

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «01» марта 2019 года
Протокол №56

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНЕМАТОЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

O00	Внематочная (эктопическая) беременность
O00.0	Абдоминальная (брюшная) беременность
O00.1	Трубная беременность – беременность в маточной трубе – разрыв маточной трубы вследствие беременности трубный аборт
O00.2	Яичниковая беременность
O00.8	Другие формы внематочной беременности Беременность: – шеечная – в роге матки – интралигаментарная – стеночная
O00.9	Внематочная беременность неуточненная

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 г (пересмотр 2018 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

β ХГЧ	–	хорионический гонадотропин человека
MPT	–	магнитно резонансная томография
ТВУЗИ	–	трансвагинальное ультразвуковое исследование
УЗИ	–	ультразвуковое исследование

1.4 Пользователи протокола: акушер-гинекологи, хирурги, ВОП.

1.5 Категория пациентов: женщины фертильного возраста.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай – контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на

	соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7 Определение: Внематочная (эктопическая беременность) беременность – это беременность, при котором плодное яйцо имплантируется и развивается вне в полости матки [1].

1.8 Классификация[1]:

Анатомическая классификация:

1) трубная беременность:

- a. Беременность в ампулярном отделе трубы.
- b. Беременность в истмическом отделе трубы.
- c. Беременность в интерстициальном отделе трубы.

2) яичниковая беременность:

- a. Интрафолликулярную
- b. Эпиофоральная.

3) брюшная беременность;

4) шеечная беременность;

5) беременность в рудиментарном роге матки.

Клиническая классификация:

1) Прогрессирующая внематочная беременность;

2) Прервавшаяся внематочная беременность:

Прервавшаяся внематочная трубная беременность классифицируется на:

- трубный аборт;
- разрыв маточной трубы.

По наличию осложнений:

- осложненная;
- неосложненная.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

- сниженный или малый прирост β ХГЧ;
- при трансвагинальном УЗИ плодное яйцо в полости матки не визуализируется или визуализируется вне полости матки;
- абдоминальный болевой синдром в сочетании с положительным результатом теста на беременность в моче.

Жалобы (УД – D) [1,2]:

При прогрессирующей внематочной беременности: специфических жалоб нет.

При прервавшейся внематочной беременности:

- клиника «острого живота»;
- боли внизу живота на фоне нарушений менструального цикла – после задержки менструации;
- мажущие кровянистые выделения

Анамнез:

- задержка менструации.

Физикальное обследование (УД – D) [1,2]:

При двуручном гинекологическом исследовании:

- с одной стороны определяется объемное образование, тестоватой консистенции, болезненное при пальпации
- матка увеличена в размерах и размягчена, но не соответствует сроку беременности.

NB! При прервавшейся беременности – задний свод уплощен или выпячен во влагалище, пальпация заднего свода резко болезненна.

Лабораторные исследования:

- иммунные тестовые методы определения β ХГЧ в моче – положительный;
- иммунные тестовые методы определения β ХГЧ в крови – имеет место недостаточный прирост β ХГЧ.

NB! При этом важна количественная оценка динамики уровня β ХГЧ в сыворотке крови. В норме прирост β ХГЧ каждые 48 часов при маточной беременности составляет не более 50%, крайне редко при внематочной беременности выявляются значения β ХГЧ характерные нормальной беременности (УД- А) [1,2].

Инструментальные исследования:

- осмотр гинекологическим зеркалом:
 - темно-коричневые выделения из цервикального канала;
 - цианоз шейки матки.
- трансвагинальное ультразвуковое исследование (УД - В)

При трубной беременности:

- отсутствие плодного яйца в полости матки;
- увеличение придатков матки или скопление жидкости в позадиматочном пространстве.

При шеечной беременности:

- пустая матка;
- бочкообразная шейка матки;
- плодное яйцо ниже уровня внутреннего зева шейки матки.

NB! При УЗИ с цветным доплеровским картированием – отсутствие кровотока вокруг плодного мешка (УД - D) [1]

При беременности в рудиментарном роге (УД - D) [1]:

- в полости матки визуализируется одна интерстициальная часть маточной трубы;
- плодное яйцо подвижно, отделено от матки и полностью окружено миометрием;
- к плодному яйцу, расположенному в роге матки, примыкает сосудистая ножка.

При интерстициальной беременности (УД - D) [1]:

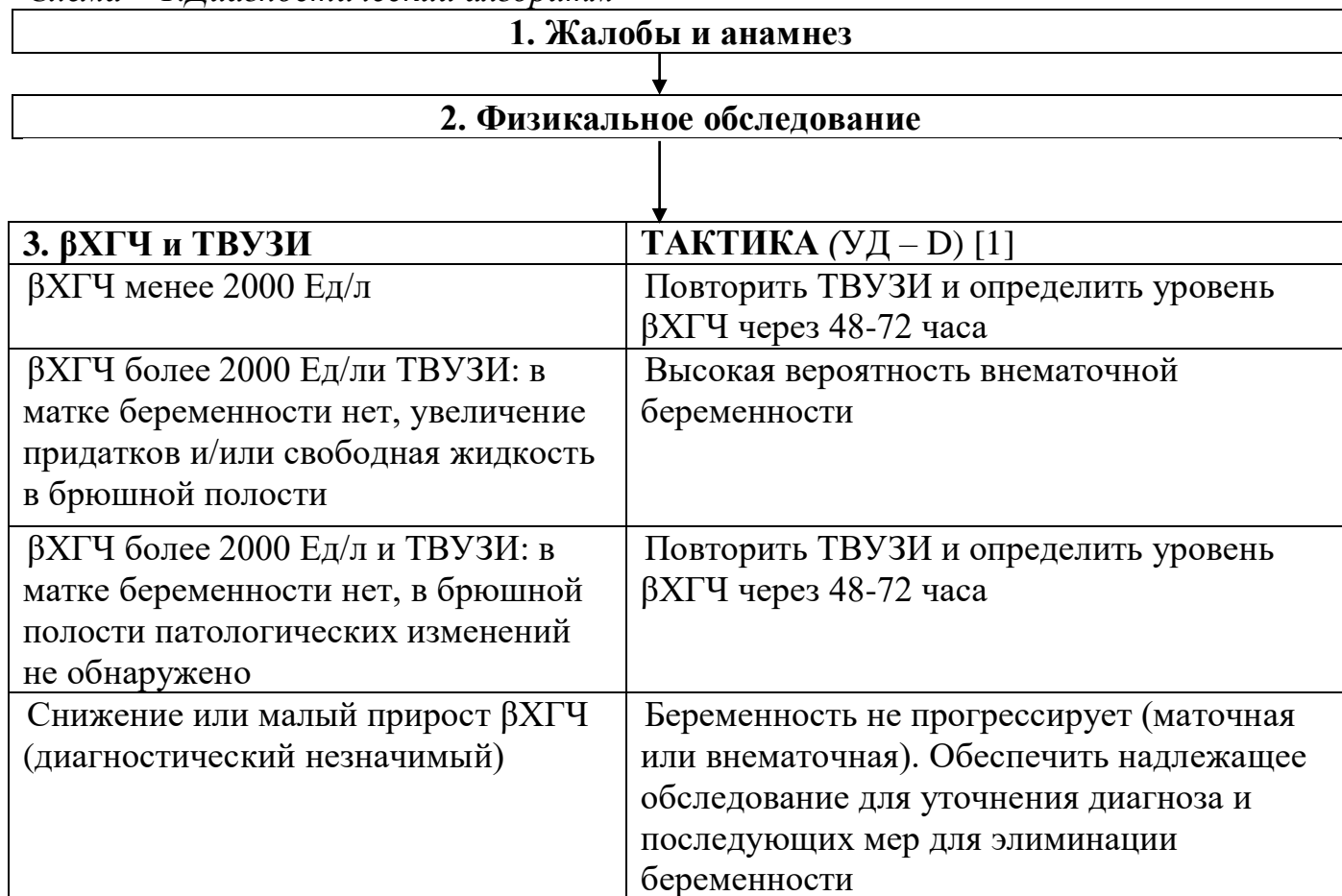
- пустая полость матки;
- плодное яйцо располагается снаружи в интерстициальной (интрамуральной) части трубы и окружено миометрием толщиной менее 5 мм.

Показания для консультации специалистов:

- консультация хирурга – для исключения хирургической патологии.

2.1 Диагностический алгоритм:

Схема – 1. Диагностический алгоритм



1.9 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Самопроизвольный аборт	Сходство клиники и анамнеза	Определение βХГЧ и ТВУЗИ	См. П 2.1
Воспалительный процесс придатков матки	Сходство клинических симптомов	Определение βХГЧ и ТВУЗИ	Отсутствие задержки менструации, физикальном осмотре нет признаков беременности, иммунологический тест на беременность отрицательный.
Острый аппендицит	Сходство клинических симптомов	Определение βХГЧ и ТВУЗИ	Отсутствие задержки менструации,

			бимануальное влагалищное исследование безболезненное, иммунологический тест на беременность отрицательный.
--	--	--	---

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: при постановке диагноза внематочная беременность.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Выжидательная тактика – при низком уровне β ХГЧ менее 200 и отсутствие его прироста, возможно спонтанная регрессия эктопической беременности (УД - D) [1]

5.1 маршрутизация пациента



5.2

немедикаментозное лечение: нет

5.3 медикаментозное лечение: 50 мг/м² метотрексата в/м. Эффективно применение метотрексата при непрервавшейся трубной беременности (УД - B) [1]

NB! Согласно международным рекомендациям (ASRM 2006, ACOG 2015, RCOG 2016) возможно консервативное лечение (медикаментозная терапия) внематочной беременности (приложение №1). В Казахстане инструкция по применению метотрексата не предусматривает лечение внематочной беременности, в связи с чем его использование off label может рассматриваться лишь как альтернатива органосохраняющей операции при необходимости сохранения репродуктивной функции после решения этического комитета только в гинекологических отделениях медицинских организаций 3-4 уровня.

5.4 Хирургическое вмешательство (УД – В):

Особенности оперативного вмешательства	Хирургическое лечение трубной беременности	Хирургическое лечение эктопической беременности внетубарной локализации
Показания	Нарушенная трубная беременность, прогрессирующая трубная беременность	Признаки острого живота, прогрессирующая эктопическая беременность
Вид операции	<p>Сальпинготомия: отсутствие разрыва стенки маточной трубы, отсутствие геморрагического шока, необходимость сохранения репродуктивной функции. Иногда при ампулярной трубной беременности возможно выдавливание плодного яйца ч/з ампулярный конец (УД – GPP) [1], однако такой подход связан с высокой частотой кровотечения, повреждения трубы и рецидива внематочной беременности.</p> <p>Сальпингоэктомия: при нарушении целостности маточной трубы.</p> <p>В случае неизмененной маточной трубы с противоположной стороны е предпочтительно сделать сальпингоэктомию (УД – В) [1], в виду повышенного риска повторной внематочной беременности в сохраненной трубе (УД – В) [1].</p>	<p>При овариальной: аднексэктомия, овариоэктомия, резекция яичника.</p> <p>При беременности в рудиментарном роге или интерстециальном отделе: клиновидная резекция угла матки, удаление рудиментарного рога, при обширном повреждении матки – ампутация/экстирпация матки.</p> <p>При беременности в рубце на матке возможно выполнение удаления плодоемкости с иссечением рубца и пластикой стенки матки, а также более радикальные операции. При шеечной беременности – радикальная операция.</p> <p>В настоящее время имеются данные комбинированного лечения шеечной, интерстециальной и брюшной беременности (медикаментозное + хирургическое/вакуум аспирация, эмболизация + хирургическое/вакуум аспирация), учитывая возраст пациенток, репродуктивные планы и переносимость лекарств. (УД – GPP). [1,3,4]</p>
Доступ	<p>При наличии геморрагического шока – лапаротомия;</p> <p>При стабильном состоянии</p>	<p>При наличии геморрагического шока – лапаротомия;</p> <p>При стабильном состоянии – лапароскопия [1]</p>

5.5 Дальнейшее ведение:

- контрацепция (предпочтительно комбинированными оральными контрацептивами);
- рекомендации по предгравидарной подготовке к беременности;
- пациенткам с резус отрицательным фактором крови рекомендуется введение антирезусного иммуноглобулина (УД - D) [1].

6. Индикаторы эффективности лечения:

- выздоровление, увеличение частоты органосохраняющих операций.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Тулетова Айнур Серикбаевна – врач акушер-гинеколог высшей категории, PhD, доцент кафедры акушерства и гинекологии интернатуры НАО «Медицинский университет Астана»;
- 2) Иманкулова Балкенже Жаркемовна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог высшей категории, отделение женских болезней КФ «УМС» «Национальный научный центр материнства и детства»;
- 3) Васьковская Ольга Владимировна – врач акушер-гинеколог высшей категории, заведующая родильного отделения ГККП на ПХВ ГМБ №2 г. Астана;
- 4) Юхневич Екатерина Александровна – PhD, и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Караганды», клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Исаков Серик Саятович – PhD, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 НАО «Медицинский университет Астана».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Diagnosis and management of ectopic pregnancy. Green-top guideline №21, November 2016.
- 2) National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage. diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. NICE clinical guideline 154; 2012.
- 3) Successful Management of Cervical Ectopic Pregnancy with Bilateral Uterine Artery Embolization and Methotrexate. Emergency Medicine, Volume 2018, Article ID 9593824.
- 4) Diagnosis and management of cervical ectopic pregnancy. J Hum Reprod Sci. 2013 Oct-Dec; 6(4): 273–276.

5) Medical management of ectopic pregnancy // Obstetrics and Gynaecology. — 2008. — Vol. 111, № 6. — P. 1479-1485.

Приложение 1

Применение метотрексата при внематочной беременности

NB! Метотрексат не следует назначать при первом посещении, за исключением случаев, когда диагноз внематочной беременности является абсолютно четким и исключена жизнеспособная маточная беременность.

Рекомендации RCOG (2016) по применению метотрексата:

День терапии	Обследования	Доза метотрексата
1	β ХГЧ сыворотки крови, трансвагинальное сканирование, печеночные пробы, общий анализ крови, группа крови, мочевины, креатинин, электролиты	50 мг/м ² метотрексата в/м
4	β ХГЧ сыворотки крови	-
7	β ХГЧ сыворотки крови	-

Тактики: Если - β ХГЧ снизится менее, чем на 15% за 4-7 дней, повторно – ТВУ и Метотрексат 50 мг/м², если есть признаки ВБ.

Если - β ХГЧ уменьшится более, чем на 15% за 4-7 дней, повторяют исследования - β ХГЧ 1 раз в неделю до уровня менее 15 МЕ/л.

Схема однократного введения является предпочтительной при низких уровнях ХГЧ, в то время как схема многократного введения может применяться при уровнях ХГЧ 5000 мМЕ/ мл и более.

Схема однократного введения заключается во внутримышечном введении препарата в дозе 50 мг/м² поверхности тела. Малая доза препарата обладает менее выраженным побочным действием по сравнению с многократным введением метотрексата. Схема однократного введения более удобна для пациента и более выгодна с экономической точки зрения. Однократное введение метотрексата не исключает необходимости повторной инъекции препарата в той же дозе при следующих ситуациях: уровень ХГЧ не снизился, как минимум на 15% в период между 4-м и 7-м днями лечения, или если во время очередного амбулаторного посещения выявлено снижение уровня ХГЧ менее чем на 15% .

Схема многократного введения заключается во внутримышечном введении метотрексата в дозе 1 мг/кг массы тела (в дни 1, 3, 5, 7), чередующиеся с внутримышечным введением фолиевой кислоты в дозе 0,1 мг/кг (в дни 2, 4, 6, 8).

Схема двукратного введения представляет собой модификацию схемы однократного введения — метотрексат вводится внутримышечно в дозе 50 мг/м² в 1-й и 4-й дни лечения. При пероральном применении принимают 50 мг препарата в день в течение 5 дней или 60 мг /м² однократно в 2 приема [5].

Кандидаты для лечения метотрексатом:

- гемодинамическая стабильность;
- отсутствует значительная боль;
- низкий сывороточный β ХГЧ, в идеале менее 1500 МЕ/л, но может быть до 5000 МЕ/л;
- непрерывавшаяся внематочная беременность с диаметром плодного яйца менее 35 мм, без видимых по УЗИ сердцебиений;;
- уверенность в отсутствии маточной беременности;
- готовность пациентки к последующему наблюдению;
- отсутствие повышенной чувствительности к метотрексату.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА

Абсолютные:

- Гемодинамическая стабильность
- Планирование в будущем беременности
- Значительные риски для общей анестезии
- Не имеет противопоказаний к метотрексату
- Высокая надежность пациента (приходить каждый раз на осмотр и контроля ХГЧ)

Относительные:

- Непрерывавшаяся внематочная беременность < 3.5 см
- Нет сердцебиения
- ХГЧ не превышающий 6000-15000mIU/ml

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Абсолютные**
- Чувствительность к метотрексату
- Грудное вскармливание
- Болезнь легких, язвенная болезнь желудка и печеночно-почечные заболевания
- Предварительные существующие гематологические изменения крови или анемия
- Алкоголизм
- Иммунодефицит организма
- Нестабильная гемодинамика
- Жидкость в брюшной полости
- **Относительные:**
- Сердцебиение и движения эмбриона

- Плодное яйцо >3.5 см

Метотрексат как лечение первой линии для женщин, которые организованы и дисциплинированы, способны вернуться для последующего наблюдения и получения метотрексата в медицинском учреждений.

Побочные эффекты

- При использовании одноразовой дозы: стоматит, конъюнктивит, тошнота, рвота и тазовая боль.
- Очень редко при использовании многодозовой терапии повышение печеночных ферментов, гастрит, энтерит, дерматит, алопеция, плеврит и подавление костного мозга

Показания для хирургического лечения при применении метотрексата:

- Уровень ХГЧ более > 5000IU/L
- Большой размер плодного яйца
- Возможно + сердцебиение
- Разрыв маточной трубы
- Несоблюдение протокола лечения метотрексатом
- Разрыв маточной трубы во время лечения метотрексатом