė salpingostomija turėtų būti pasirenkama, kai pacientė nori išsaugoti vaisingumą, tačiau jos kitas kiaušintakis yra pakitęs (1). Taip pat jeigu nėščiosios anamnezėje yra kitų, vaisingumą mažinančių veiksnių: praeityje buvęs ektopinis nėštumas, dubens organų infekcija ar pilvo ertmės organų operacija (49). 2016 m. paskelbtos metaanalizės duomenimis, intrauterinis nėštumas nustatomas dažniau po laparoskopinės salpingostomijos nei salpingektomijos. Tačiau ši operacija sąlygoja didesnę pasikartojančio ektopinio nėštumo ir persistuojančio trofoblasto riziką (50). Kadangi persistuojanti trofoblastinė liga po salpingostomijos nustatoma dažniau nei po salpingektomijos, pasirinkus konservatyvią operaciją, būtina kas savaitę tirti hCG koncentraciją kraujyje. Jeigu įtariamas nepilnas ektopinių audinių pašalinimas, skiriamas gydymas metotreksatu (1,3,9).

Lyginant laparoskopinę salpingostomiją su metotreksato terapija, pastebėta, kad chirurginis pasirinkimas yra statistiškai veiksmingesnis nei vienos dozės metotreksato schema, tačiau tiek pat veiksmingas, kiek fiksuota kelių dozių metotreksato terapija (1). Taip pat klinikinių tyrimų duomenimis, kai salpingostomija yra derinama su metotreksato terapija, jos efektyvumas yra didesnis nei tik salpingostomijos (51). 2023 m. publikuotoje metaanalizėje, kurioje buvo lyginamos reprodukcinės išeitys po chirurginio ir medikamentinio kiaušintakinio nėštumo gydymo, kiaušintakį tausojanti operacija reikšmingai nesiskyrė nuo sisteminės metotreksato terapijos, lyginant kiaušintakių praeinamumą, ektopinio nėštumo pasikartojimą ir pastojimo galimybes ateityje (38). Visgi geriausios ektopinio nėštumo gydymo išeitys yra stebimos po laparoskopinės salpingektomijos – ji yra efektyvesnė nei salpingostomija ar metotreksato terapija (51). Tačiau po šios operacijos moterys dažniau susiduria su vaisingumo problemomis nei po gydymo metotreksatu (36).

KONSERVATYVI EKTOPINIO NĖŠTUMO PRIEŽIŪRA (AKTYVI STEBĖSENA)

Kadangi dalis ektopinių nėštumų rezorbuojasi savaime, viena iš gydymo galimybių yra konservatyvi ektopinio nėštumo priežiūra (aktyvi stebėseną) – pacientės būklės monitoravimas, netaikant kitų intervencijų (31). Priklausomai nuo atliktų klinikinių tyrimų, besimptomis ektopinis kiaušintakinis nėštumas, nesant kiaušintakio plyšimo, išnyksta savaime 30-70% atvejų (3). Prospektyviniame stebėjimo tyrime, į kurį buvo įtrauktos 107 pacientės su diagnozuotu ektopiniu kiaušintakiniu nėštumu, nustatyta, jog konservatyvi priežiūra buvo sėkminga 77% tiriamųjų, kurių pradinė hCG koncentracija kraujyje <1500 TV/l. Kituose publikuotuose prospektyviniuose tyrimuose bei metaanalizėse stebimas panašus aktyvios stebėsenos veiksmingumas, esant nedidelei hCG koncentracijai, bei mažesnis šalutinių reiškinių skaičius, lyginant su kitais ektopinio nėštumo gydymo būdais (52). Nepaisant to, kiaušintakinio nėštumo gydymui yra retai pasirenkama stebėsenos taktika, kadangi nėra pakankamai tikslių rekomendacijų dėl pacienčių atrankos kriterijų ir gydymo saugumo (3). Visgi daliai moterų aktyvi stebėseną turėtų būti vienas iš pasirenkamų gydymo metodų (1

lentelė). Konservatyvią kiaušintakinio nėštumo priežiūrą galima svarstyti toms pacientėms, kurioms nėra nustatyta jokių klinikinių simptomų: pilvo skausmo ir/ar kraujavimo iš lytinių takų, arba jie yra minimalūs, pradinė hCG koncentracija yra nedidelė (<1000–2000 TV/l, varijuoja priklausomai nuo gairių) ir mažėjanti (daugiau nei 13% per 48 h), TVUG nematyti vaisiaus širdies veiklos ar kiaušintakio plyšimo požymių (t.y. laisvo skysčio Duglaso ertmėje), o ektopinio nėštumo dydis <35 mm. Taip pat svarbu, jog pacientė sutiktų ir galėtų kartoti laboratorinius tyrimus ambulatoriškai, prireikus turėtų galimybę gauti skubią medicininę pagalbą ir suvoktų potencialias gydymo rizikas, kaip kiaušintakio plyšimas, kraujavimas ar skubi operacija (1,11,53).

1 lentelė. Indikacijos aktyvios stebėsenos taktikai (3,11).

Kriterijai	Svarstyti aktyvią stebėseną	Svarstyti aktyvų gydymą
Simptomai	Nėra/minimalūs	Yra
Pradinis hCG	< 1000-2000 TV/l	≥ 1000-2000 TV/l
hCG pokytis per 48 h	Mažėjantis (>13%)	Plato arba didėjantis
TVUG	<ul style="list-style-type: none"> Nėra hematosalpingso Nėra vaisiaus širdies veiklos Nėra laisvo skysčio Ektopinio nėštumo dydis <35 mm 	<ul style="list-style-type: none"> Ženklus hematosalpingisas Nustatyta vaisiaus širdies veikla Hemoperitoneumas Ektopinio nėštumo dydis ≥35 mm
Pacientės savybės	<ul style="list-style-type: none"> Sutinka ir galės toliau aktyviai tirtis Supranta nesėkmingo gydymo rizikas Prireikus galės kreiptis skubios pagalbos į medicinos įstaigą 	<ul style="list-style-type: none"> Nesutinka ar negali toliau aktyviai tirtis Nesupranta gydymo rizikų ir komplikacijų Neturi prieigos prie skubios medicininės pagalbos Pageidauja aktyvios gydymo taktikos

hCG – žmogaus chorioninis gonadotropinas, TVUG – transvaginalinis ultragarsas

TOLESNĖ PACIENTĖS PRIEŽIŪRA IR STEBĖJIMAS

Pasirinkus aktyvią stebėseną, pirmus tris kartus hCG koncentracija kraujyje tiriama kas antrą dieną. Jei stebima teigiama rodiklio dinamika (hCG sumažėjimas >13%) ir neatsiranda naujų klinikinių simptomų (pilvo skausmo ir/ar kraujavimo iš lytinių takų), tęsiamas hCG tyrimas kraujyje

kas savaitę tol, kol pasiekama ikinėštuminė koncentracija. Jei hCG kiekis kraujyje nekinta arba padidėja, atsiranda stiprus pilvo skausmas arba įtariamas kiaušintakio plyšimas, būtina pakartotinai įvertinti moters būklę (pilvo palpacija, makštinis, bimanualinis tyrimas, ultragarsinis tyrimas) bei svarstyti kitas gydymo galimybes (11,53). Nors vaizdiniai tyrimai nėra būtini patvirtinti sėkmingą kiaušintakinio nėštumo išnykimą, kai kurios gairės rekomenduoja periodiškai atlikti ne tik hCG matavimus kraujyje, bet ir TVUG, kad įsitikinti, jog darinys gimdos priedų srityje (ektopinis nėštumas) tikrai mažėja (11). Taip pat konservatyvios ektopinio nėštumo priežiūros metu pacientėms turėtų būti rekomenduojama naudoti patikimas kontraceptines priemones. Šiuo laikotarpiu įvykęs naujas nėštumas gali apsunkinti hCG rezultatų interpretavimą ir pacientės būklės vertinimą (54).

KONSERVATYVIOS EKTOPINIO NĖŠTUMO PRIEŽIŪROS IŠEITYS

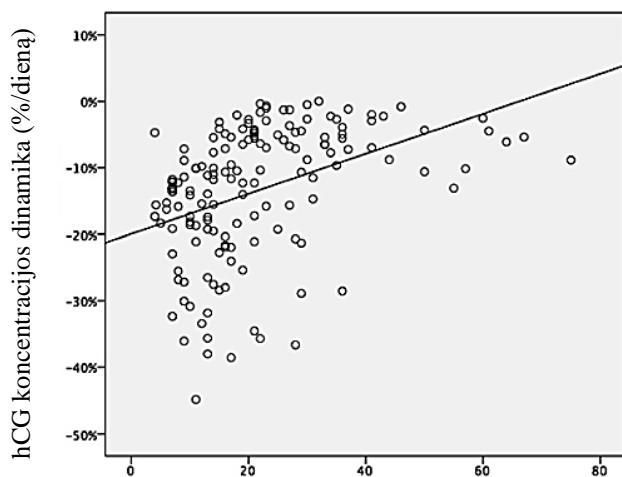
Žema pradinė hCG koncentracija ir jos mažėjimas yra pagrindiniai rodikliai, prognozuojantys sėkmingas aktyvios stebėsenos išeitį (11). 88% atvejų, kai nustatomas hCG kiekis kraujyje yra mažesnis nei 200 TV/l, stebima savaiminė ektopinio nėštumo rezorbcija, o didesnė pradinė hCG koncentracija koreliuoja su mažesne gydymo sėkme. Pvz.: kai hCG <1500 TV/l, apie 70% moterų kiaušintakinis nėštumas išnyksta savaime, netaikant jokių medicininių intervencijų, o esant didesnei nei 2000 TV/l koncentracijai – tik apie 7% (1,3,5). Taip pat svarbi ne tik pradinė hCG koncentracija, bet ir jos dinamika pirmųjų vizitų gydymo įstaigoje metu. Atliktų tyrimų duomenimis, tais atvejais, kai hCG kiekis kraujyje dinamikoje sumažėjo, 88,8% pacienčių neprireikė papildomo gydymo. Visgi nustačius padidėjusią hCG koncentraciją, tik 51,6% pacienčių konservatyvi ektopinio nėštumo priežiūra buvo sėkminga (3). Geriausi konservatyvios priežiūros rezultatai nustatomi, kai stebimos moterys su nedidele ir toliau mažėjančia hCG koncentracija. Retrospektyviniame kohortiniame tyrime, kuriame buvo įtraukta 210 pacienčių su diagnozuotu ektopiniu kiaušintakiniu nėštumu, nustatyta, kad esant mažesnei nei 650 TV/l hCG koncentracijai ir jai dinamikoje mažėjant $\geq 50\%$, ektopinis nėštumas išsisprendžia savaime 97% moterų (55). Šiuo metu yra tiriami ir kiti rodikliai, prognozuojantys aktyvios stebėsenos eigą. Vienas iš jų – progesteronas – steroidinis hormonas, gaminamas geltonkūnyje, placentoje ir antinksčių žievėje. Didelė pradinė jo koncentracija ektopinio nėštumo metu yra siejama su dažnesniu papildomų intervencijų poreikiu (5,28). Taip pat moksliniuose tyrimuose pastebėta, jog inhibinas A ir aktyvinas A – daugiausiai placentoje, funkciniam endometriume sluoksnyje ir gemalo dangaluose gaminami baltymai – gali turėti įtakos konservatyvios priežiūros sėkmei. Šių baltymų koncentracijos kraujyje buvo mažesnės tų moterų, kurioms ektopinis kiaušintakinis nėštumas sėkmingai rezorbavosi savaime, nei tų, kurioms prireikė operacijos, o inhibino A kiekio mažėjimas proporcingai koreliavo su hCG mažėjimu (5). Vertinant laboratorinius rodiklius, svarbu nepamiršti, jog nors mažas pradinis hCG kiekis bei tolesnis jo mažėjimas leidžia tikėtis sėkmingų išeičių, tačiau ektopinio nėštumo komplikacijos, kaip kiaušintakio

plyšimas, gali įvykti ir tokiomis sąlygomis (52). Jeigu trofoblastinio audinio aktyvumas yra didelis ir jis intensyviai skverbiasi į kiaušintakį, kiaušintakio plyšimo rizika bus didesnė, o esant mažiau invazyviam gemalo audinių skverbimuisi – labiau tikėtina savaiminė ektopinio nėštumo rezorbcija (56).

Pasirinkus aktyvią stebėseną kiaušintakinio nėštumo gydymui, hCG koncentracija kraujyje dažniausiai pasiekia normos ribą per 19 dienų (varijuoja tarp 5-82 d.) – panašiai, kaip ir skiriant sisteminę metotreksato terapiją (mediana 19 dienų, diapazonas 2-53 d.). Tačiau tokiu atveju hCG kiekio kraujyje mažėjimas trunka ilgiau, nei po laparoskopinės salpingostomijos (mediana 14 dienų, diapazonas 2-50). Naujausiais mokslinių tyrimų duomenimis, aktyvaus stebėjimo trukmė priklauso nuo pradinės hCG koncentracijos ir jos mažėjimo greičio, o pacientės amžius ar kiaušintakinio nėštumo dydis neturi reikšmingos įtakos (3 ir 4 paveikslai). Kuo mažesnė pradinė hCG koncentracija ir kuo greičiau ji mažėja dinamikoje, tuo trumpiau užtrunka konservatyvi nėščiosios priežiūra (57). Atliktame kohortiniame tyrime pastebėta, jog nors didžiąjai daliai sėkmingai konservatyviai prižiūrėtų moterų hCG koncentracija kraujyje nuosekliai mažėjo nuo pradinio apsilankymo gydymo įstaigoje, apie 25% nėščiųjų ji išliko stabili beveik mėnesį. Sąsajos tarp hCG rodiklio dinamikos ir ektopinio nėštumo trukmės ar kitų charakteristikų nebuvo pastebėta, todėl tikėtina, kad šis skirtumas atsirado dėl diagnozės nustatymo laiko. Savaimė išnykstančio ektopinio nėštumo eigai yra būdingos kelios fazės: iš pradžių stebimas jo vystymasis, po kurio seka augimo sustojimas ir galiausiai regresija. Galimai nedidelė dalis kiaušintakinio nėštumo atvejų buvo nustatyti dar prieš prasidedant savaiminei rezorbcijai, todėl jų hCG koncentracija išliko plato fazėje (58). Kai hCG kiekis kraujyje išlieka nekintantis ilgesnį laiką, dažnai, siekiant pagreitinti gydymą, moterims siūloma metotreksato terapija. Tačiau vien tik stabili hCG koncentracija, nesant neigiamos dinamikos, neturėtų būti priežastimi pradėti medikamentinį gydymą. Nors ir užtruks ilgiau, nemažai daliai pacienčių ektopinis nėštumas rezorbuosis savaimė, be papildomų intervencijų (58,59).

hCG koncentracijos kraujyje sumažėjimas iki normos yra laikomas sėkminga aktyvios stebėsenos baigtimi. Tačiau mokslinėje literatūroje galima rasti atvejų, kai kiaušintakio plyšimas ar ektopinio nėštumo likučiai buvo nustatomi nebestebint hCG padidėjimo. Vertinant šiuos pavyzdžius, tikėtina, jog trofoblasto audinys išlieka kiaušintakyje dar kurį laiką po to, kai klinikiniai ir biocheminiai rodikliai normalizuojasi (60). Klinikiniais tyrimais nustatyta, jog dviems trečdaliams moterų, kurioms buvo diagnozuotas kiaušintakinis nėštumas ir taikyta aktyvi stebėseną, trofoblastiniai audiniai nebebuvo aptinkami TVUG per 14 dienų nuo pasiektos hCG koncentracijos normos. Taip pat beveik 5% pacienčių tam prirėikė daugiau nei 3 mėn. Teoriškai dar neišnykęs trofoblastinis audinys gali sukelti laikiną kiaušintakių obstrukciją bei taip padidinti pasikartojančio ektopinio kiaušintakinio nėštumo riziką. Dėl to kai kurie moksliniai šaltiniai rekomenduoja 3 mėn. susilaikyti nuo pakartotino nėštumo ne tik po metotreksato terapijos, bet ir po taikytos aktyvios

stebėsenos. Per šį laiko tarpą 95% moterų ektopinio nėštumo audiniai jau visiškai sunyktų. Pakartotinis TVUG po 3 mėn. padėtų identifikuoti nedidelę dalį moterų, kurių kiaušintakyje išlieka trofoblastiniai audiniai, bei galėtų būti rekomenduojamas toms pacientėms, kurios siekia kuo greičiau pastoti (59).

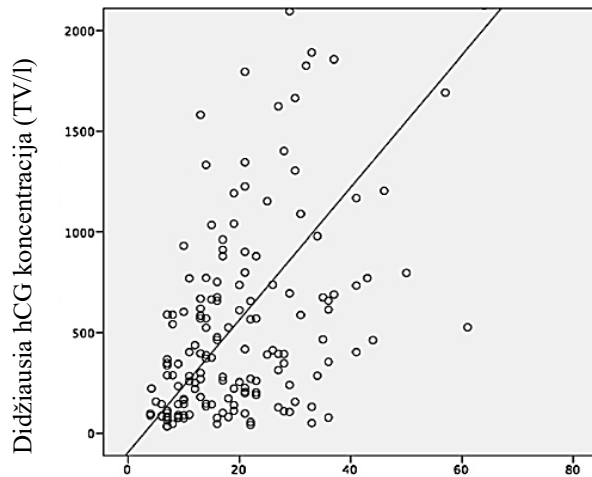


Aktyvios stebėsenos trukmė (dienomis)

3 pav. Ryšys tarp hCG koncentracijos

dinamikos ir aktyvios stebėsenos trukmės (57)

hCG – žmogaus chorioninis gonadotropinas



Didžiausia hCG koncentracija (TV/l)

4 pav. Ryšys tarp didžiausios hCG koncentracijos

ir aktyvios stebėsenos trukmės (57)

hCG – žmogaus chorioninis gonadotropinas

KONSERVATYVIO EKTOPINIO NĖŠTUMO PRIŽIŪROS PALYGINIMAS SU KITAIS GYDYMO METODAIS

Lyginant su metotreksato terapija (tiek vienos dozės, tiek kelių dozių schema), aktyvi stebėseną nėra statistiškai mažiau veiksminga, kai gydomos hemodinamiškai stabilios moterys, kurių hCG koncentracija yra maža (<2000 TV/l) (1,6,28,61). 2023 m. paskelbtos metaanalizės duomenimis, ektopinio kiaušintakinio nėštumo gydymas buvo sėkmingas 79,3% atvejų taikant metotreksato terapiją ir 68,6% – aktyvios stebėsenos taktiką. Abiejose tiriamųjų grupėse geresnės ektopinio kiaušintakinio nėštumo gydymo išeitys stebėtos, kai hCG koncentracija kraujyje buvo ≤ 1000 TV/l, o progesterono koncentracija: ≤ 15 nmol/l. Analizuojant chirurginių intervencijų poreikį, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamųjų grupių taip pat nepastebėta: operacijos prirėkė 9,8% metotreksatu gydomų pacienčių ir 18,6% – prižiūrimų konservatyviai (28). Kliniškai reikšmingai nesiskiria ir kitos išeitys, kaip kraujo perpylimų dažnis bei laikas, per kurį hCG koncentracija pasiekia ikinėštuminę normą (28,61). Panašūs rezultatai stebimi ir Lietuvoje atliktame prospektyviniame tyrime. Į šį tyrimą buvo įtraukta 121 moteris, gydyta nuo kiaušintakinio nėštumo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninėje. Laikotarpis, per kurį hCG kiekis kraujyje pasiekė normą, statiškai reikšmingai nesiskyrė tarp skirtingai gydytų nėščiųjų: konservatyviai prižiūretoms moterims vidutiniškai prirėkė

4,3 ± 1,3 sav., o po taikytos metotreksato terapijos – 4,9 ± 2,3 sav (62). Taip pat klinikiniuose tyrimuose nepastebėta reikšmingo skirtumo tarp konservatyviai prižiūrėtų ar metotreksatu gydytų nėščiųjų, kai buvo vertinama jų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (pagal SF-36 klausimyną) ir patiriami depresijos bei nerimo simptomai (pagal nerimo ir depresijos skalę). Pasirinkus aktyvią stebėseną, potencialiai galima sumažinti ir gydymo įstaigos išlaidas, kadangi pacientėms nebereikia skirti medikamentų ar gydyti jų sukeltų šalutinių reiškinių (53). Kita vertus, kai kurių stebėjimo tyrimų duomenimis, kai hCG koncentracija kraujyje yra didesnė (1500-5000 TV/l), labiau tikėtina, jog ektopinis kiaušintakinis nėštumas išnyks taikant metotreksato terapiją, o ne aktyvią stebėseną (51). Kadangi ši kiaušintakinio nėštumo priežiūros taktika yra panašiai veiksminga kaip metotreksato terapija bei leidžia išvengti metotreksato sukulto šalutinio poveikio, renkantis gydymą hemodinamiškai stabilioms pacientėms su nedidele ir toliau mažėjančia hCG koncentracija, aktyvi stebėseną galėtų tapti pirmu pasirinkimu (6,28,32). Be to, kai kurios moterys medikamentinį ektopinio nėštumo gydymą supranta kaip abortą ir dėl to jaučia kaltę. Nors toks gydymo vertinimas nėra mediciniškai teisingas, aktyvios stebėsenos pasirinkimas gali palengvinti šių moterų emocinę naštą (53).

Lyginant kitus konservatyvaus gydymo metodus su konservatyvia priežiūra, reikšmingo veiksmingumo skirtumo taip pat nebuvo pastebėta. Neseniai publikuotoje metaanalizėje, kurioje buvo analizuojami 31 randomizuoto klinikinio tyrimo duomenys, aktyvi stebėseną nebuvo mažiau efektyvi gydant ektopinį kiaušintakinį nėštumą nei metotreksato ir mifepristono derinys bei prostaglandinų, metotreksato ar gliukozės injekcija į gemalinę pūslelę. Panašus veiksmingumas matomas ir lyginant konservatyvią priežiūrą su laparoskopine salpingostomija (RR 0.99, 95% CI 0.84–1.16). Vertinant išėitis po laparoskopinės salpingektomijos ir aktyvios stebėsenos, radikali operacija yra siejama su mažesne gydymo nesėkmės rizika (RR 0.09, 95% CI 0.03–0.30) (51). Taip pat chirurginis gydymas užtrunka trumpiau ir reikalauja mažiau apsilankymų gydymo įstaigoje. Tačiau konservatyvi ektopinio kiaušintakinio nėštumo priežiūra yra neinvazyvi ir leidžia išvengti su operacija bei anestezija susijusių komplikacijų (pvz.: infekcijų ar pooperacinių sąaugų) (1,36).

PASTOJIMO GALIMYBĖS PO KONSERVATYVIOS EKTOPINIO NĖŠTUMO PRIEŽIŪROS

Šiuo metu nėra daug klinikinių tyrimų apie reprodukcinės išėitis po taikytos ektopinio kiaušintakinio nėštumo aktyvios stebėsenos. Visgi pagal 2023 m. publikuotas metaanalizės duomenis, moterų vaisingumas po aktyvios stebėsenos yra panašus, kaip ir po metotreksato terapijos (36). Statistiškai reikšmingai tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė ir ektopinio nėštumo pasikartojimo rizika (36,63). Intrauterinis nėštumas nustatomas 65-89% moterų po buvusio ektopinio nėštumo aktyvios stebėsenos ir 36-79% po gydymo metotreksatu (25). Lyginant su chirurginiu gydymu,

konservatyvi priežiūra yra siejama su geresnėmis reprodukcinėmis išeitimis, ypač nei po salpingektomijos (36,37). Po operacinio gydymo nėštumas gimdoje nustatomas tik 43-66% pacienčių (25). Taip pat konservatyviai prižiūrėtų moterų grupėje laiko tarpas nuo diagnozuoto ektopinio nėštumo iki kliniškai patvirtinto nėštumo gimdoje yra trumpesnis (36,37). Kohortiniame tyrime, į kurį buvo įtrauktos pastoti bandančios ir anksčiau dėl ektopinio nėštumo gydytos moterys, palyginta pastojimo laikotarpio trukmė tarp skirtingais metodais gydytų pacienčių. Pastoti po taikytos aktyvios stebėsenos vidutiniškai pririekė $6,94 \pm 5,78$ mėn., po metotreksato terapijos – $13,11 \pm 9,06$ mėn., o po chirurginio gydymo – $12,11 \pm 4,01$ mėn (37). Be to, konservatyvi kiaušintakinio nėštumo priežiūra ne tik padeda išsaugoti moterų vaisingumą, tačiau ir leidžia gydymo įstaigoms išvengti su nevaisingumo gydymu susijusių išlaidų (24). Visgi vertinant klinikinių tyrimų rezultatus, negalima visiškai atmesti galimybės, jog skirtumai tarp skirtingų gydymo metodų yra susiję su pacientės ir ektopinio nėštumo charakteristikomis, kadangi gydymo taktikos parinkimas priklauso nuo pradinio hCG kiekio kraujyje ir ektopinio nėštumo dydžio (37).

REZUS IZOIMUNIZACIJA

Rezus izoimunizacija – tai Rh D neigiamos nėščios moters imunizacija vaisiaus eritrocitų Rh D antigenu. Pagrindinė sąlyga motinos izoimunizacijai vaisiaus eritrocitų antigenais – vaisiaus eritrocitų antigenų patekimas į motinos kraujotaką (64). Negimdinis nėštumas yra viena iš būklių, didinančių rezus izoimunizacijos riziką. Plyšus kiaušintakiui ektopinio nėštumo atveju, 24% Rh D neigiamų moterų įvyksta izoimunizacija. Norint to išvengti, visoms pacientėms, kurioms diagnozuotas ektopinis nėštumas, rekomenduojama skirti anti-D imunoglobuliną. Kadangi nėštumo pradžioje vaisiaus kraujo tūris yra nedidelis, sėkmingai RhD profilaktikai užtenka mažesnių imunoglobulino dozių (65). Mažiausiai 120 μg anti-D Ig turi būti skiriama iki 12 nėštumo savaitės ir 300 μg nuo 12 nėštumo savaitės (66). Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (LR SAM) Akušerijos ir diagnostikos metodikas, negimdinio nėštumo atveju nesensibilizuotai Rh D (-) moteriai reikia sušvirkšti 1250–1500 TV (250–300 μg) anti-D Ig.

REPRODUKČINĖS IŠEITYS PO EKTOPINIO KIAUŠINTAKINIO NĖŠTUMO

Nepriklausomai nuo pasirinkto gydymo būdo, tikimybė ateityje pastoti po ektopinio nėštumo išlieka didelė – 60-89% (1,24). Visgi mažesnes pastojimo galimybes turi tos pacientės, kurioms ektopinis nėštumas komplikuojasi kiaušintakio plyšimu. Ši komplikacija ne tik kelia pavojų moters gyvybei, bet ir gali sąlygoti nevaisingumą ateityje. Mokslinių tyrimų duomenimis, pacientėms, kurioms dėl ektopinio nėštumo įvyko kiaušintakio plyšimas, pastoti ateityje bus sunkiau nei toms, kurios išvengė šios komplikacijos. Tikimybė pastoti po nekomplikuoto ektopinio kiaušintakinio

nėštumo yra apie 82%, o esant kiaušintakio plyšimui – tik 65% (65). Taip pat moterys, kurių pirmas nėštumas buvo ektopinis, dažniau susiduria su nepageidaujamomis nėštumo baigtimis. Atliktame retrospektyviniame kohortiniame tyrime tyrėjai įvertino 1 117 571 moters klinikinius duomenis bei palygino nėštumo baigtis tarp pacienčių, kurių pirmas nėštumas buvo ektopinis ir tarp tų, kurių pirmas nėštumas buvo nustatytas gimdoje. Tyrimo duomenimis, pacientės, kurios pastojo po prieš tai buvusio ektopinio nėštumo, turi didesnę prieššlaikinio gimdymo riziką (1,27 kartus), placentos atšokos (1,21 karto), placentos pirmeigos (1,45 kartus) ir 1,20 kartus didesnę tikimybę, jog naujagimis gims per mažo svorio. Be to, pastebėta, kad vyresnėms nei 30 m. pacientėms, kurioms anksčiau buvo nustatytas negimdinis nėštumas, dažniau nustatomas daugiavaisis nėštumas bei kraujavimas nėštumo metu ir po gimdymo (67).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Ektopinis kiaušintakinis nėštumas – tai dažniausia ektopinio nėštumo forma, kai apvaisinta kiaušialąstė implantuojasi ne gimdos ertmėje, bet kiaušintakyje.
2. Pagrindiniai ektopinio kiaušintakinio nėštumo rizikos veiksniai yra negimdiniai nėštumai praeityje, buvusios dubens organų infekcijos, kiaušintakių operacijos ir pagalbinio apvaisinimo procedūros.
3. Ektopinio kiaušintakinio nėštumo diagnozė patvirtinama atlikus pakartotinus žmogaus chorioninio gonadotropino kiekio kraujyje tyrimus (kas 48 h), įvertinus ultragarsinius radinius gimdoje ir juos prieduose (matoma gemalinė pūslelė su trynio maišu ar embrionu už gimdos ertmės ribų) bei klinikinius simptomus (pilvo skausmas, kraujavimas iš makšties, amenorėja).
4. Negimdinio kiaušintakinio nėštumo gydymas gali būti medikamentinis (metotreksato terapija), chirurginis (salpingektomija arba salpingostomija) arba konservatyvi priežiūra.
5. Besimptomis ektopinis kiaušintakinis nėštumas, nesant kiaušintakio plyšimui, išsisprendžia savaime 30-70% atvejų, o esant mažesnei nei 1500 TV/l žmogaus chorioninio gonadotropino koncentracijai – dviem trečdaliams moterų, todėl nemažai daliai pacienčių konservatyvi priežiūra gali būti pirmo pasirinkimo gydymo taktika.
6. Konservatyvią kiaušintakinio nėštumo priežiūrą galima rekomenduoti hemodinamiškai stabilioms pacientėms, kurių žmogaus chorioninio gonadotropino koncentracija kraujyje yra nedidelė (<1000–2000 TV/l) ir mažėjanti, transvaginalinės echoskopijos metu nematyti vaisiaus širdies veiklos ar kiaušintakio plyšimo požymių (laisvo skysčio Duglaso ertmėje), o ektopinio nėštumo dydis <35 mm.
7. Renkantis aktyvią stebėseną, būtina, jog pacientė sutiktų ir galėtų kartoti tyrimus ambulatoriškai, prireikus turėtų galimybę gauti skubią medicininę pagalbą ir suvoktų

potencialias konservatyvios priežiūros rizikas, kaip kiaušintakio plyšimas, kraujavimas ar skubi operacija.

8. Žema pradinė žmogaus chorioninio gonadotropino koncentracija kraujyje ir jos mažėjimas yra pagrindiniai rodikliai, prognozuojantys sėkmingas aktyvios stebėsenos išėtis.
9. Konservatyvi ektočinio kiaušintakinio nėštumo priežiūra nėra mažiau veiksminga nei metotreksato terapija ar kiti konservatyvūs gydymo būdai, kai gydomos hemodinamiškai stabilios moterys, kurių žmogaus chorioninio gonadotropino koncentracija kraujyje yra maža (<2000 TV/l).
10. Vertinant ateities pastojimo galimybes ir ektočinio nėštumo pasikartojimo riziką, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp konservatyvios priežiūros ir metotreksato terapijos nepastebėta.
11. Konservatyvi kiaušintakinio nėštumo priežiūra yra panašiai veiksminga kaip salpingostomija ir mažiau veiksminga nei salpingektomija, tačiau ji siejama su geresnėmis reprodukcinėmis išėtimis, nei po radikalios kiaušintakio operacijos.
12. Palyginus su kitais gydymo būdais, konservatyvi ektočinio nėštumo priežiūra leidžia išvengti operacijos ir su ja susijusių komplikacijų, medikamentų sukeltų šalutinių reiškinių bei sumažina hospitalizacijų skaičių.

LITERATŪROS SARAŠAS

1. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):e91.
2. Tonick S, Conageski C. Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022 Sep 1;49(3):537–49.
3. Po L, Thomas J, Mills K, Zakhari A, Tulandi T, Shuman M, et al. Guideline No. 414: Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021 May 1;43(5):614-630.e1.
4. Brady PC. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Oct;72(10):618–25.
5. M M, E J, B G, D J. Evaluation of maternal serum biomarkers in predicting outcome of successful expectant management of tubal ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet].* 2020 Jul [cited 2024 Mar 25];250. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387894/>
6. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec 17;100(50):e27851.
7. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Oct;112(41):693–704.

8. Houser M, Kandalaf N, Khati NJ. Ectopic pregnancy: a resident's guide to imaging findings and diagnostic pitfalls. *Emerg Radiol*. 2022 Feb 1;29(1):161–72.
9. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract*. 2015 Oct 15;1:15.
10. Kumar V, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid*. 2015 Nov 16;2015:1406.
11. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: A Comparative Review of Major National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2020 Oct;75(10):611.
12. 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 Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(S3):82–9.
13. Lee M, Flyckt R, Goldberg JM. Tubal Disease and Ectopic Pregnancy. In: Falcone T, Hurd WW, editors. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2024 Apr 29]. p. 515–34. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-99596-6_23
14. 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(1):187.
15. Ma L, Li Z, Xi S, Guo Q, Zhao P, Li W, et al. Tubal ectopic pregnancy occurrence is associated with high expressions of prokineticin receptors and aberrant secretion of inflammatory cytokines. *Am J Transl Res*. 2020 Sep 15;12(9):5741–51.
16. Mullany K, Minneci M, Monjabez R, C. Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health*. 2023 Mar 31;19:17455057231160349.
17. Mummert T, Gnugnoli DM. Ectopic Pregnancy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Apr 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539860/>
18. Li C, Zhao WH, Meng CX, Ping H, Qin GJ, Cao SJ, et al. Contraceptive Use and the Risk of Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *PLoS ONE*. 2014 Dec 10;9(12):e115031.
19. Stremick JK, Couperus K, Ashworth SW. Ruptured Tubal Ectopic Pregnancy at Fifteen Weeks Gestational Age. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019 Jan 29;3(1):62–4.
20. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020 May 15;101(10):599–606.
21. Al Naimi A, Moore P, Brüggmann D, Krysa L, Louwen F, Bahlmann F. Ectopic pregnancy: a single-center experience over ten years. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2021 Jun 1;19:79.
22. Hughes M, Lupo A, Browning A. Ruptured Ectopic Pregnancy with a Negative Urine Pregnancy Test. *Bayl Univ Med Cent Proc*. 2017 Jan 1;30(1):97–8.
23. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis. 2024 Jan 17; Available from: www.uptodate.com

24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline [Internet]. NICE; 2019 [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>
25. Demirdag E, Guler I, Abay S, Oguz Y, Erdem M, Erdem A. The impact of expectant management, systemic methotrexate and surgery on subsequent pregnancy outcomes in tubal ectopic pregnancy. *Ir J Med Sci* 1971 -. 2017 May 1;186(2):387–92.
26. Ectopic pregnancy: Choosing a treatment. 2023 Jun 29; Available from: www.uptodate.com
27. Ectopic pregnancy: Epidemiology, risk factors, and anatomic sites. 2023 Aug 1; Available from: www.uptodate.com
28. Solangon SA, Van Wely M, Van Mello N, Mol BW, Ross JA, Jurkovic D. Methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: An individual participant data meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023 Jun 22;102(9):1159–75.
29. Wildblood C, Ding J, Aquilina J, Gbembaje M. Live tubal ectopic pregnancy managed with localised injection of methotrexate into gestational sac. *BMJ Case Rep*. 2022 Feb 28;15(2):e245149.
30. Aydın GA, Özgen G, Yavuz A. Comparative study of low-dose versus standard single-dose methotrexate: A novel approach for medical treatment of ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(2):286–92.
31. Leziak M, Żak K, Frankowska K, Ziółkiewicz A, Perczyńska W, Abramiuk M, et al. Future Perspectives of Ectopic Pregnancy Treatment—Review of Possible Pharmacological Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 31;19(21):14230.
32. Naveed AK, Anjum MU, Hassan A, Mahmood SN. Methotrexate versus expectant management in ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Mar 1;305(3):547–53.
33. Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elito Júnior J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Sep 1;290(3):417–23.
34. Moragianni VA. Methotrexate treatment of ectopic pregnancies does not affect ovarian reserve in in vitro fertilization patients. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):337–8.
35. Ohannessian A, Loundou A, Courbière B, Cravello L, Agostini A. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014 Sep 1;29(9):1949–56.
36. Hao HJ, Feng L, Dong LF, Zhang W, Zhao XL. Reproductive outcomes of ectopic pregnancy with conservative and surgical treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Apr 25;102(17):e33621.
37. Baggio S, Garzon S, Russo A, Ianniciello CQ, Santi L, Laganà AS, et al. Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(1):259–68.
38. Long Y, Lin Y, He J, Zhu R. Treatment outcomes of tubal pregnancy with tubal preservation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 24;102(47):e36165.

39. Capmas P, Fernandez H. Effectiveness of gefitinib in combination with methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Int J Womens Health*. 2015;7:673.
40. Horne AW, Tong S, Moakes CA, Middleton LJ, Duncan WC, Mol BW, et al. Combination of gefitinib and methotrexate to treat tubal ectopic pregnancy (GEM3): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2023 Feb 25;401(10377):655–63.
41. Italiano S, Tong S, Readman E, Tassone M, Hastie R, Pritchard N. Combination methotrexate and gefitinib: A potential medical treatment for inoperable nontubal ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(3):531–5.
42. Skubisz MM, Tong S, Doust A, Mollison J, Johns TG, Neil P, et al. Gefitinib and Methotrexate to Treat Ectopic Pregnancies with a Pre-Treatment Serum hCG 1000–10,000 IU/L: Phase II Open Label, Single Arm Multi-Centre Trial. *EBioMedicine*. 2018 Jun 22;33:276–81.
43. Su Q, Feng H, Tian T, Liao X, Li Y, Li X. The efficacy of mifepristone combined with methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Med*. 2022;54(1):3269–85.
44. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertil Steril*. 2014 Mar 1;101(3):615–20.
45. Oltman J, Balachander S, Mol BW, Woolner AMF. Have we overlooked the role of mifepristone for the medical management of tubal ectopic pregnancy? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2023 Jun 9;38(8):1445–8.
46. Auger N, Ayoub A, Wei SQ. Letrozole: future alternative to methotrexate for treatment of ectopic pregnancy? *Fertil Steril*. 2020 Aug 1;114(2):273–4.
47. Mitwally MF, Hozayen WG, Hassanin KMA, Abdalla KA, Abdalla NK. Aromatase inhibitor letrozole: a novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2020 Aug 1;114(2):361–6.
48. Schyum AC, Rosendal BMB, Andersen B. Peritoneal reimplantation of trophoblastic tissue following laparoscopic treatment of ectopic pregnancy: A case report and review of literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Mar;48(3):213–6.
49. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(13):e15–55.
50. Cheng X, Tian X, Yan Z, Jia M, Deng J, Wang Y, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(3):e0152343.
51. Al Wattar BH, Solangon SA, de Braud LV, Rogozińska E, Jurkovic D. Effectiveness of treatment options for tubal ectopic pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2024;131(1):5–14.
52. Karol D, Williamson M, Pereira N. Successful Expectant Management of a Tubal Ectopic Pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2024 Feb;31(2):92–4.
53. National Guideline Alliance (UK). Expectant versus medical management of tubal ectopic pregnancy: Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: Evidence

- review B [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [cited 2024 Mar 25]. (NICE Evidence Reviews Collection). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576538/>
54. Ectopic pregnancy: Expectant management of tubal pregnancy. 2023 Jun 13; Available from: www.uptodate.com
 55. Shulman Y, Cohen A, Bercovich O, Cohen Y, Gil Y, Levin I. Prognostic factors for spontaneous resolution of an ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023 Dec 1;291:235–9.
 56. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2015 Apr 12;13:30.
 57. Mavrelos D, Memtsa M, Helmy S, Derdelis G, Jauniaux E, Jurkovic D. β -hCG resolution times during expectant management of tubal ectopic pregnancies. *BMC Womens Health.* 2015 May 21;15(1):43.
 58. Helmy S, Mavrelos D, Sawyer E, Ben-Nagi J, Koch M, Day A, et al. Serum Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG) Clearance Curves in Women with Successfully Expectantly Managed Tubal Ectopic Pregnancies: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE.* 2015 Jul 2;10(7):e0130598.
 59. Dooley W, De Braud L, Memtsa M, Thanatsis N, Jauniaux E, Jurkovic D. Physical resolution of tubal ectopic pregnancy on ultrasound imaging following successful expectant management. *Reprod Biomed Online.* 2020 Jun;40(6):880–6.
 60. Drakopoulos P, Pluchino N, Yaron M, Dällenbach P. Chronic tubal ectopic pregnancy: a rare but challenging diagnosis. *Case Rep.* 2014 Jul 31;2014:bcr2014205715.
 61. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson ANA, Jamil A, Schramm K, 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(2):171–6.
 62. Management of ectopic tubal pregnancy: experience of a tertiary center in Lithuania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024 Feb 1;293:79.
 63. Török P, Naem A, Csehely S, Chiantera V, Sleiman Z, Laganà AS. Reproductive outcomes after expectant and surgical management for tubal pregnancy: a retrospective study. *Minim Invasive Ther Allied Technol MITAT Off J Soc Minim Invasive Ther.* 2023 Jun;32(3):127–35.
 64. *Akušerinė metodika_Rezus izoimunizacija_SAM_2019 07 14.pdf* [Internet]. [cited 2024 Mar 26]. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Akus%CC%8Cerine%CC%87%20metodika_Rezus%20izoimunizacija_SAM_2019%2007%2014.pdf
 65. Visser GHA, Thommesen T, Di Renzo GC, Nassar AH, Spitalnik SL, FIGO Committee for Safe Motherhood NH. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;152(2):144–7.
 66. Fung KFK, Eason E. No. 133-Prevention of Rh Alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Jan 1;40(1):e1–10.

67. Chouinard M, Mayrand MH, Ayoub A, Healy-Profítos J, Auger N. Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy. *Fertil Steril*. 2019 Jul 1;112(1):112–9.