

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ ГІНЕКОЛОГІВ-ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ЕКТОПІЧНА ВАГІТНІСТЬ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2022

**Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання
клінічної настанови**

Татарчук Тетяна Феофанівна	заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», експерт Міністерства охорони здоров'я України, чл.-кор. НАМН України за напрямками «Акушерство і гінекологія», «Дитяча гінекологія», д.мед.н., професор, заступниця голови робочої групи з клінічних питань;
Артьоменко Володимир Вікторович	професор кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, експерт Міністерства охорони здоров'я України за напрямками «Акушерство і гінекологія», «Дитяча гінекологія», д.мед.н., професор;
Булавенко Ольга Василівна	завідувачка кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор;
Дубоссарська Зінаїда Михайлівна	професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор;
Дубоссарська Юліанна Олександрівна	завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор;
Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, експерт Міністерства охорони здоров'я України за напрямками «Акушерство і гінекологія», «Дитяча гінекологія», академік НАМН України, д.мед.н., професор;
Регеда Світлана Іванівна	завідувачка гінекологічного відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», к.мед.н., старший науковий співробітник;

Ткаченко Руслан Опанасович професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, експерт Міністерства охорони здоров'я України за напрямками «Акушерство і гінекологія», «Дитяча гінекологія», д.мед.н., професор;

Тутченко Тетяна Миколаївна старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», к.мед.н.;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Гладчук Ігор Зіновійович завідувач кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор;

Процепко Олександр Олексійович професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Зміст

Перелік скорочень	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	6
Стислий виклад рекомендацій.....	8
1. Мета та сфера застосування.....	15
2. Вступ та епідеміологія	15
3. Пошук та оцінка доказів	16
4. Діагностика ектопічної вагітності	17
5. Варіанти ведення пацієнток.....	29
6. Введення анти-D імуноглобуліну резус негативним жінкам із ектопічною вагітністю.....	47
7. Довгострокові наслідки для фертильності після лікування ектопічної вагітності	48
8. Консультування жінок, які отримують лікування ектопічної вагітності	50
9. Сервіс та навчання	54
10. Рекомендації для подальших досліджень	56
11. Теми, що підлягають аудиту.....	56
12. Корисні посилання та групи підтримки	57
Перелік літературних джерел	58
Додаток I: Пояснення щодо настанов і рівнів доказів	77
Додаток II: Протоколи внутрішньом'язового введення метотрексату	79
Додаток III: Протипоказання до введення метотрексату.....	83

Перелік скорочень

ВМС	внутрішньоматкова спіраль
в/м	внутрішньом'язово
ВР	відносний ризик
ВШ	відношення шансів
ДІ	довірчий інтервал
ЕВ	ектопічна вагітність
ЕК	екстрена контрацепція
ЕМА	емболізація маткових артерій
МО	міжнародна одиниця
МРТ	магнітно-резонансна томографія
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
УЗД	ультразвукове дослідження
β-ХГЛ	бета-хоріонічний гонадотропін людини
ACOG	Американська колегія акушерів та гінекологів (англ. The American College of Obstetricians and Gynaecologists)
NICE	Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (англ. National Institute for Health and Care Excellence)
PUL	вагітність невідомої локалізації (англ. pregnancy of unknown location)
RCOG	Королівська колегія акушерів та гінекологів (англ. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
SOGC	Товариство акушерів та гінекологів Канади (англ. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Актуальність для України

Усі вагітності у жінок можна охарактеризувати як вагітність із нормальною імплантацією в порожнині матки, ектопічну і вагітність невідомої локалізації.

Термін «ектопічна» вагітність часто вважали синонімом позаматкової вагітності, оскільки більшість випадків ектопічної вагітності (ЕВ) знаходиться в фаллопієвих трубах. Однак, останніми роками спостерігається значне збільшення кількості випадків ЕВ, які локалізуються поза порожниною матки, але в межах матки, таких як вагітність у рубці на матці після кесаревого розтину, шийкова, інтрамуральна та інтерстиціальна вагітності. Ці типи ЕВ, як правило, спричинені рубцями або неповним загоєнням матки після хірургічної травми матки під час таких оперативних втручань, як кесарів розтин, міомектомія та оперативна гістероскопія.

Успішне лікування ЕВ може бути вичікувальним, медикаментозним чи хірургічним або включати комбінацію декількох підходів, в залежності від локалізації вагітності, гемодинамічної стабільності пацієнтки, результатів ультразвукового дослідження і вихідного рівня β -хоріонічного гонадотропіну людини у сироватці крові. Неправильна діагностика місця імплантації вагітності та, в свою чергу, неналежне ведення, можуть призвести до розриву ЕВ та кровотечі, яка загрожує життю жінки.

За даними статистично-аналітичного довідника «Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2021 рік», що опублікований Державним закладом «Центр медичної статистики МОЗ України», зареєстровано 4791 випадок ЕВ, при чому питома вага жінок, доставлених у стаціонар пізніше 24 годин від початку захворювання, склала 18,28%. Показник частоти ЕВ на 1000 жінок фертильного віку склав 0,50, на 1000 вагітностей – 15,26, на 1000 народжених живими – 18,39. Саме тому для попередження материнської смертності внаслідок кровотечі проблема своєчасної діагностики ЕВ та визначення тактики її ведення в залежності від локалізації є дуже актуальною.

Методологія розробки клінічної настанови

Склад мультидисциплінарної робочої групи затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2020 № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 13.08.2021 № 1731).

За основу даної клінічної настанови обрано настанову: **Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy** (Настанова Королівської колегії акушерів та гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)), 2016 <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/>, яка більшою мірою відповідає специфіці надання медичної допомоги у нашій країні. Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних

умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові та відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Для синтезу даної версії клінічної настанови було використано фрагменти з наступних клінічних настанов:

• **NICE guideline [NG126] Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management** (Настанова Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги, National Institute for Health and Care Excellence), 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>

• **SOGC Clinical Practice Guideline № 414 Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies** (Настанова Товариства акушерів та гінекологів Канади, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), 2021 <https://www.jogc.com/>

• **ACOG Practice Bulletin № 193 Tubal Ectopic Pregnancy** (Настанова Американської колегії акушерів та гінекологів, The American College of Obstetricians and Gynaecologists), 2018 <https://www.acog.org/>

Дана клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретної пацієнтки. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

**Стислий виклад рекомендацій
RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic
Pregnancy, 2016**

Діагностика ектопічної вагітності	
<i>Діагностика трубної вагітності</i>	
Які критерії УЗД?	
Трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) є найкращим методом діагностики ектопічної трубної вагітності. [Оновлено 2016]	B
Трубна ЕВ позитивно ідентифікується у разі візуалізації утворення в ділянці придатків матки, що рухається окремо від яєчника. [Оновлено 2016]	D
Які біохімічні дослідження необхідно проводити?	
Рівень прогестерону в сироватці крові не корисний для прогнозування ЕВ. [Оновлено 2016]	B
Для планування ведення ЕВ, яку візуалізовано за допомогою УЗД, використовується визначення рівня сироваткового бета-хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ). [Оновлено 2016]	C
<i>Діагностика шийкової вагітності</i>	
Які критерії УЗД?	
Для діагностики шийкової ЕВ можуть бути використані наступні критерії УЗД: порожня порожнина матки, шийка матки джккоподібної форми, розташування плідного яйця нижче рівня внутрішнього вічка шийки матки, відсутність симптому «ковзання» і наявність кровотоку навколо плідного яйця, визначеного за допомогою кольорового доплерівського картування. [Оновлено 2016]	D
Які біохімічні дослідження слід проводити?	
Під час діагностики слід одноразово визначати концентрацію β -ХГЛ у сироватці крові. [Оновлено 2016]	D
<i>Діагностика вагітності в рубці на матці після кесаревого розтину</i>	
Які критерії УЗД?	
Лікарі мають знати, що трансвагінальне УЗД, доповнене, за необхідності, трансабдомінальним, - це основний метод діагностики. [Оновлено 2016]	D
Описані визначені критерії діагностики вагітності в рубці на матці після кесаревого розтину під час трансвагінального УЗД. [Оновлено 2016]	D
Магнітно-резонансна томографія (МРТ) - можливий метод	D

діагностики другої лінії, якщо є сумніви щодо діагнозу, й спеціалісти мають досвід МРТ для діагностики вагітності в рубці на матці після кесаревого розтину. [Оновлено 2016]	
Які біохімічні дослідження слід проводити?	
Рутинні біохімічні дослідження здійснювати не потрібно. [Оновлено 2016]	✓
<i>Діагностика інтерстиціальної вагітності</i>	
Які критерії УЗД?	
Для діагностики інтерстиціальної вагітності можуть бути використані такі ультразвукові критерії: порожня порожнина матки, продукти зачаття/плідне яйце розташовані латерально в інтерстиціальній (інтрамуральній) частині маткової труби й оточені менш ніж 5 мм міометрія в усіх площинах візуалізації, наявність ознаки «інтерстиціальної лінії». [Оновлено 2016]	D
Сонографічні результати досліджень при двовимірному УЗД можуть бути додатково підтверджені за допомогою тривимірного УЗД, якщо є можливість його виконання, задля уникнення помилкової діагностики з матковою вагітністю раннього терміну або ангулярною (імплантація в рудиментарному розі матки) вагітністю. [Оновлено 2016]	D
Додаткове виконання МРТ також може бути корисним для діагностики інтерстиціальної вагітності. [Оновлено 2016]	D
Які біохімічні дослідження слід проводити?	
При постановці діагнозу потрібно виконати одне дослідження сироваткового β -ХГЛ, що допоможе визначитися з тактикою ведення пацієнтки. У деяких випадках може бути корисним для вироблення тактики ведення повторне дослідження сироваткового β -ХГЛ через 48 годин. [Оновлено 2016]	✓
<i>Діагностика вагітності у додатковому розі матки</i>	
Які критерії УЗД?	
Для діагностики вагітності в розі матки можуть бути використані такі ультразвукові критерії: візуалізується одна інтерстиціальна частина маткової труби в основному тілі матки, продукти зачаття/плідне яйце виглядають рухливими, знаходяться окремо від матки і повністю оточені міометрієм, наявна судинна ніжка, що прилягає до плідного яйця. [Оновлено 2016]	D
Які біохімічні дослідження необхідно проводити?	
Під час встановлення діагнозу слід виконати одне дослідження сироваткового β -ХГЛ, що допоможе визначити тактику ведення пацієнтки. У деяких випадках для вироблення тактики ведення може бути корисним повторне дослідження сироваткового β -ХГЛ через 48 годин. [Оновлено 2016]	✓

<i>Діагностика яєчникової вагітності</i>	
Які критерії УЗД?	
Немає специфічних узгоджених критеріїв для УЗД яєчникової ЄВ. [Оновлено 2016]	D
Які біохімічні дослідження необхідно проводити?	
Під час встановлення діагнозу слід виконати одне дослідження сироваткового β -ХГЛ, що допоможе визначити тактику ведення пацієнтки. У деяких випадках для вироблення тактики ведення корисне повторне дослідження сироваткового β -ХГЛ через 48 годин. [Оновлено 2016]	✓
<i>Діагностика абдомінальної вагітності</i>	
Які критерії УЗД?	
Для діагностики абдомінальної вагітності можливе використання визначених ультразвукових критеріїв. [Оновлено 2016]	D
МРТ може бути корисним доповненням для діагностики прогресування абдомінальної вагітності й допомагає спланувати хірургічний підхід. [Оновлено 2016]	D
Які біохімічні дослідження слід проводити?	
Підозри базуються на підвищенні рівня сироваткового β -ХГЛ у поєднанні з результатами УЗД. [Оновлено 2016]	D
<i>Діагностика гетеротопічної вагітності</i>	
Які критерії УЗД?	
Гетеротопічна вагітність діагностується, коли ультразвукові дані свідчать про наявність маткової і співіснуючої ЄВ. [Оновлено 2016]	D
Які біохімічні дослідження слід проводити?	
Визначення рівня β -ХГЛ у сироватці крові для діагностики гетеротопічної вагітності має обмежене значення. [Оновлено 2016]	D
Варіанти ведення пацієнток	
<i>Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування трубної вагітності</i>	
Лапароскопічний хірургічний доступ кращий, ніж лапаротомія.	A
За наявності здорової контрлатеральної маткової труби слід віддати перевагу сальпінгоектомії замість сальпінготомії. [Оновлено 2016]	B
У жінок із наявністю в анамнезі факторів зниження фертильності (попередня ЄВ, контрлатеральне ураження маткових труб, хірургічні втручання на органах черевної порожнини, запальні захворювання органів малого таза) необхідно розглянути можливість виконання сальпінготомії. [Оновлено 2016]	C

Якщо виконується сальпінготомія, жінок слід інформувати про ризик персистенції трофобласта з необхідністю подальшого контролю рівня β -ХГЛ у сироватці крові. Вони також повинні отримати консультацію щодо невеликого ризику можливого подальшого лікування у вигляді системного застосування метотрексату або сальпінгоектомії.	✓
Системне застосування метотрексату можна запропонувати певним категоріям жінок із трубною ЄВ. Його ніколи не слід призначати під час першого відвідування, якщо діагноз ЄВ не є абсолютно підтвердженим, і не виключена наявність життєздатної маткової вагітності. [Оновлено 2016]	В
Вичікувальна тактика - варіант для клінічно стабільних жінок із діагностованою за допомогою УЗД ЄВ і зменшенням рівнів β -ХГЛ, з вихідним рівнем меншим ніж 1500 МО/л.	В
<i>Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування шийкової вагітності</i>	
Для лікування шийкової вагітності може розглядатися застосування метотрексату. [Оновлено 2016]	D
Хірургічні методи лікування пов'язані з високою частотою невдач і показані для тих жінок, які мають кровотечу, що загрожує життю. [Оновлено 2016]	D
<i>Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування вагітності в рубці на матці після кесаревого розтину</i>	
Жінкам із діагностованою вагітністю в рубці на матці після кесаревого розтину слід повідомити, що ця локалізація вагітності асоціюється з тяжкою материнською захворюваністю та смертністю. [Оновлено 2016]	D
Застосування медикаментозних і хірургічних втручань із додатковими гемостатичними заходами чи без них слід розглядати для жінок у I триместрі вагітності в рубці на матці після кесаревого розтину. [Оновлено 2016]	D
Недостатньо доказів, щоб рекомендувати будь-яке конкретне втручання при вагітності в рубці на матці після кесаревого розтину, проте, в сучасних літературних джерелах підтримується застосування хірургічного, а не медикаментозного підходу, як найбільш ефективного. [Оновлено 2016]	D
<i>Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування інтерстиціальної вагітності</i>	
Нехірургічні методи лікування є прийнятним варіантом ведення для непорушеної інтерстиціальної вагітності. [Оновлено 2016]	D
Вичікувальна тактика підходить тільки жінкам з низьким рівнем чи	D

значним зниженням рівнів β -ХГЛ, якщо призначення метотрексату може не поліпшити результат лікування. [Оновлено 2016]	
Медикаментозний підхід із використанням метотрексату довів свою ефективність, хоча для того, щоб пропонувати його місцеве чи системне введення, немає достатніх доказів. [Оновлено 2016]	D
Ефективним варіантом є хірургічне втручання за допомогою лапароскопічної резекції або сальпінготомії. [Оновлено 2016]	D
Альтернативні хірургічні методи можуть включати гістероскопічну резекцію під лапароскопічним або ультразвуковим контролем. [Оновлено 2016]	D
Недостатньо доказів про безпеку та ускладнення під час наступних вагітностей, щоб рекомендувати інші нехірургічні методи. [Оновлено 2016]	D
<i>Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування при вагітності у додатковому розі матки</i>	
Вагітність у додатковому розі матки видаляється шляхом висічення додаткового рогу матки при лапароскопії або лапаротомії. [Оновлено 2016]	D
<i>Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування яєчникової вагітності</i>	
Хірургічне лікування є кращим методом, якщо застосування лапароскопії потрібне для встановлення діагнозу яєчникової ЕВ. [Оновлено 2016]	D
Системне використання метотрексату може застосовуватися для лікування яєчникової ЕВ, якщо ризики хірургічної операції є високими, або у післяопераційному періоді за наявності персистенції залишків трофобласта, або при постійно підвищеному рівні β -ХГЛ. [Оновлено 2016]	D
<i>Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування абдомінальної вагітності</i>	
Лапароскопічне видалення є варіантом лікування абдомінальної вагітності на ранніх термінах. [Оновлено 2016]	D
Можливі альтернативні методи лікування включають системне застосування метотрексату і фетоцид з ультразвуковим наведенням. [Оновлено 2016]	D
Видалення абдомінальної вагітності на пізніх термінах проводиться шляхом лапаротомії. [Оновлено 2016]	D
<i>Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування гетеротопічної вагітності</i>	
У плані лікування слід розглядати наявність маткової вагітності.	B

[Оновлено 2016]	
Застосування метотрексату варто розглядати, тільки якщо маткова вагітність є нежиттєздатною або якщо жінка не бажає пролонгування вагітності. [Оновлено 2016]	D
Місцеві ін'єкції хлористого калію або гіперосмолярного розчину глюкози з аспірацією вмісту плідного яйця є варіантом для клінічно стабільних жінок. [Оновлено 2016]	D
Хірургічне видалення ЕВ є методом вибору для гемодинамічно нестабільних жінок, а також є варіантом для гемодинамічно стабільних жінок. [Оновлено 2016]	D
Вичікувальна тактика є варіантом лікування гетеротопічної вагітності, якщо результати УЗД показали нежиттєздатну вагітність. [Оновлено 2016]	D
<i>Введення анти-D імуноглобуліну резус-негативним жінкам із ектопічною вагітністю</i>	
Анти-D профілактика відповідно до національного протоколу пропонується всім резус-негативним жінкам, яким виконано хірургічне видалення ЕВ або при повторенні тяжкої чи пов'язаної з болем у животі кровотечі. [Оновлено 2016]	D
<i>Довгострокові наслідки для фертильності після лікування ектопічної вагітності</i>	
За відсутності в анамнезі субфертильності чи патології маткових труб жінкам слід повідомити про відсутність різниці між показниками фертильності, про ризик виникнення трубної ЕВ у майбутньому чи порушення прохідності маткових труб при застосуванні різних методів лікування. [Оновлено 2016]	D
Жінкам із субфертильністю в анамнезі для лікування трубної ЕВ слід рекомендувати вичікувальну тактику чи медикаментозне лікування, що пов'язано з поліпшенням репродуктивних наслідків порівняно з виконанням радикальної операції. [Оновлено 2016]	C
Жінкам, яким для лікування трубної ЕВ застосовується метотрексат, слід повідомити про відсутність його впливу на оваріальний резерв. [Оновлено 2016]	D
Жінкам, яким для лікування ЕВ не трубної локалізації застосовується емболізація маткової артерії й системне введення метотрексату, слід повідомити про випадки живонародження, зареєстровані у вагітностях, що настали після такого лікування. [Оновлено 2016]	D
Жінкам, яким виконується лапароскопічне лікування яєчникової вагітності, слід повідомити про їхні хороші перспективи народження у майбутньому. [Оновлено 2016]	D
<i>Консультації жінок, які отримують лікування ектопічної вагітності</i>	

Жінкам слід, за можливості, пояснити переваги й недоліки, пов'язані з кожним підходом, що застосовується для лікування ЕВ, вони мають брати участь у виборі найбільш прийняттого лікування.	D
Жінок потрібно проінформувати, як отримати допомогу через групи підтримки пацієнок, зокрема Товариство ектопічної вагітності, або через місцевих психологів-консультантів з приводу втрати вагітності. [Оновлено 2016]	D
Тренування м'язової релаксації може бути корисним для жінок, які отримують лікування ЕВ із застосуванням метотрексату. [Оновлено 2016]	C
Жінкам, які перенесли лікування метотрексатом, варто почекати принаймні 3 місяці, перш ніж намагатися завагітніти знову. [Оновлено 2016]	D
<i>Сервіс та навчання</i>	
<i>Найкращі умови для ведення жінок із ектопічною вагітністю</i>	
Працівники закладів із надання медичної допомоги на ранніх термінах вагітності повинні в 7-денний термін оцінити стан вагітної з негайним доступом до жінок, спрямованих лікарями загальної практики, після нещасних випадків і з відділень невідкладної допомоги, тобто за поточними рекомендаціями Національної служби охорони здоров'я. Доступні засоби ведення пацієнтки з підозрою на ЕВ мають включати діагностичні та терапевтичні алгоритми, трансвагінальне УЗД й оцінку рівня β -ХГЛ у сироватці крові.	✓
Жінки повинні мати доступ до всіх відповідних можливостей лікування ЕВ. Якщо місцеві заклади охорони здоров'я не забезпечують усіх можливих варіантів, мають існувати чіткі шляхи спрямування пацієнок до інших закладів для отримання адекватної медичної допомоги. [Оновлено 2016]	✓
<i>Можливості навчання для фахівців, які займаються веденням жінок із ектопічною вагітністю</i>	
Лікарі, які здійснюють хірургічне лікування ЕВ, повинні отримати відповідну підготовку. Лапароскопічна хірургія потребує відповідного обладнання та кваліфікованого персоналу в операційній.	✓
Лікарі, які здійснюють УЗД для діагностики ЕВ, мають отримати відповідну підготовку. [Оновлено 2016]	✓
Лікарі, які здійснюють медичні маніпуляції за допомогою голки з ультразвуковими методами наведення, повинні отримати відповідну підготовку. [Оновлено 2016]	✓
Якщо лікарі, які здійснюють хірургічне лікування ЕВ, не можуть виконувати повний спектр оперативних втручань, має бути	✓

доступною допомога фахівців із належним досвідом. [Оновлено 2016]	
Як інструмент навчання виконанню сальпінгоектомії можуть бути використані симулятори віртуальної реальності. [Оновлено 2016]	D

1. Мета та сфера застосування

Метою даної настанови є надання доказових рекомендацій щодо діагностики та лікування ектопічної вагітності (ЕВ). Дана настанова стосується наступних видів ЕВ: трубної, шийкової, у рубці на матці після кесаревого розтину, інтерстиціальної, у додатковому розі матки, яєчникової, абдомінальної та гетеротопічної.

Діагностика та лікування вагітності невідомої локалізації (PUL) не розглядається. Ведення PUL обговорюється у настанові Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE).¹

2. Вступ та епідеміологія

Ектопічна вагітність – це будь-яка вагітність, яка імплантована поза порожниною матки. У Великобританії захворюваність становить приблизно 11/1000 вагітностей, щороку діагностується майже 11000 ектопічних вагітностей.² Частота ЕВ у жінок, які відвідують лікаря на ранніх термінах вагітності, становить 2-3%.^{3,4} На жаль, жінки все ще помирають від ектопічної вагітності, зафіксовано шість випадків материнської смертності між 2006 і 2008 рр. Однак за останні роки показник летальності зменшився. Припускається, що цьому сприяли рання діагностика та вчасно проведене лікування.²

Фактори ризику ектопічної вагітності включають пошкодження маткових труб після операції або інфекції, куріння та застосування допоміжних репродуктивних технологій.⁵⁻⁹ Однак у більшості жінок із ектопічною вагітністю неможливо визначити фактори ризику.

ACOG Practice Bulletin № 193 Tubal Ectopic Pregnancy, 2018

Фаллопієві труби є найбільш частим місцем ектопічної імплантації, на їх частку припадає понад 90% випадків.⁴ Однак імплантація в черевну порожнину (1%), шийку матки (1%), яєчник (1-3%) і рубець після кесаревого розтину (1-3%) може мати місце і часто призводить до значної захворюваності через пізню діагностику і лікування.⁴ ЕВ також може поєднуватися з матковою вагітністю, станом, відомим як гетеротопічна вагітність. Ризик гетеротопічної вагітності серед жінок з природним настанням вагітності оцінюється в діапазоні від 1 з 4000 до 1 з 30000, тоді як цей ризик серед жінок, які перенесли екстракорпоральне запліднення, оцінюється як 1 з 100.

Половина всіх жінок, яким встановлений діагноз ЕВ, не мають будь-яких відомих факторів ризику.³ Жінки з ЕВ в анамнезі мають підвищений ризик рецидиву. Ймовірність повторної ЕВ у жінки з однією ектопічною вагітністю в

анамнезі становить приблизно 10% (відношення шансів [ВШ] 3,0; 95% ДІ, 2,1-4,4). У жінки з двома або більше попередніми ЕВ ризик рецидиву збільшується до більш ніж 25% (ВШ, 11,17; 95% ДІ, 4,0-29,5).³ До інших важливих факторів ризику ЕВ належать попереднє ушкодження фаллопієвих труб, вторинні фактори висхідної тазової інфекції і операції на маткових трубах або інших органах малого таза в анамнезі.^{3,7} Серед жінок, які завагітніли за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, певні чинники, такі як наявність трубного безпліддя і перенесення кількох ембріонів, пов'язані з підвищеним ризиком ЕВ.^{8,9} Жінки з безпліддям в анамнезі також схильні до підвищеного ризику ЕВ незалежно від того, яким шляхом вони завагітніли.⁷ До інших менш значних факторів ризику відносяться куріння в анамнезі і вік жінки старше 35 років.⁷

Жінки, які використовують внутрішньоматкову спіраль (ВМС), мають більш низький ризик ЕВ, ніж жінки, які не використовують будь-які форми контрацепції, оскільки ВМС є дуже ефективними для запобігання вагітності. Однак до 53% вагітностей, що настають зі встановленою ВМС, є ектопічними.¹⁰ Такі фактори, як використання комбінованих оральних контрацептивів, неефективність екстреної контрацепції, попередні медичний аборт, викидень і кесарів розтин, не були пов'язані з підвищеним ризиком ЕВ.^{3,7,11,12}

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

3. Пошук та оцінка доказів

Дана настанова розроблена відповідно до стандартної методології для створення Керівних принципів Green-top Королівської колегії акушерів та гінекологів (RCOG). Проведено пошук в MEDLINE, EMBASE та Кокранівській бібліотеці. Пошук проведено серед статей, опублікованих в період з 1995 року по липень 2015 року та написаних англійською мовою, і обмежено людьми. У базах даних проводили пошук, використовуючи відповідні терміни медичних предметних рубрик (MeSH), і поєднували з пошуком ключових слів. У пошукові терміни входили: «ектопічна вагітність», «трубна вагітність», «інтерстиціальна вагітність», «вагітність в додатковому розі матки», «шийкова вагітність», «вагітність у рубці на матці після кесаревого розтину», «яєчникова вагітність», «абдомінальна вагітність», «гетеротопічна вагітність», «вагітність невідомої локалізації» та «позаматкова вагітність». У Національному центрі нормативної документації (The National Guideline Clearinghouse, NICE Evidence Search and Trip) також шукали відповідні рекомендації. За можливості рекомендації ґрунтуються на наявних доказах. Сфери, у яких недостатньо доказів, виділено та позначено як «принципи належної практики».

Більш детальну інформацію про оцінку доказів і класифікації рекомендацій можна знайти в Додатку І.

4. Діагностика ектопічної вагітності

NICE guideline [NG126] Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management, 2021

1.3. Симптоми, ознаки ЕВ та первинна оцінка

1.3.1. Направляйте жінок, які є гемодинамічно нестабільні, або у яких є значне занепокоєння щодо ступеня болю чи кровотечі, безпосередньо до закладу медичної допомоги. [2012]

1.3.2. Майте на увазі, що атипові прояви ЕВ є поширеними. [2012]

1.3.3. Варто пам'ятати, що для ЕВ характерні різні симптоми. Навіть якщо симптом є малопоширеним, він може бути значущим. Симптоми ЕВ включають:

- загальні симптоми:
 - біль у черевній порожнині або ділянці малого таза;
 - аменорея або затримка менструації;
 - вагінальні кровотечі зі згустками крові чи без них;
- інші симптоми:
 - чутливість молочних залоз;
 - симптоми з боку шлунково-кишкового тракту;
 - запаморочення, слабкість чи втрата свідомості;
 - біль у ділянці плеча;
 - симптоми з боку сечовидільних шляхів;
 - елементи тканин у виділеннях;
 - відчуття тиску на пряму кишку або біль при дефекації. [2012]

1.3.4. Майте на увазі, що під час медичного обстеження при ЕВ можуть мати місце різні ознаки. Ознаки ЕВ включають:

- більш поширені ознаки:
 - чутливість у ділянці органів малого тазу;
 - болючість придатків матки;
 - болючість при пальпації живота;
- інші ознаки:
 - чутливість при зміщенні шийки матки;
 - болючість при раптовому послабленні тиску на передню черевну стінку або перитонеальні ознаки;
 - блідість шкіри;
 - здуття живота;
 - збільшена матка;
 - тахікардія (> 100 за хв.) або гіпотонія (< 100/60 мм рт.ст.);
 - шок або колапс;
 - ортостатична гіпотензія. [2012]

1.3.5. Під час клінічного огляду жінок репродуктивного віку завжди варто пам'ятати, що:

- **жінка може бути вагітною, тому доцільно виконати тест на вагітність**, навіть у випадку неспецифічних симптомів;
- симптоми та ознаки ЕВ можуть бути подібними до загальних симптомів та ознак інших станів (наприклад, захворювань шлунково-кишкового тракту або інфекції сечовивідних шляхів). [2012]

Коментар робочої групи: Члени робочої групи вважають доцільним впровадження в роботу лікарів з ультразвукової діагностики рекомендацій з належної практики Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE), які забезпечують комплексну систему класифікації для опису локалізації і морфологічних характеристик як нормальної маткової вагітності, так і всіх типів ектопічної вагітності, стандартизований підхід до визначення розмірів ЕВ та напівкількісної оцінки гемоперитонеуму при УЗД.

(джерело: *The ESHRE working group on Ectopic Pregnancy*, Emma Kirk, Pim Ankum, Attila Jakab, Nathalie Le Clef, Artur Ludwin, Rachel Small, Tina Tellum, Mira Töyli, Thierry Van den Bosch, Davor Jurkovic, *Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice*, Human Reproduction Open, Volume 2020, Issue 4, 2020, hoaa055, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa055>)

NICE guideline [NG126] Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management, 2021

Терміни, що використовуються в цій настанові

Вагітність невідомої локалізації (PUL). Стан, коли результат тесту на вагітність позитивний, проте відсутні ознаки маткової або ектопічної вагітності, які можна ідентифікувати при трансвагінальному УЗД.

1.4. Діагностика життєздатної маткової вагітності та трубної ектопічної вагітності

Вимірювання ХГЛ у жінок з вагітністю невідомої локалізації

1.4.23. Варто пам'ятати, що у жінок з вагітністю невідомої локалізації ЕВ розвивається, хоча місце її локалізації ще не встановлене. [2012]

1.4.24. Визначення рівнів сироваткового ХГЛ не допомагає встановленню локалізації плідного яйця. [2012]

1.4.25. У жінок з PUL клінічним симптомам слід надавати більшого значення, ніж результатам дослідження рівнів ХГЛ у сироватці крові. Якщо будь-який із симптомів змінюється, необхідно заново оцінити стан жінки незалежно від попередніх результатів і досліджень. [2012]

1.4.26. Дослідження рівня сироваткового ХГЛ використовують лише для оцінки проліферації трофобласта, щоб визначитися з подальшою клінічною тактикою. [2012]

1.4.27. Щоб визначити подальшу тактику ведення жінки з PUL, здійснюють 2 послідовні визначення сироваткового ХГЛ з інтервалом,

якомога ближчим до 48 годин (але не менше цього часового проміжку). Здійснювати подальші дослідження слід лише після їх обговорення з більш досвідченим лікарем. [2012]

1.4.28. Незалежно від рівня ХГЛ у сироватці жінкам з PUL необхідно у письмовій формі надати інформацію про тактику їх дій при появі нових або погіршенні наявних симптомів, включаючи можливість доступу до невідкладної цілодобової медичної допомоги. Необхідно наголосити, що жінка має негайно звернутися повторно, якщо з'являються нові симптоми або погіршуються наявні симптоми. [2012]

1.4.29. Якщо рівень сироваткового ХГЛ підвищується більше, ніж на 63% через 48 годин, необхідно:

- пояснити жінці, що найімовірніше в неї розвивається маткова вагітність (хоча ймовірність ЕВ все ще не може бути виключена повністю);

- рекомендувати жінці трансвагінальне УЗД через 7-14 днів для визначення локалізації плідного яйця. Більш раннє виконання УЗД слід рекомендувати жінкам, у яких рівень сироваткового ХГЛ більше або дорівнює 1500 МО/л;

- якщо життєздатна маткова вагітність підтверджена, рекомендоване рутинне ведення антенатального періоду (див. рекомендації NICE CG62 щодо ведення антенатального періоду неускладненої вагітності <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>);

- якщо життєздатна маткова вагітність не підтверджена, жінку терміново потрібно спрямувати для ургентного клінічного огляду досвідченим гінекологом. [2012]

1.4.30. Якщо рівень сироваткового ХГЛ знижується більше, ніж на 50% через 48 годин, необхідно:

- пояснити жінці, що її вагітність навряд чи триватиме, але це все ще вимагає підтвердження;

- надати жінці усну і письмову інформацію про служби підтримки та консультування;

- порадити жінці виконати експрес-тест на вагітність через 14 днів після другого тесту на ХГЛ сироватки, і пояснити, що:

- у разі негативного тесту подальші дії не потрібні;

- у разі позитивного результату тесту жінка має впродовж 24 годин звернутися до служби оцінки стану вагітних на ранніх термінах для проведення клінічного обстеження. [2012]

1.4.31. Якщо рівень сироваткового ХГЛ знижується менше, ніж на 50%, або збільшується менше, ніж на 63%, жінку слід скерувати до служби оцінки стану вагітних на ранніх термінах для проведення клінічного обстеження впродовж 24 годин. [2012, зі змінами 2019]

1.4.32. Для жінок з PUL при використанні серійних вимірювань сироваткового ХГЛ не варто вдаватися до вимірювання рівня прогестерону сироватки крові як доповнення до діагностики життєздатної маткової або ектопічної вагітності. [2012]

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

4.1 Діагностика трубної вагітності	
4.1.1 Які критерії УЗД?	
Трансвагінальне ультразвукове дослідження є найкращим методом діагностики трубної ектопічної вагітності.	B
Трубна ЕВ позитивно ідентифікується у разі візуалізації утворення в ділянці придатків матки, яке рухається окремо від яєчника.	D
Більшість випадків трубної ЕВ візуалізується під час трансвагінального УЗД. Трансвагінальне ультразвукове дослідження для діагностики ЕВ характеризується чутливістю 87,0-99,0% та специфічністю 94,0-99,9%. ^{3,10-13} Більшість випадків ектопічної вагітності візуалізується під час первинного ультразвукового обстеження. ¹⁴⁻¹⁸ Решта спочатку класифікуються як вагітність невідомої локалізації. Не всі ектопічні вагітності, спочатку класифіковані як PUL, є «пропущеними» під час первинного сканування. Деякі з цих ектопічних вагітностей мають замалий розмір і перебувають на занадто ранньому терміні, щоб їх можна було візуалізувати під час первинного ультразвукового обстеження. ¹⁹ Лапароскопія вже не вважається золотим стандартом діагностики. Повідомлялося про хибно-негативні результати лапароскопії (3,0-4,5%), коли втручання виконувалося у занадто ранньому терміні прогресуючої ектопічної вагітності. ^{20,21}	Рівень доказовості 2 ++
Неоднорідне або некістозне утворення в ділянці придатків матки є найбільш поширеною знахідкою приблизно в 50-60% випадків. ^{4,10,12,13,19} Порожнє ектопічне плідне яйце виявляється приблизно в 20-40% випадків. ^{4,10,19} Ектопічне плідне яйце, що містить жовтковий мішок та/або ембріональний полюс, який може мати серцеву діяльність, наявне приблизно у 15-20% випадків. ^{4,10,19} Немає жодних специфічних ознак зовнішнього вигляду або товщини ендометрія, що підтверджують діагноз трубної ектопічної вагітності. Приблизно в 20% випадків у порожнині матки можна спостерігати скупчення рідини, яке класично називають «псевдояйцем». ²²⁻²⁴ Важливо відрізнити його від маткової вагітності раннього терміну. Інтрадецидуальна та подвійна децидуальна ознаки можуть бути використані для діагностики ранньої маткової вагітності. Інтрадецидуальна ознака описується як скупчення рідини з ехогенним обідком, розташованим у межах помітно потовщеної децидуальної оболонки з одного боку порожнини матки». ²⁵ Подвійна децидуальна ознака описується як внутрішньоматкове скупчення рідини, яке оточене «двома концентричними ехогенними	Рівень доказовості 3

<p>кільцями».²⁶ Однак на практиці буває дуже важко відрізнити «псевдояйце», яке є лише скупченням рідини в порожнині матки, від ранньої маткової вагітності. Наявність лише «псевдояйця» не може бути використана для діагностики ЕВ, і насправді невелика анехогенна кістозна структура, швидше за все, є плідним яйцем раннього терміну, а не «псевдояйцем». Результати дослідження²⁷ показали, що жінка з позитивним тестом на вагітність, із наявністю в порожнині матки гладкостінної анехогенної кістозної структури і відсутністю утворень в ділянці придатків матки має 0,02% ймовірності ЕВ, тоді як ймовірність маткової вагітності у такої пацієнтки становить 99,98%.</p> <p>Вільна рідина часто спостерігається на УЗД, але не є діагностичним критерієм ЕВ. Невелика кількість анехогенної рідини в Дугласовому просторі може бути виявлена як під час маткової, так і ектопічної вагітності. Ехогенна рідина була зареєстрована у 28-56% випадків ЕВ.^{28,29} Це може означати розрив маткової труби, але найчастіше це відбувається через витікання крові з фімбріального кінця маткової труби.</p>	
<p>4.1.2 Які біохімічні дослідження необхідно проводити?</p>	
<p>Визначення рівня прогестерону в сироватці крові для діагностики ектопічної вагітності не застосовується.</p>	В
<p>Для планування ведення ектопічної вагітності, візуалізованої за допомогою УЗД, використовується визначення рівня сироваткового бета-хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ).</p>	С
<p>Мета-аналіз³⁰ підтвердив, що одноразове вимірювання рівня β-ХГЛ не може бути використане саме по собі для прогнозування ектопічної вагітності.</p>	Рівень доказовості 1–
<p>Поширена помилкова думка, що лише низький рівень β-ХГЛ у сироватці крові (наприклад, менше 1000 МО/л) свідчить, що ектопічна вагітність є малоімовірною. Однак це помилкове припущення, і в сучасній практиці в багатьох випадках ектопічної вагітності значення β-ХГЛ є нижчим від цього рівня.³¹</p>	Рівень доказовості 2+
<p>У випадках ультразвукової візуалізації трубної ектопічної вагітності початковий рівень β-ХГЛ у сироватці крові є ключовим прогностичним показником успішності консервативного лікування (вичікувальної тактики та медикаментозного лікування).³²</p>	Рівень доказовості 2–
<p>4.2 Діагностика шийкової вагітності</p>	
<p>4.2.1 Які критерії УЗД?</p>	
<p>Для діагностики шийкової ектопічної вагітності можуть бути використані наступні критерії УЗД: порожня порожнина матки, шийка матки діжкоподібної форми, розташування плідного яйця нижче рівня внутрішнього вічка шийки матки, відсутність симптому «ковзання» і наявність кровотоку навколо плідного яйця, визначеного за допомогою кольорового доплерівського</p>	D

картування.	
<p>Випадки шийкової вагітності трапляються рідко, на них припадає менше 1% від усіх випадків ектопічних вагітностей.³³ Описані критерії для діагностики шийкової ектопічної вагітності.^{34,35}</p> <p>У діагностиці шийкової ЕВ описані наступні критерії УЗД:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Порожня порожнина матки. 2. Шийка матки у формі діжки. 3. Плідне яйце розташоване нижче рівня внутрішнього вічка шийки матки. 4. Відсутність симптому «ковзання». 5. Наявність кровотоку навколо плідного яйця, визначеного за допомогою кольорової доплерографії. <p>Симптом «ковзання» дозволяє відрізнити шийкову ектопічну вагітність від прогресуючого викидня «у ходу», якщо плідне яйце знаходиться в цервікальному каналі. При тиску трансвагінальним ультразвуковим датчиком на шийку матки при викидні «у ходу» плідне яйце ковзає по цервікальному каналу, але цього не спостерігається при імплантованій шийковій вагітності.³⁴</p>	Рівень доказовості 3
4.2.2 Які біохімічні дослідження слід проводити?	
Під час діагностики слід одноразово визначати концентрацію β -ХГЛ у сироватці крові.	D
Одноразове дослідження сироваткового β -ХГЛ, здійснене одночасно з УЗД, корисне при ухваленні рішення про тактику ведення пацієнтки. Рівень сироваткового β -ХГЛ понад 10000 МО/л асоціюється зі зменшенням шансів на успіх терапії метотрексатом. ³⁶	Рівень доказовості 3
4.3 Діагностика вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину	
4.3.1 Які критерії УЗД?	
Лікарі мають знати, що трансвагінальне УЗД, доповнене, за необхідності, трансабдомінальним, - це основний метод діагностики.	D
Описані визначені критерії діагностики вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину під час трансвагінального УЗД.	D
Магнітно-резонансна томографія (МРТ) – можливий метод діагностики другої лінії, якщо є сумніви щодо діагнозу, й спеціалісти мають досвід МРТ для діагностики вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину.	D
Вагітність у рубці на матці після кесаревого розтину визначається як імплантація в дефекті міометрія, що виник в місці попереднього розрізу матки. Поширеність вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину оцінюється приблизно як 1 на 2000 вагітностей, і вона може розвинутися в потенційно життєздатну вагітність у межах рубця або перерватися. ³⁷	Рівень доказовості 3
Критерії діагностики шляхом виконання трансвагінального УЗД,	

описані для діагностики імплантації у рубці на матці після кесаревого розтину, включають:

1. порожню порожнину матки.³⁸
2. плідне яйце чи солідне трофобластичне утворення, які розташовані на передній стінці матки, на рівні внутрішнього вічка у рубці на матці після попереднього кесаревого розтину у нижньому сегменті матки.³⁹
3. тонкий шар міометрія чи його відсутність між плідним яйцем і сечовим міхуром.^{38,40}
4. доплерографічні ознаки трофобластичного / плацентарного кровообігу.⁴¹
5. порожній цервікальний канал.³⁸

Тринадцять відсотків зареєстрованих випадків вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину неправильно діагностовано як маткова або шийкова вагітність під час виявлення.⁴² Справжня поширеність вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину, швидше за все, є дещо вищою, ніж передбачається в літературі, оскільки деякі випадки закінчуються у I триместрі або викиднем, або перериванням, і залишаються незареєстрованими та не діагностованими. Існує спектр тяжкості, пов'язаний із вагітністю, імплантованою в рубці після кесаревого розтину, і природний перебіг захворювання залишається невідомим.

Vial та ін.⁴³ припустили, що існує два різних типи вагітностей, імплантованих в рубець після кесаревого розтину:

перший тип прогресує в порожнину матки в міру зростання та розвитку плідного яйця, маючи потенціал досягти життєздатного гестаційного віку, але з ризиком масивної кровотечі з місця імплантації;

а другий - прогресує вглиб у напрямку до серозної оболонки матки з ризиком розриву матки у I триместрі вагітності та кровотечі.

З огляду на те, що на матці також спостерігаються різні варіанти рубця після кесаревого розтину, і що розвиток плаценти з часом прогресує в міру прогресування вагітності, усі ці фактори можуть викликати труднощі в діагностиці вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину. Діагностичні критерії не підлягали перевірці і є похідними від опису серії випадків³⁸⁻⁴⁴, тому, щоб мінімізувати ризик встановлення хибно-позитивного діагнозу, рекомендують в усіх не екстрених випадках підозри на вагітність у рубці спрямовувати жінок до регіональних центрів для підтвердження діагнозу.

Можливості МРТ при вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину по суті такі ж, як і можливості УЗД, але УЗД є доступнішим і дешевшим.^{44,45}

Рівень
доказовості
і 3

4.3.2 Які біохімічні дослідження необхідно проводити?

Рутинні біохімічні дослідження здійснювати не потрібно.	✓
Рівень β -ХГЛ у сироватці крові може бути корисним як вихідний рівень перед моніторингом, якщо планується консервативне лікування, але він не має значення в діагностиці вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину.	
4.4 Діагностика інтерстиціальної вагітності	
4.4.1 Які критерії УЗД?	
Для діагностики інтерстиціальної вагітності можуть бути використані такі ультразвукові критерії: порожня порожнина матки, продукти зачаття/плідне яйце розташовані латерально в інтерстиціальній (інтрамуральній) частині труби й оточені менш ніж 5 мм міометрія в усіх площинах візуалізації, наявність ознаки «інтерстиціальної лінії».	D
Сонографічні результати досліджень при двовимірному УЗД можуть бути додатково підтверджені за допомогою тривимірного УЗД, якщо є можливість його виконання, задля уникнення помилкової діагностики з матковою вагітністю раннього терміну або ангулярною (імплантація в рудиментарному розі матки) вагітністю.	D
Додаткове виконання МРТ також може бути корисним для діагностики інтерстиціальної вагітності.	D
<p>Інтерстиціальна вагітність настає, коли ектопічна вагітність імплантується в інтерстиціальну частину фаллопієвої труби. Зареєстрований рівень захворюваності коливається в межах 1-6,3% від усіх випадків ектопічної вагітності.⁴⁶⁻⁴⁸ Інтерстиціальна частина фаллопієвої труби має довжину близько 1-2 см і відкривається через отвір маткової труби у порожнину матки.⁴⁹ Описані критерії УЗД для діагностики інтерстиціальної вагітності.⁵⁰ До них належать:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Порожня порожнина матки. 2. Плідне яйце розташовано латерально в інтерстиціальній (інтрамуральній) частині труби і оточене менше 5 мм міометрія у всіх площинах візуалізації. 3. «Інтерстиціальна лінія», яка являє собою тонку ехогенну лінію, що простягається від центральної порожнини матки до периферії інтерстиціального мішка. Показано, що наявність ознаки «інтерстиціальної лінії» відповідає 80% чутливості і 98% специфічності для діагностики інтерстиціальної ЕВ.⁵¹ <p>У тривимірній фронтальній проекції матки може бути візуалізований зв'язок між порожниною матки та інтерстиціальною частиною труби.^{52,53}</p> <p>Під час обстеження за допомогою МРТ подібну до плідного яйця структуру, оточену міометрієм, видно збоку відносно рогу матки. Наявність інтактною з'єднувальної зони (ендометріально-міометріального з'єднання) між порожниною матки і структурою,</p>	Рівень доказовості 3

подібною до плідного яйця, також підтверджує діагноз. ^{54,55}	
4.4.2 Які біохімічні дослідження необхідно проводити?	
При встановленні діагнозу потрібно виконати одне дослідження сироваткового β -ХГЛ, що допоможе визначитися з тактикою ведення пацієнтки. У деяких випадках може бути корисним для вироблення тактики ведення повторне дослідження сироваткового β -ХГЛ через 48 годин.	✓
<p>На момент встановлення діагнозу одне дослідження сироваткового β-ХГЛ має виконуватися за наявності клінічних симптомів і даних УЗД, якщо існує підозра на інтерстиціальну вагітність. Це дослідження не допомагає діагностиці, але може бути корисним при ухваленні рішення щодо можливості подальшого ведення пацієнтки, такого як хірургічне, медикаментозне або симптоматичне лікування. Загальне рішення щодо варіантів ведення залежить від клінічної картини, розміру інтерстиціальної вагітності, наявності у плода серцевої діяльності й рівня сироваткового β-ХГЛ. У деяких випадках при невеликих розмірах інтерстиціальної вагітності, виявлених під час УЗД, повторне дослідження сироваткового β-ХГЛ через 48 годин може бути корисним для вироблення тактики ведення.</p>	
4.5 Діагностика вагітності у додатковому розі матки	
4.5.1 Які критерії УЗД?	
Для діагностики вагітності в розі матки можуть бути використані такі ультразвукові критерії: візуалізується одна інтерстиціальна частина маткової труби в основному тілі матки, продукти зачаття/плідне яйце виглядають рухливими, знаходяться окремо від матки і повністю оточені міометрієм, наявна судинна ніжка, що прилягає до плідного яйця.	D
<p>Одна з перших публікацій⁵⁶ визначила вагітність як «в одному розі дворогої матки або, розширюючи поняття, в одній бічній половині матки з тенденцією до роздвоєння». Згодом ці два терміни - «інтерстиціальна вагітність» і «вагітність у розі матки» - деякі автори почали вважати синонімами,^{57,58} тоді як інші виступають за первинне визначення - як наявність імплантації у матці з вродженими аномаліями.⁵⁹⁻⁶¹</p> <p>Визначена таким чином вагітність у розі матки є найрідкіснішою формою ектопічної вагітності, із повідомленою частотою 1 на 76000 випадків вагітностей.⁶¹ Ультразвукові критерії, описані в літературі, можуть бути використані для діагностики вагітності у розі матки.⁶²</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Візуалізація однієї інтерстиціальної частини маткової труби в основному тілі матки. 2. Плідне яйце / продукти зачаття видно рухливими і відокремленими від матки і повністю оточеними міометрієм. 3. Судинна ніжка, що прилягає до плідного яйця і однорогої матки. 	Рівень доказовості 3

4.5.2 Які біохімічні дослідження необхідно проводити?	
Під час встановлення діагнозу слід виконати одне дослідження сироваткового β -ХГЛ, що допоможе визначити тактику ведення пацієнтки. У деяких випадках для вироблення тактики ведення може бути корисним повторне дослідження сироваткового β -ХГЛ через 48 годин.	✓
<p>На момент встановлення діагнозу одне дослідження сироваткового β-ХГЛ має здійснюватися за наявності клінічних симптомів і даних УЗД, якщо існує підозра на вагітність у розі матки. Загальне рішення щодо варіантів ведення (хірургічне, медикаментозне чи симптоматичне лікування) залежить від клінічної картини, розміру вагітності в розі матки та рівня сироваткового β-ХГЛ. У деяких випадках за невеликих розмірів вагітності в розі матки, виявлених під час УЗД, повторне дослідження сироваткового β-ХГЛ через 48 годин може бути корисним для вироблення тактики ведення.</p>	
4.6 Діагностика яєчникової вагітності	
4.6.1 Які критерії УЗД?	
Немає специфічних узгоджених критеріїв для ультразвукової діагностики яєчникової ектопічної вагітності.	D
<p>Дані досліджень, що вказують на наявність яєчникової ЕВ при трансвагінальному УЗД виглядають як порожня матка й широке ехогенне кільце з внутрішньою анехогенною ділянкою на яєчнику. Жовтковий мішок або ембріон спостерігаються рідше.^{63,64} Завдяки обережній пальпації (відсутність симптому «ковзання» органа) неможливо відрізнити кістозну структуру від плідного яйця на яєчнику. Жовте тіло має ідентифікуватися окремо від підозрюваної яєчникової вагітності. Кольорове доплерівське дослідження може допомогти виявити серцебиття плода в яєчнику. Виявлення складного ехогенного утворення у ділянці придатків матки з наявністю вільної рідини у просторі Дугласа може свідчити про розрив яєчникової ЕВ.</p>	Рівень доказовості 3
<p>Складно відрізнити яєчникову ектопічну вагітність від кісти жовтого тіла, трубної ЕВ, припаяної до яєчника, наявності другого жовтого тіла, герміногенних пухлин яєчників та іншої патології яєчників, тому діагноз зазвичай підтверджують хірургічно та при патологістологічному дослідженні.</p>	
4.6.2 Які біохімічні дослідження необхідно проводити?	
Під час встановлення діагнозу слід виконати одне дослідження сироваткового β -ХГЛ, що допоможе визначити тактику ведення пацієнтки. У деяких випадках для вироблення тактики ведення корисне повторне дослідження сироваткового β -ХГЛ через 48 годин.	✓
До оперативного втручання яєчникову ЕВ може бути складно діагностувати з упевненістю, тому такий діагноз завжди слід розглядати, якщо результати УЗД є підозрілими. Після	Рівень доказовості 3

хірургічного лікування діагноз яєчникової ЕВ слід підтвердити при патологогістологічному дослідженні. ^{65,66}	
4.7 Діагностика абдомінальної вагітності	
4.7.1 Які критерії УЗД?	
Для діагностики абдомінальної вагітності можливе використання визначених ультразвукових критеріїв.	D
МРТ може бути корисним доповненням для діагностики прогресування абдомінальної вагітності й допомагає спланувати хірургічний підхід.	D
Для діагностики абдомінальної вагітності на ранньому терміні Gerli et al. ⁶⁷ запропонували такі ультразвукові критерії: 1. відсутність плідного яйця в порожнині матки; 2. відсутність при УЗД дилатації маткових труб і складних утворень у ділянці придатків матки; 3. гестаційна порожнина оточена петлями кишечника й відокремлена від них очеревиною; 4. широкий діапазон мобільності, подібної до коливань, що особливо очевидно при натисканні трансвагінальним датчиком у напрямку простору Дугласа. Якщо абдомінальна вагітність виявлена у клінічно стабільних пацієнток, або існує підозра на неї під час УЗД, виконання МРТ може допомогти підтвердити діагноз і визначити імплантацію плаценти до життєво важливих структур, таких як великі кровоносні судини або кишечник. ⁶⁸ Це може допомогти вирішити периопераційні питання, такі як залучення хірургічної бригади, підготовка препаратів крові, передопераційна ангіографічна емболізація, підготовка кишечника та встановлення сечового катетера. УЗД і/або МРТ може використовуватись для точного визначення розташування плаценти перед лапаротомією, щоб уникнути розрізу плаценти і пов'язаного з цим ризику неконтрольованої кровотечі. ⁶⁹	Рівень доказовості 3
4.7.2 Які біохімічні дослідження необхідно проводити?	
Підозри базуються на підвищенні рівня сироваткового β -ХГЛ у поєднанні з результатами УЗД.	D
Абдомінальна вагітність у ранньому терміні, як правило, виявляється при лапароскопії під час дослідження причини постійно підвищеного рівня β -ХГЛ у сироватці крові. ⁷⁰	
4.8 Діагностика гетеротопічної вагітності	
4.8.1 Які критерії УЗД?	
Гетеротопічна вагітність діагностується, коли ультразвукові дані свідчать про наявність маткової і співіснуючої ектопічної вагітності.	D
Можливість гетеротопічної вагітності слід розглядати в усіх жінок, які перенесли застосування допоміжних репродуктивних	Рівень доказовості

технологій, у жінок з матковою вагітністю і скаргами на постійний біль у ділянці таза і в жінок із постійно підвищеним рівнем β -ХГЛ після викидня або переривання вагітності. ^{50,71}	і 3
4.8.2 Які біохімічні дослідження необхідно проводити?	
Визначення рівня β -ХГЛ у сироватці крові для діагностики гетеротопічної вагітності має обмежене значення.	D
Вищий, ніж очікувалось, рівень сироваткового β -ХГЛ для гестаційного терміну може викликати підозру на гетеротопічну вагітність, хоча має бути перевірена й наявність повного або часткового пухирного занеску. Однак у серії ⁷² із 20 гетеротопічних вагітностей після застосування допоміжних репродуктивних технологій середні рівні β -ХГЛ під час тесту на вагітність були не вищими, ніж при негетеротопічній вагітності.	Рівень доказовості і 3

SOGC Clinical Practice Guideline № 414 Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies, 2021

У пацієнок з постійно підвищеним рівнем β -ХГЛ слід враховувати рідкісні діагнози, не пов'язані з вагітністю, які можуть спричинити підвищений рівень β -ХГЛ, включаючи кісти яєчників (наприклад, тератоми), гестаційну трофобластичну хворобу та негінекологічні джерела підвищеного β -ХГЛ (наприклад, гіпофізарну секрецію).

Коментар робочої групи:

Інтрамуральна вагітність.

Інтрамуральна вагітність є відносно рідкісною. Вона розташована вище рівня внутрішнього вічка, що відрізняє її від шийкової вагітності і вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину. Зазвичай, інтрамуральна вагітність локалізується у рубці після попередньої міомектомії, а також у рубці після перфорації матки або після корпорального кесаревого розтину. У деяких випадках інтрамуральна вагітність може розвинути в осередку аденоміозу (Ginsburg et al., 1989). Вона не включає інтерстиціальної частини маткової труби, що полегшує диференційну діагностику з інтерстиціальною вагітністю. Вона розташовується у будь-якому місці тіла матки, що ускладнює її виявлення в порівнянні з шийковою вагітністю та вагітністю у рубці після нижньо-поперечного кесаревого розтину. Визначальною ознакою є розширення за межі ендометріально-міометріального з'єднання вище рівня внутрішнього вічка. Аденоміоз і кістозна лейоміома іноді можуть нагадувати порожнє плідне яйце на УЗД в В-режимі. У таких випадках можна використовувати кольоровий доплер, щоб продемонструвати підвищену васкуляризацію навколо плідного яйця, яка зазвичай відсутня при аденоміозі і відносно рідкісна при лейоміомі матки (Zhang et al., 2019).

(джерело: The ESHRE working group on Ectopic Pregnancy, Emma Kirk, Pim Ankum, Attila Jakab, Nathalie Le Clef, Artur Ludwin, Rachel Small, Tina

Tellum, Mira Töyli, Thierry Van den Bosch, Davor Jurkovic, Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice, Human Reproduction Open, Volume 2020, Issue 4, 2020, hoaa055, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa055>)

Диференційна діагностика. Класичними ознаками ЕВ є вагінальна кровотеча і/або біль в животі при позитивному результаті тесту на вагітність.

Диференційний діагноз кровотечі з болем або без нього на ранніх термінах вагітності включає:

- Фізіологічні причини (наприклад, імплантаційну кровотечу)
- Викидень
- Патологію шийки матки, піхви або тіла матки (наприклад, поліп шийки матки)
- Субхоріальну гематому
- Гестаційну трофобластичну хворобу (концентрація β -ХГЛ є незвично високою для гестаційного віку)

Навіть якщо виявлено цервікальне або вагінальне джерело кровотечі, всіх пацієнток з кровотечею в I триместрі слід обстежити за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження.

Диференційний діагноз болю внизу живота у вагітних включає інфекцію сечовивідних шляхів, сечокам'яну хворобу, дивертикуліт, гострий апендицит, новоутворення яєчників, розрив кісти яєчника, перекрут яєчника, лейоміому матки і біль в круглих зв'язках. Ці порушення зазвичай не супроводжуються вагінальною кровотечею.

(джерело: *Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis, 2022 <https://www.uptodate.com/>*)

5. Варіанти ведення пацієнток

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

5.1 Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування трубної вагітності	
Лапароскопічний хірургічний доступ кращий, ніж лапаротомія.	A
За наявності здорової контрлатеральної маткової труби слід віддати перевагу сальпінгоектомії замість сальпінготомії.	B
У жінок із наявністю в анамнезі факторів зниження фертильності (попередня ектопічна вагітність, контрлатеральне ураження маткових труб, хірургічні втручання на органах черевної порожнини, запальні захворювання органів малого тазу) необхідно розглянути можливість виконання сальпінготомії.	C
Якщо виконується сальпінготомія, жінок слід інформувати про ризик персистенції трофобласта з необхідністю подальшого	✓

<p>контролю рівня β-ХГЛ у сироватці крові. Вони також повинні отримати консультацію щодо невеликого ризику можливого подальшого лікування у вигляді системного застосування метотрексату або сальпінгоектомії.</p> <p><i>Коментар робочої групи: Станом на 01.08.2022 року в Україні існують обмеження щодо застосування метотрексату при лікуванні ЕВ, оскільки відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої МОЗ України, препарат не показаний для лікування ЕВ.</i></p> <p><i>Разом з тим, зважаючи на наявність результатів клінічних досліджень щодо ефективності застосування метотрексату при лікуванні певної категорії пацієнток із трубною ЕВ, в конкретних клінічних ситуаціях такий метод може бути застосований, враховуючи, що відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» лікарські засоби, які знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, та незареєстровані лікарські засоби, можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування пацієнта або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.</i></p>	
<p>Системне застосування метотрексату можна запропонувати певним категоріям жінок із трубною ектопічною вагітністю. Його ніколи не слід призначати під час першого відвідування, якщо діагноз ектопічної вагітності не є абсолютно підтвердженим, і не виключена наявність життєздатної маткової вагітності.</p>	В
<p>Вичікувальна тактика – варіант для клінічно стабільних жінок із діагностованою за допомогою УЗД ектопічною вагітністю і зменшенням рівнів β-ХГЛ, з вихідним рівнем меншим ніж 1500 МО/л.</p>	В
<p>5.1.1 Хірургічне лікування</p>	
<p>Більшість випадків трубної ЕВ підлягають лікуванню хірургічним шляхом. Лапароскопія є кращою за лапаротомію через її численні переваги, такі як скорочення часу операції, зменшення інтраопераційної крововтрати, скорочення часу перебування у стаціонарі, нижча вартість, менша потреба у знеболювальних і менша ймовірність формування спайок.⁷³⁻⁷⁵ Однак фактичні дані свідчать про відсутність різниці з точки зору користі для здоров'я між лапароскопією та лапаротомією, в тому числі щодо ключових показників успішної вагітності у майбутньому.¹</p> <p>Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) за участю 446 жінок з лапароскопічно підтвердженою трубною ЕВ та здоровою контрлатеральною матковою трубою⁷⁶ виявило, що</p>	Рівень доказовості 1+

<p>сукупний рівень настання вагітності становив 60,7% після сальпінготомії та 56,2% після сальпінгоектомії. Персистенція трофобласта спостерігалася частіше в групі сальпінготомії (14 (7%) проти 1 (менше 1%); відносний ризик (ВР) 15,0, 95% ДІ 2,0-113,4). Повторна ЕВ настала у 18 жінок (8%) у групі сальпінготомії та у 12 (5%) у групі сальпінгоектомії (ВР 1,6, 95%ДІ 0,8-3,3). Зроблено висновок, що у жінок із трубною ЕВ та здоровою контрлатеральною матковою трубою сальпінготомія несуттєво покращує перспективи фертильності порівняно із сальпінгоектомією.</p>	
<p>Вищі показники настання маткової вагітності були виявлені, якщо сальпінготомія проводилася замість сальпінгоектомії у жінок із наявністю в анамнезі факторів зниження фертильності (попередня ектопічна вагітність, ураження контрлатеральної маткової труби, хірургічні втручання на органах черевної порожнини, запальні захворювання органів малого таза). В одному дослідженні⁷⁷ виявлено, що показники частоти настання маткової вагітності у таких жінок становили 75% при сальпінготомії та 40% при сальпінгоектомії. Однак показники настання маткової вагітності в майбутньому перевищували 90% в обох групах у жінок без факторів, що знижують фертильність.</p>	<p>Рівень доказовості 2–</p>
<p>Персистенція трофобласта виявляється за відсутності очікуваного падіння рівнів сироваткового β-ХГЛ після початкового лікування. Дана проблема виникає переважно після сальпінготомії, а не сальпінгоектомії. Навіть за наявності персистенції трофобласта рівні β-ХГЛ можуть без ускладнень повернутися до нормального рівня⁷⁸, обґрунтованим є спостереження за станом жінок із послідовним вимірюванням рівнів β-ХГЛ після лікування та призначенням метотрексату, якщо рівні β-ХГЛ залишаються стабільними чи починають зростати. Рекомендації NICE¹ жінкам, яким виконали сальпінготомію, полягають у вимірюванні рівня β-ХГЛ у сироватці крові через 7 днів після операції, а потім щотижня, доки не буде отримано негативний результат. Дослідження повідомили про показники персистенції трофобласта 3,9–11,0% після сальпінготомії.⁷⁹⁻⁸² Фактори, що вважаються факторами збільшення ризику розвитку персистенції трофобласта, включають високі рівні передопераційного β-ХГЛ у сироватці крові, швидке передопераційне зростання сироваткового β-ХГЛ та великі об'ємні утворення маткових труб. Однак переконливі докази цього відсутні, і наразі не виявлено характерних факторів ризику для його прогнозування після сальпінготомії.⁸²</p>	<p>Рівень доказовості 3</p>
<p>5.1.2 Медикаментозне лікування</p>	
<p>Метотрексат у дозі 50 мг/м² широко застосовується як одноразова доза замість повторного хірургічного втручання, хоча жодних</p>	<p>Рівень доказовості</p>

<p>формальних порівняльних досліджень не проводилось. Також повідомлялося про профілактичне використання метотрексату під час лапароскопічної сальпінготомії, і в одному рандомізованому дослідженні,⁸³ спостерігалось значне зниження частоти персистенції трофобласта (1,9% проти 14,5%; ВР 0,13, 95% ДІ 0,02-0,97) порівняно з виконанням лише сальпінготомії.</p>	і 1–
<p>Системно метотрексат найширше застосовується для медикаментозного лікування трубної ЕВ. Дані РКД,^{84,85} що порівнюють призначення метотрексату з лапароскопічною операцією, показали, що застосування метотрексату в деяких випадках трубної ЕВ так само успішне, як і хірургічне лікування.</p>	Рівень доказовості і 1–
<p>Попри те, що метотрексат може призначатись у вигляді багатодозового введення, найчастіше його застосовують як одноразову внутрішньом'язову дозу 50 мг/м² (див. Додаток II).⁸⁶ Рівень β-ХГЛ у сироватці крові вимірюють на 4-й та 7-й день після призначення метотрексату. Якщо рівень β-ХГЛ знижується більш ніж на 15% між днями 4 і 7, далі рівні β-ХГЛ вимірюються щотижня до рівня нижче 15 МО/л. Якщо рівень не зменшився на 15%, слід розглянути повторне виконання трансвагінального УЗД, щоб виключити серцеву діяльність плода при ЕВ та наявність значного гемоперитонеуму. Потім розглядається можливість введення другої дози метотрексату.⁸⁶</p> <p>Загалом показники ефективності введення одноразової дози метотрексату для лікування трубної ЕВ коливаються в діапазоні 65–95%, причому 3–27% жінок потребують введення другої дози.⁸⁷ Показники успіху можуть варіювати у значних межах залежно від критеріїв включення. В огляді Kirk et al.,⁸⁷ деякі дослідження включали PUL і передбачали ЕВ, але без акустичної візуалізації. Інші дослідження⁸⁷ включали випадки вже зниженого рівня сироваткового β-ХГЛ, що зазвичай могли б призвести до одужання без будь-якого втручання. Найбільше на сьогоднішній день дослідження⁸⁸ включало 559 випадків ЕВ, за яких успішне застосування метотрексату становило 90,7% (507/559).</p> <p>Існує ряд предикторів ефективності лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Початковий рівень β-ХГЛ у сироватці крові <p>Рівень ефективності є вищим при нижчих рівнях β-ХГЛ. Повідомлялося про рівень ефективності 81-98%, якщо рівень β-ХГЛ у сироватці крові становив менше 1000 МО/л, порівняно з лише 38%, якщо рівень β-ХГЛ перевищував 5000 МО/л.^{32,89,90}</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ультразвукові ознаки ектопічної вагітності <p>Наявність жовткового мішка, ембріонального полюса та/або серцевої діяльності плода є важливими предикторами невдачі лікування.^{32,88,91-93} Показник ефективності підвищується за</p>	Рівень доказовості і 3

відсутності візуалізації плідного яйця.

- Зміни рівнів β -ХГЛ у сироватці крові перед лікуванням

Чим повільнішим є зростання рівня β -ХГЛ до введення метотрексату, тим вища ймовірність успішного медикаментозного лікування. Збільшення рівнів β -ХГЛ до 11-20% за 48 годин перед введенням метотрексату асоціювалося з вищими показниками ефективності лікування.^{89,94}

- Зниження рівнів β -ХГЛ з 1-го по 4-й день після призначення метотрексату

Повідомлялося про рівень ефективності 88–100%, якщо рівень β -ХГЛ у сироватці крові знижувався з 1-го по 4-й день після введення метотрексату, порівняно з ефективністю лише 42-62%, якщо рівень β -ХГЛ у сироватці крові зростав.^{95,96}

Під час лікування метотрексатом жінкам слід уникати вживання алкоголю й вітамінів, що містять фолієву кислоту.⁸⁶

Метотрексат має побічні ефекти, що включають пригнічення кісткового мозку, легеневий фіброз, неспецифічний пневмоніт, цироз печінки, ниркову недостатність та виразку шлунка. Найпоширенішими побічними ефектами є надмірний метеоризм і здуття живота через утворення газів у кишечнику, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів та стоматит.⁹⁷ Протипоказання до використання метотрексату перераховані в Додатку III.

Пацієнтки для призначення метотрексату повинні відповідати наступним критеріям:

- гемодинамічна стабільність
- низький рівень β -ХГЛ у сироватці крові, в ідеалі менше 1500 МО/л, але може бути до 5000 МО/л
- відсутність серцевої діяльності плода при УЗД
- впевненість у відсутності маткової вагітності
- готовність відвідувати лікаря для подальшого спостереження
- відсутність відомої чутливості до метотрексату.

NICE¹ рекомендує, щоб метотрексат був першою лінією лікування жінок, які можуть перебувати під спостереженням і мають:

- відсутність значного болю
- непорушену ектопічну вагітність розмірами менше 35 мм без видимого серцебиття плода
- сироватковий β -ХГЛ від 1500 до 5000 МО/л
- відсутність маткової вагітності, що підтверджено на УЗД.

Рівень
доказовості
і 3

<p>Перед введенням метотрексату важливо, щоб діагноз ектопічної вагітності був підтвердженим. Оскільки більшість випадків ектопічних вагітностей візуалізується як неоднорідні утворення, у такому разі доцільно повторювати вимірювання рівня β-ХГЛ у сироватці крові через 48 годин. У разі падіння рівнів β-ХГЛ у сироватці крові може бути доцільною вичікувальна тактика. Якщо рівні β-ХГЛ у сироватці зростають зі швидкістю, яка може відповідати наявності життєздатної маткової вагітності, рекомендується повторне УЗД для уточнення діагнозу перед введенням метотрексату. Задокументовано багато випадків, коли жінкам із матковою вагітністю призначали лікування метотрексатом при підозрі на ектопічну вагітність.⁹⁸ Тому метотрексат ніколи не слід призначати під час першого візиту, якщо діагноз ЕВ не є абсолютно підтвердженим і не виключена наявність життєздатної маткової вагітності.⁹⁹</p>	<p>Рівень доказовості 3</p>
<p>5.1.3 Вичікувальна тактика</p> <p>Вичікувальна тактика – це розумний варіант ведення належним чином відібраних і проконсультованих жінок. Вони мають бути готові до участі у спостереженні за своїм станом, мати мінімальний рівень больових відчуттів і низький рівень β-ХГЛ у сироватці крові або динаміку його зниження. Зазначені показники ефективності лікування варіюють від 57 до 100% і дуже залежать від вибору клінічного випадку.¹⁰⁰</p>	<p>Рівень доказовості 3</p>
<p>Показник ефективності лікування обернено пропорційний до рівня сироваткового β-ХГЛ, причому нижчі показники ефективності пов'язані з вищими початковими рівнями β-ХГЛ у сироватці крові. В одному дослідженні¹⁰¹ повідомлялося про значення показника ефективності 96% при рівнях сироваткового β-ХГЛ до 175 МО/л і 66%, якщо сироваткові рівні β-ХГЛ становили 175-1500 МО/л. Інші дослідження^{102,103} повідомляли про показники ефективності 80–90%, коли сироватковий рівень β-ХГЛ становив менше 1000 МО/л, і 60-67%, якщо рівень β-ХГЛ був меншим за 2000 МО/л.</p> <p>Результати проспективного обсерваційного дослідження⁴ жінок із трубною ектопічною вагітністю показали, що для понад 30% із них можна було б успішно застосувати вичікувальну тактику: 146 із 333 ектопічних вагітностей велись із застосуванням вичікувальної тактики з показником ефективності 71,2% (104/146).</p> <p>Критеріями відбору пацієнток для застосування вичікувальної тактики були клінічна стабільність без болю в животі, відсутність УЗД ознак наявності істотного гемоперитонеуму, середній діаметр ектопічної вагітності до 30 мм без ознак серцевої діяльності ембріона, рівні β-ХГЛ у сироватці крові менше 1500 МО/л і згода жінки.</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>

<p>Всі жінки перебували під спостереженням до досягнення значень рівня β-ХГЛ сироватки менше 20 МО/л. Протоколи були індивідуалізовані в кожному окремому випадку, отже інтервал повторення тестів β-ХГЛ варіював від 2 до 7 днів. Вичікувальна тактика припинялася, якщо жінка вибувала з дослідження, відчувала сильний біль, або якщо рівні β-ХГЛ у сироватці крові показували стійке зростання чи збільшувались вище 2000 МО/л протягом періоду спостереження.</p> <p>Зниження рівня β-ХГЛ сироватки – це також показник успіху. В одному дослідженні⁸⁹ припустили, що співвідношення рівнів β-ХГЛ перед лікуванням (рівень β-ХГЛ у сироватці крові за 48 годин / рівень β-ХГЛ у сироватці в 0 годин) може бути використане для прогнозування ймовірного успіху вичікувальної та медикаментозної тактики ведення. Встановлено, що при співвідношенні рівнів β-ХГЛ менше 0,8 вичікувальна тактика може мати успіх. Загальний показник ефективності застосування вичікувальної тактики в цьому дослідженні становив 72%.</p>	
<p>Одним із питань, що часто порушується, є визначення переваг застосування метотрексату замість вичікувальної тактики. Здійснено багатоцентрове РКД¹⁰⁴ з метою оцінки ефективності системного застосування метотрексату порівняно з вичікувальною тактикою в жінок із ектопічною вагітністю або вагітністю невідомої локалізації із низькими чи незмінними рівнями β-ХГЛ у сироватці крові (до 1500 МО/л і до 2000 МО/л для EV й PUL, відповідно). Дослідники виявили, що немає різниці між показниками ефективності первинного лікування із застосуванням одноразової дози метотрексату та вичікувальної тактики. Ефективність лікування становила 31/41 (76%) і 19/32 (59%), відповідно. Та більшість випадків становили PUL із включеними до дослідження лише 15 (15/73; 21%) жінками з візуалізованими ектопічними вагітностями.</p>	Рівень доказовості 1+
<p>5.2 Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування шийкової вагітності</p>	
<p>Для лікування шийкової вагітності може розглядатися застосування метотрексату.</p>	D
<p>Хірургічні методи лікування пов'язані з високою частотою невдач і показані для тих жінок, які мають кровотечу, що загрожує життю.</p>	D
<p>Ранній точний діагноз - це ключовий фактор для консервативного лікування шийкової вагітності. Гестаційний вік до 12+0 тижнів, відсутність серцевої діяльності плода й низькі рівні β-ХГЛ у сироватці крові пов'язані з більш ефективним консервативним лікуванням.^{105,106} У літературі описані різні методи (вишкрібання, системне застосування метотрексату, місцеві ін'єкції хлористого калію або метотрексату).¹⁰⁷ У ретроспективному огляді¹⁰⁸ 62</p>	Рівень доказовості 2–

<p>випадків ефективність системного введення метотрексату для лікування шийкової ЕВ становила приблизно 91%. Та при цьому не використовувався жоден стандартний протокол застосування метотрексату, а в успішних випадках на додаток до системної терапії потрібна була хірургічна циторедукція чи місцеві ін'єкції метотрексату. Гестаційний вік понад 9+0 тижнів, сироваткові рівні β-ХГЛ більше 10000 МО/л, куприково-тім'яний розмір від 10 мм та наявність серцевої діяльності ембріону були пов'язані з вищим ризиком невдачі первинного лікування шийкової ЕВ шляхом системного застосування метотрексату. Крім того, в цьому ретроспективному дослідженні комбінована терапія з інтраамніальними ін'єкціями, здається, збільшувала ймовірність успішного лікування.</p>	
<p>Описано ряд допоміжних методів контролю кровотеч під час лікування шийкової ЕВ, вони включають перев'язку й емболізацію маткових артерій (ЕМА).¹⁰⁹ Дослідження серії випадків¹¹⁰ засвідчили успіх лікування за допомогою цих методів у поєднанні з інтрацервікальним чи системним введенням метотрексату, але кількість зареєстрованих випадків була невеликою, і пов'язані з ним ускладнення включали інфекцію, «інфаркт» матки, ушкодження сідничного нерва та некроз сечового міхура чи прямої кишки. Традиційне лікування шийкової ЕВ полягає у використанні дилатації та кюретажу з додатковими заходами, спрямованими на скорочення кількості крововтрати.¹⁰⁷ Однак частота надмірних кровотеч, що потребували виконання гістеректомії, була високою, тому використання методу має бути обмежене серед жінок, для яких альтернативні заходи є непридатними.³⁴</p> <p>Нещодавно описано дослідження невеликої серії випадків¹¹¹ лікування п'яти жінок із шийковою ЕВ шляхом застосування гістероскопічної резекції та ЕМА. Жодній із пацієток не знадобилось переливання крові чи додаткові заходи боротьби з крововтратою. Але ЕМА асоціюється з ускладненнями, і довгострокових подальших досліджень у цих жінок не проводилось.</p>	<p>Рівень доказовості 3</p>
<p>5.3 Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину</p>	
<p>Жінкам із діагностованою вагітністю у рубці на матці після кесаревого розтину слід повідомити, що ця локалізація вагітності асоціюється з тяжкою материнською захворюваністю та смертністю.</p>	<p>D</p>
<p>Застосування медикаментозних і хірургічних втручань із додатковими гемостатичними заходами чи без них слід розглядати для жінок у I триместрі вагітності у рубці на матці після</p>	<p>D</p>

кесаревого розтину.	
Недостатньо доказів, щоб рекомендувати будь-яке конкретне втручання при вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину, проте, в сучасних літературних джерелах підтримується застосування хірургічного, а не медикаментозного підходу, як найбільш ефективного.	D
<p>На момент створення настанови було відомо про 35 випадків вагітностей у рубці на матці після кесаревого розтину. Вони діагностовані в I триместрі, й жінки обрали пролонгування вагітності.¹¹²⁻¹¹⁵ Народилося 27 живих дітей, 22 вагітності закінчились екстреною гістеректомією в гестаційному терміні 15-38 тижнів у зв'язку з кровотечею й патологією прикріплення плаценти.</p> <p>Існують також численні невеликі звіти про випадки⁴² внутрішньочеревного розриву і тяжкої вагінальної кровотечі в момент встановлення діагнозу або після втручання. Повідомлялося про шість випадків материнської смертності через кровотечі у жінок з кесаревим розтином в анамнезі в 2006-2008 роках у доповіді Центру матері і дитини,¹¹⁶ хоча місце імплантації не завжди визначали.</p> <p>Існує дуже мало невеликих рандомізованих досліджень щодо лікування вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину.¹¹⁷ Як і слід очікувати для такого рідкісного клінічного стану, сукупність доказів складається із серій випадків та їх оглядів.^{37,39,40,118-120} Опубліковано один систематичний огляд досліджень результатів лікування п'яти чи більше пацієнток.¹²¹</p> <p>Первинне медикаментозне лікування полягає у використанні метотрексату, який може бути введений місцево, тобто шляхом ін'єкції в плідне яйце під ультразвуковим контролем, або системно - за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції. Місцеві ін'єкції, як видається, є більш ефективним засобом переривання вагітності.⁴⁰</p> <p>Недоліком медикаментозного лікування є те, що трофобласт залишається на місці, існує ризик кровотечі, оскільки тканина плаценти дуже часто зберігає васкуляризацію, тому деякі автори пропонують використовувати аспіраційну евакуацію на додаток до введення метотрексату для прискорення нормалізації стану і зменшення ризику непередбачуваної кровотечі під час подальшого спостереження.¹²² Хірургічне лікування полягає або в евакуації вагітності (за допомогою аспірації або гістероскопічної резекції),¹²³ або у висіченні вагітності при лапаротомії¹²⁴ чи при лапароскопічному¹²⁵ або трансвагінальному втручанні.^{126,127}</p> <p>Аспіраційна евакуація, ймовірно, є найчастіше описаною операцією і може бути поєднана із застосуванням серкляжу шийки матки, введенням катетера Фолея чи проведенням ЕМА як</p>	Рівень доказовості 3

<p>додаткових гемостатичних заходів.^{39,117,128–130} Екцизійні методи мають перевагу в одночасному відновленні рубця, проте, ці втручання технічно є більш складними й інвазивними, при цьому не відомо, чи зменшує відновлення рубця ризик повторного виникнення вагітності у місці рубця після кесаревого розтину або розриву рубця при подальших вагітностях.</p> <p>Вичікувальна тактика може бути придатною для жінок із невеликою й нежиттєздатною вагітністю у рубці на матці, її застосування можна розглядати, якщо вагітність частково імплантувалась у рубець і росте в порожнину матки, за умови, що жінка консультована щодо пов'язаних потенційних ризиків, кровотеч і патологічного прирощення плаценти, і що вона відмовляється від припинення вагітності.^{114,119}</p>	
<p>Ведення II триместру поточної вагітності в рубці після кесаревого розтину супроводжується високим ризиком материнської захворюваності та ризиком виконання гістеректомії залежно від обраної тактики. У цих випадках ризики хірургічного втручання мають бути збалансовані з ризиками дозволу вагітності прогресувати до потенційно життєздатного гестаційного віку. Жінка з такою вагітністю має отримувати пакет догляду для випадку патологічного прирощення плаценти з планом екстреного втручання при кровотечі або розриві матки.^{131,132}</p>	

Коментар робочої групи: Члени робочої групи вважають за доцільне додати до тексту Клінічної настанови рекомендації Товариства Материнсько-Фетальної Медицини щодо ЕВ у рубці на матці після кесаревого розтину.

Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #63: Cesarean scar ectopic pregnancy, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.024>.

Резюме рекомендацій

№	Рекомендації	Оцінка
1.	Рекомендовано уникати вичікувальної тактики ведення ЕВ у рубці на матці після кесаревого розтину	1B
2.	Для хірургічного лікування ЕВ у рубці на матці після кесаревого розтину слід розглянути оперативну резекцію (з трансвагінальним або лапароскопічним доступом, якщо це можливо) або аспірацію порожнини матки під контролем УЗД і уникати вишкрібання порожнини матки.	2C
3.	Для медикаментозного лікування ЕВ у рубці на матці після кесаревого розтину пропонується введення метотрексату у гестаційний мішок у поєднанні з іншими методами лікування або без них.	2C
4.	Для лікування ЕВ у рубці на матці після кесаревого розтину не рекомендовано використовувати виключно системний метотрексат.	1C
5.	Пацієнткам, які обирають вичікувальну тактику та пролонгування ЕВ у	1C

	<i>рубці на матці після кесаревого розтину, рекомендовано повторний кесарів розтин у терміні 34 0/7- 35 6/7 тижнів вагітності.</i>	
6.	<i>Пацієнток з ЕВ у рубці на матці після кесаревого розтину слід проінформувати про ризики наступної вагітності та проконсультувати щодо ефективних методів контрацепції, включаючи оборотну контрацепцію тривалої дії та постійну контрацепцію.</i>	1С

SOGC Clinical Practice Guideline № 414 Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies, 2021

Існують дуже обмежені дані про ведення вагітності в рубці після кесаревого розтину (в основному звіти про випадки), при цьому немає єдиної думки про оптимальний підхід. Описано лікування вагітності в рубці після кесаревого розтину медикаментозною терапією чи хірургічно або їх комбінацією, з додатковим лікуванням або без нього.

Системний метотрексат виявився ефективним, коли рівень β -ХГЛ в сироватці крові був $< 12\ 000$ МОД/мл (ВШ 5,68; 95% ДІ 1,37-23,48) при відсутності серцевої діяльності ембріона і терміні гестації менше 8 тижнів.⁵⁷ Вагітність у рубці після кесаревого розтину II типу успішно лікується за допомогою системного багатодозового введення метотрексату; проте невелика ретроспективна серія випадків показала, що 50% пацієнток вимагали подальшого хірургічного втручання.⁵⁸ Метотрексат, що вводиться місцево в плодове яйце, також рекомендується при лікуванні вагітності у рубці після кесаревого розтину.⁵⁹

Коли розглядається операція, відповідний хірургічний підхід залежить від типу вагітності у рубці після кесаревого розтину, статусу пацієнтки, досвіду хірурга і місцевих ресурсів. Вагітність у рубці на матці після кесаревого розтину I типу можна евакуювати шляхом гістероскопії, тоді як при вагітності II типу краще проводити операції шляхом лапароскопії або лапаротомії, що дозволяє одночасно усунути дефект рубця після кесаревого розтину і видалити вагітність.⁵⁸

Додаткове лікування включає селективну емболізацію маткових артерій або передопераційне лікування метотрексатом, особливо при вагітності у рубці після кесаревого розтину з гестаційним терміном 8 тижнів і більше.^{58,60}

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

5.4 Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування інтерстиціальної вагітності	
Нехірургічні методи лікування є прийнятним варіантом ведення для непорушеної інтерстиціальної вагітності.	D
Вичікувальна тактика підходить тільки жінкам з низьким рівнем чи значним зниженням рівнів β -ХГЛ, якщо призначення метотрексату може не поліпшити результат лікування.	D

Медикаментозний підхід із використанням метотрексату довів свою ефективність, хоча для того, щоб пропонувати його місцеве чи системне введення, немає достатніх доказів.	D
Ефективним варіантом є хірургічне втручання за допомогою лапароскопічної резекції або сальпінготомії.	D
Альтернативні хірургічні методи можуть включати гістероскопічну резекцію під лапароскопічним або ультразвуковим контролем.	D
Недостатньо доказів про безпеку та ускладнення під час наступних вагітностей, щоб рекомендувати інші нехірургічні методи.	D
<p>Імовірність успішного консервативного лікування визначається початковим рівнем сироваткового β-ХГЛ.¹³³ Параметри консервативного лікування включають вичікувальну тактику чи застосування фармакологічних препаратів із місцевим або системним використанням метотрексату.</p> <p>У серії випадків серед 42 жінок із інтерстиціальною вагітністю¹³³ пацієнтки з успішним результатом після застосування вичікувальної тактики й медикаментозного лікування¹³⁴ мали нижчі початкові рівні β-ХГЛ, ніж ті з них, які не досягли успіху в лікуванні (3216 МО/л порівняно з 15900 МО/л, $p < 0,05$). Показник ефективності 89,5% отримано в іншій серії випадків за участю 19 жінок, які лікувались із застосуванням вичікувальної тактики.¹³⁴</p> <p>В обсерваційному дослідженні¹³⁵ за участю 17 жінок із діагнозом інтерстиціальна вагітність, яких лікували шляхом системного введення метотрексату 50 мг/м², жодних ускладнень не зареєстровано, тоді як результати іншого дослідження¹³³ повідомили про несприятливі ефекти в 40% жінок, які системно отримували метотрексат. У серії випадків із 13 інтерстиціальних вагітностей, описаній в Австралії,¹³⁶ показано, що внутрішньовенне однодозове введення метотрексату й пероральний прийом фолієвої кислоти в режимі невідкладної допомоги були успішними (показник ефективності лікування склав 91%). Інші описані способи включали трансвагінальну аспірацію екзоцеломічної рідини з плідного яйця з УЗ-наведенням, а потім ін'єкцію в плідне яйце 25 мг метотрексату з/без 0,2-0,4 мЕкв хлориду калію.¹³⁷ Повідомлялося, що цей метод має показник ефективності 91%, меншу кількість побічних ефектів і за потреби допускає одночасне виконання ембріоциду. Недолік процедури в тому, що вона є технічно складнішою. Показано, що виконання ембріоциду поліпшує показник успішності втручання.^{36,92,137}</p> <p>Відомо про застосування різних ендоскопічних підходів, таких як електрокаутеризація, застосування ендоскопічної петлі чи</p>	Рівень доказовості 3

<p>охоплення швом перед евакуацією продуктів зачаття.¹³⁸ Moon et al.¹³⁹ описали спосіб використання дуже розведеного вазопресину для забезпечення гемостазу під час лапароскопічної хірургії (1 ампула (20 ОД) вазопресину в 1000 мл 0,9% розчину натрію хлориду (1000-кратне розведення) і 150-250 мл (0,02 ОД/мл) розведеного вазопресину вводять у матку нижче інтерстиціальної вагітності). Інші повідомлення стосувалися лапароскопічної техніки накладання гемостатичних швів¹⁴⁰ і лапароскопічної резекції з використанням технології кисетного шва.¹⁴¹</p> <p>Також повідомлялося про успішні випадки гістероскопічної резекції інтерстиціальних вагітностей під лапароскопічним візуальним і ультразвуковим контролем.¹⁴² У невеликій серії випадків¹⁴³ (n=3) була описана методика дилатації й евакуації з ультразвуковим контролем за допомогою щипців для поліпектомії з подальшим системним введенням однієї дози метотрексату.</p> <p>Інші повідомлення про застосування хірургічних методів включають селективну ЕМА в поєднанні з метотрексатом для зменшення кровотечі.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Недоліками цієї техніки є невизначеність щодо її безпеки й можливих ускладнень при подальших вагітностях. У випадку 12-тижневої інтерстиціальної вагітності з невдалим системним застосуванням метотрексату повідомлено¹⁴⁷ про успішне лікування з використанням інтраамніальної ін'єкції етопозиду, інгібітора топоізомерази II, що використовується для лікування гестаційної трофобластичної хвороби.</p>	
<p>5.5 Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування при вагітності в додатковому розі матки</p>	
<p>Вагітність у додатковому розі матки видаляється шляхом висічення додаткового рогу матки при лапароскопії або лапаротомії.</p>	D
<p>Описане застосування консервативних, лапароскопічних та лапаротомних хірургічних методів. Існує кілька зареєстрованих випадків застосування ін'єкцій метотрексату й калію хлориду з пізнішим лапароскопічним висіченням рудиментарного рога.¹⁴⁸ Для уникнення рецидивів висічення рудиментарного рога видається найкращим підходом. Застосування лапароскопічної техніки є безпечним, та при цьому має бути приділена увага можливій аномалії сечових шляхів, що може бути пов'язана з однорогою маткою. Методика передбачає висічення фіброзної зв'язки, що приєднує рудиментарний ріг до однорогої матки з видаленням рудиментарного рога через вторинний порт.¹⁴⁹</p>	Рівень доказовості 3
<p>5.6 Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування яєчникової вагітності</p>	
<p>Хірургічне лікування є кращим методом, якщо застосування</p>	D

лапароскопії потрібне для встановлення діагнозу яєчникової ектопічної вагітності.	
Системне введення метотрексату може застосовуватись для лікування яєчникової ектопічної вагітності, якщо ризики хірургічної операції є високими або у післяопераційному періоді за наявності персистенції залишків трофобласта, або при постійно підвищеному рівні β -ХГЛ.	D
Хірургічна операція з мінімальним доступом нині є методом вибору для лікування яєчникової ектопічної вагітності. Видалення продуктів зачаття методом енуклеації або клиноподібної резекції (за наявності ектопічного утворення великих розмірів) є методом вибору. ¹⁵⁰ Енуклеація продуктів зачаття прямо з яєчника мінімізує пошкодження навколишніх тканин яєчника. Гемостаз може бути досягнутий за допомогою електрокоагуляції або накладання швів. Оваріоектомія іноді потрібна за наявності співіснуючої патології іпсилатерального яєчника чи при надмірній кровотечі. ¹⁵⁰ Низка успішних і невдалих спроб була зроблена для лікування яєчникової ЕВ із системним введенням метотрексату. В одній серії ¹⁵¹ при використанні лише метотрексату зафіксовано 40% невдач. Однак всі випадки успішного лікування за допомогою введення метотрексату були діагностовані лапароскопічно. Немає певних критеріїв відбору пацієнок, їх лікування чи схеми спостереження після закінчення лікування.	Рівень доказовості 3
5.7 Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування абдомінальної вагітності	
Лапароскопічне видалення є варіантом лікування абдомінальної вагітності на ранніх термінах.	D
Можливі альтернативні методи лікування включають системне застосування метотрексату і фетоцид з ультразвуковим наведенням.	D
Видалення абдомінальної вагітності на пізніх термінах проводиться шляхом лапаротомії.	D
Лапароскопічна хірургія – це безпечний та ефективний варіант лікування абдомінальної вагітності, коли діагноз встановлений на ранніх термінах, і місце імплантації не зачіпає васкулярної ділянки. Застосування лапароскопічного лікування асоціюється зі скороченням часу втручання, меншими втратами крові та тривалістю перебування у стаціонарі порівняно з лапаротомією. ¹⁵² Повідомлено про нечисленні випадки нехірургічного лікування абдомінальної вагітності на ранніх термінах. Сюди належать випадки внутрішньом'язового введення метотрексату окремо і в поєднанні з ін'єкцією метотрексату в плідне яйце. ^{137,153} Введення метотрексату використовується також як додатковий до хірургічного втручання метод терапії. ⁷⁰	Рівень доказовості 3

<p>Абдомінальна вагітність на пізніх термінах пов'язана зі значною захворюваністю та смертністю матері й плода,¹⁵⁴ тому лапаротомію слід виконувати протягом найменшого часу після встановлення діагнозу.^{68,152} Хірургічний підхід слід планувати так, щоб уникнути розсікання плаценти. Плацента може бути залишена <i>in situ</i>, якщо її судини приросли до великих магістральних судин або життєво важливих структур, після чого очікується її спонтанне розсмоктування.¹⁵⁵ Збереження плаценти (або «її залишення») асоціюється зі значною захворюваністю (непрохідністю тонкого і товстого кишечника, формуванням фістул, кровотечею, перитонітом), але при цьому смертність нижча, ніж у разі її видалення.¹⁵⁶ Описані випадки ад'ювантної терапії метотрексатом¹⁵⁷ і селективної емболізації маткових артерій.¹⁵²</p>	
<p>5.8 Варіанти хірургічного, медикаментозного чи консервативного лікування гетеротопічної вагітності</p>	
<p>У плані лікування слід розглядати наявність маткової вагітності.</p>	<p>B</p>
<p>Застосування метотрексату варто розглядати, тільки якщо маткова вагітність є нежиттєздатною або якщо жінка не бажає пролонгування вагітності.</p>	<p>D</p>
<p>Місцеві ін'єкції хлористого калію або гіперосмолярного розчину глюкози з аспірацією вмісту плідного яйця є варіантом для клінічно стабільних жінок.</p>	<p>D</p>
<p>Хірургічне видалення ектопічної вагітності є методом вибору для гемодинамічно нестабільних жінок, а також є варіантом для гемодинамічно стабільних жінок.</p>	<p>D</p>
<p>Вичікувальна тактика є варіантом лікування гетеротопічної вагітності, якщо результати УЗД показали нежиттєздатну вагітність.</p>	<p>D</p>
<p>Підхід до лікування гетеротопічної вагітності має включати прогноз для маткової вагітності та побажання жінки щодо її остаточних результатів.¹⁵⁸</p>	<p>Рівень доказовості 2 ++</p>
<p>Застосування метотрексату не підходить як варіант лікування жінкам із гетеротопічною вагітністю, які мають життєздатну маткову вагітність або хочуть продовжити виношування. Метотрексат має застосовуватись тільки після дуже ретельного розгляду, тому що навіть його місцеві ін'єкції впливатимуть на розвиток маткової вагітності.¹⁵⁹ У жінок із життєздатною вагітністю, які не бажають продовжувати вагітність, застосовуватимуться положення Закону про аборти.</p>	<p>Рівень доказовості 4</p>
<p>Коментар робочої групи: В Україні переривання небажаної вагітності проводиться відповідно до чинних стандартів медичної допомоги.</p>	

<p>Медикаментозне лікування з використанням місцевої ін'єкції гіперосмолярного розчину глюкози в ектопічно розміщене плідне яйце або ін'єкції хлориду калію в будь-який з полюсів плода мінімізує ризики, що виникли внаслідок співіснування гетеротопічної вагітності з матковою, властиві хірургічним підходам. Цим жінкам необхідне ультразвукове спостереження, щоб переконатися в успішній елімінації ЕВ, тому що вимірювання рівнів β-ХГЛ у цьому разі неможливе. Такий підхід описаний для лікування інтерстиціальної, у рубці після кесаревого розтину і шийкової гетеротопічних вагітностей.^{160,161}</p> <p>У жінок із гетеротопічною вагітністю, які є гемодинамічно нестабільними, має здійснюватись хірургічне лікування.¹⁶² Для гемодинамічно стабільних жінок із локалізацією ЕВ, такою як трубна, шийкова або інтерстиціальна й гетеротопічна вагітності, хірургічне видалення є додатковим варіантом лікування.^{163,164} Під час лапароскопії слід дотримуватись обережності, щоб уникнути канюляції або маніпуляцій з маткою.^{165,166} Описано застосування вичікувальної тактики при лікуванні інтерстиціальної гетеротопічної вагітності в безсимптомних жінок із ультразвуковими доказами припинення розвитку інтерстиціальної вагітності.^{167,168}</p>	<p>Рівень доказовості 3</p>
--	-----------------------------

SOGC Clinical Practice Guideline № 414 Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies, 2021

Таблиця 6. Варіанти лікування не трубної ектопічної вагітності, які часто описуються *

Локалізація вагітності	Системне введення метотрексату	Місцеве лікування	Можливі супутні процедури	Варіанти хірургічного лікування
Абдомінальна	Багатодозове	--	--	Лапароскопія/лапаротомія, видалення вагітності Лапаротомія і розродження (при життєздатності плода)
Вагітність у рубці на матці після кесаревого розтину	Однодозове Багатодозове	Введення метотрексату в гестаційний мішок (50 мг/м ² або 1-2 мл розчину 25 мг/мл) ⁵⁹	Емболізація маткових артерій	Аспіраційний кюретаж Гістероскопічна резекція під контролем УЗД / лапароскопії або без Лапароскопічна клиновидна резекція матки

Локалізація вагітності	Системне введення метотрексату	Місцеве лікування	Можливі супутні процедури	Варіанти хірургічного лікування
Шийкова	Багатодозове	Введення метотрексату в гестаційний мішок (50 мг/м ² або 1-2 мл розчину 25 мг/мл) ^{62,103}	Емболізація (маткових артерій або цервікальних артерій)	Аспіраційний кюретаж
Інтерстиціальна або вагітність у додатковому розі матки	Однодозове Багатодозове	Введення метотрексату в гестаційний мішок (1 мг/кг або 1-2 мл розчину 25 мг/мл) ^{70,103}	---	Лапароскопічне висічення додаткового рогу матки Лапароскопічна клиновидна резекція матки з іпсилатеральною сальпінгоектомією або без неї
Яєчникова	Однодозове	---	---	Лапароскопічна клиновидна резекція яєчника Лапароскопічна оваріоектомія

Примітка:

* У літературі часто повідомляється про поєднаний підхід. Однак це значною мірою базується на публікаціях про окремі випадки та невеликі серії випадків. Недостатньо доказів, щоб рекомендувати один метод лікування, ніж інший. Також описані інші методи лікування - це методи лікування, про які повідомляли частіше.

Місцеве лікування метотрексатом проводиться під ультразвуковим або лапароскопічним контролем. Якщо визначається серцева діяльність плода, можна провести внутрішньосерцеве введення калію хлориду. Немає консенсусу щодо дозування, але зареєстровані дози варіюють від 0,5 до 5 мл 2 мЕкв хлориду калію. У деяких випадках також повідомляли про аспірацію 1-3 мл вмісту гестаційного мішка перед місцевим лікуванням, щоб зменшити теоретичний ризик розриву ЕВ.^{61,103}

Коментар робочої групи:**Запобіжні заходи під час терапії.**

Пацієнтки повинні дотримуватися наступних правил безпеки під час лікування метотрексатом⁶:

- Уникати вагінального статевого акту і нового зачаття до тих пір, поки рівень β -ХГЛ не стане невизначальним.
- Не проводити вагінальних обстежень органів малого таза під час спостереження і терапії метотрексатом через теоретичний ризик розриву маткової труби.
- Уникати перебування на сонці, щоб знизити ризик дерматиту, викликаного метотрексатом.
- Не вживати вітамінів, що містять фолієву кислоту.

- Часто радять уникати прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), тому що взаємодія з метотрексатом може знизити ниркову екскрецію метотрексату і підвищити ризик токсичності. Однак при ревматологічному захворюванні низькі дози метотрексату іноді призначають одночасно з НПЗП під ретельним наглядом лікаря; доза метотрексату, яка призначається при ЕВ, вважається проміжною дозою.

Біль після лікування. Біль в животі від легкого до помірного, короточасний (від одного до двох днів) через шість-сім днів після прийому метотрексату є звичайним явищем. Біль може бути викликаний трубним абортom або розширенням маткової труби через утворення гематоми, і зазвичай біль можна контролювати за допомогою ацетамінофену.

Пацієнтку з сильним болем слід додатково обстежити за допомогою трансвагінального УЗД. Дані, що вказують на гемоперитонеум, викликають клінічну підозру на розрив маткової труби. В одному дослідженні три параметри передбачали гемоперитонеум ≥ 300 мл у пацієнток з ЕВ: помірний або сильний тазовий біль, наявність рівня рідини вище дна матки або навколо яєчника і концентрація гемоглобіну < 100 г/л²⁵. У пацієнтки, у якої не було жодного з цих трьох критеріїв, ймовірність гемоперитонеума ≥ 300 мл становила 5,3%. За наявності двох або більше критеріїв ймовірність гемоперитонеума ≥ 300 мл досягала 92,6%.

У пацієнток з сильним болем слід виявляти гемодинамічні зміни, які можуть супроводжувати розрив маткової труби. Падіння рівня β -ХГЛ не виключає розриву маткової труби. При підозрі на розрив маткової труби потрібне негайне хірургічне втручання.

Однак тільки сильний біль у гемодинамічно стабільної пацієнтки не є показанням до операції. Наприклад, огляд 56 пацієнток з болем у животі, достатньо сильним для обстеження в стаціонарі або у відділенні невідкладної допомоги або за наявності потреби у госпіталізації, показав, що тільки восьми пацієнткам згодом було потрібно оперативне втручання²⁶.

(Джерело: Ectopic pregnancy: Methotrexate therapy, 2022 <https://www.uptodate.com/>)

Коментар робочої групи:

Варіанти перебігу трубної вагітності.

Без лікування ЕВ в матковій трубі може прогресувати до трубного аборту або розриву маткової труби, або може спонтанно регресувати.

- **Розрив маткових труб**, зазвичай, пов'язаний зі значною кровотечею, яка може бути фатальною, якщо терміново не буде виконано оперативне втручання. Розрив трубної вагітності – основна причина пов'язаної з вагітністю материнської смертності в першому триместрі. Більшість цих смертей відбувається до госпіталізації або незадовго до прибуття пацієнтки у відділення невідкладної допомоги.

- **Трубний аборт** – це вигнання продуктів зачаття через фімбріальний відділ маткової труби. Після цього може відбутися резорбція тканини або

повторна імплантація трофобласта в черевній порожнині (вторинна абдомінальна вагітність) або на яєчнику (яєчникова вагітність). Трубний аборт може супроводжуватися масивною внутрішньочеревною кровотечею, що вимагає ургентного хірургічного втручання, або мінімальною кровотечею, яка не потребуватиме подальшого лікування.

● **Регресування трубної вагітності** може статися спонтанно, хоча важко передбачити, у яких пацієнток відбудеться регрес трубної вагітності без ускладнень.

(джерело: *Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis, 2022* <https://www.uptodate.com/>)

6. Введення анти-D імуноглобуліну резус негативним жінкам із ектопічною вагітністю

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

Анти-D профілактика відповідно до національного протоколу пропонується всім резус-негативним жінкам, яким було виконано хірургічне видалення ектопічної вагітності або при повторенні тяжкої чи пов'язаної з болем у животі кровотечі.	D
Повідомлено про випадки аллоїмунізації після настання ектопічної вагітності, у 25% випадків розрив трубної ЕВ призводить до потрапляння значної кількості клітин плода до материнського кровообігу. ¹⁶⁹	Рівень доказовості 2–
Однак немає досліджень, які б оцінювали використання анти-D профілактики у жінок з ектопічною вагітністю.	
Жінки, які отримують хірургічне лікування ЕВ, можуть бути схильні до вищого ризику сенсibiliзації через змішування крові плода і материнської крові. ¹ Бракує доказів щодо ризиків, пов'язаних із аллоїмунізацією при медикаментозному лікуванні ЕВ й застосуванні вичікувальної тактики. Однак ризик змішування фетальної й материнської крові після консервативного чи медикаментозного лікування вважається низьким. ¹ У настанові NICE ¹ рекомендується лише пропонувати анти-D профілактику особам, які отримують хірургічне лікування, проте це суперечить позиції, викладеній у Настанові Британського комітету зі стандартів у гематології. ¹⁷⁰	Рівень доказовості 4

NICE guideline [NG126] Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management, 2021

1.7 Анти-D резус-профілактика

1.7.1. Анти-D резус профілактику в дозі 250 МО (50 мкг) необхідно запропонувати всім резус-негативним жінкам, які перенесли хірургічне лікування ЕВ або переривання вагітності. [2012]

1.7.2. Не слід рекомендувати анти-D резус профілактику жінкам, які:

- отримували виключно медикаментозне лікування ЕВ або викидня;
- мали загрозу переривання вагітності;
- перенесли повний викидень;
- мали PUL. [2012]

1.7.3. Не слід використовувати тест Клейхауера для кількісного визначення потрапляння крові плода до кровотоку матері. [2012]

Коментар робочої групи:

Розрив трубної вагітності був пов'язаний з 24% частотою алоїмунізації до Rh (D) фактору серед Rh (D)-негативних жінок. Таким чином, введення анти-Rh (D) імуноглобуліну суворо рекомендується при ЕВ. Оскільки обсяг крові плода на ранніх термінах вагітності є малим, необхідна доза анти-Rh (D) імуноглобуліну може бути низькою.

Анти-Rh (D) профілактика: імуноглобулін (500 МО; 100 мкг) після хірургічного аборту або ЕВ (всі гестаційні терміни), а також після самовільного або медикаментозного аборту / викидня у терміні понад 10 тижнів.

(джерело: Visser, G.H.A., Thommesen, T., Di Renzo, G.C., Nassar, A.H., Spitalnik, S.L. and (2021), FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. Int. J. Gynecol. Obstet., 152: 144-147. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13459>)

Анти-D імуноглобулін слід вводити несенсибілізованим резус D-негативним жінкам після ектопічної вагітності. Мінімум 120 мкг слід призначати до 12 тижнів вагітності та 300 мкг - після 12 тижнів вагітності (рівень доказовості III-B).

(джерело: SOGC Reaffirmed Guidelines № 133-Prevention of Rh Alloimmunization 2018 <https://www.jogc.com/>)

7. Довгострокові наслідки для фертильності після лікування ектопічної вагітності

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

За відсутності в анамнезі субфертильності чи патології маткових труб жінкам слід повідомити про відсутність різниці між	D
---	---

показниками фертильності, про ризик виникнення трубної ектопічної вагітності у майбутньому чи порушення прохідності маткових труб при застосуванні різних методів лікування.	
Жінкам із субфертильністю в анамнезі для лікування трубної ектопічної вагітності слід рекомендувати вичікувальну тактику чи медикаментозне лікування, що пов'язано з поліпшенням репродуктивних наслідків порівняно з виконанням радикальної операції.	С
Жінкам, яким для лікування трубної ектопічної вагітності застосовується метотрексат, слід повідомити про відсутність його впливу на оваріальний резерв.	D
Жінкам, яким для лікування ектопічної вагітності не трубної локалізації застосовується ЕМА й системне введення метотрексату, слід повідомити про випадки живонародження, зареєстровані у вагітностях, що настали після такого лікування.	D
Жінкам, яким виконується лапароскопічне лікування яєчникової вагітності, слід повідомити про їхні хороші перспективи народження у майбутньому.	D
Кілька досліджень із порівняння між собою хірургічних методів - медикаментозного лікування з хірургічним, хірургічного лікування з вичікувальною тактикою - підтвердили відсутність статистично значущої різниці в частоті рецидивів ЕВ, при цьому більшість довгострокових досліджень після лікування свідчать про їхній рівень близько 18,5%. ^{171,172}	Рівень доказовості 1+
Відсутня різниця показників прохідності маткових труб при обстеженні шляхом гістросальпінгографії жінок із трубною ЕВ, до яких застосовується вичікувальна тактика або медикаментозне лікування, в іпсилатеральній трубі, або серед жінок, до яких застосовується вичікувальна тактика, медикаментозне чи хірургічне лікування, у контрлатеральній трубі. ¹⁷³ У жінок із субфертильністю в анамнезі, особливо старших 35 років, було показано, що радикальна операція асоціюється з нижчими показниками настання маткової вагітності в майбутньому порівняно з консервативним хірургічним або медикаментозним лікуванням. ^{77,174}	Рівень доказовості 2-
У виконаних РКД виявили, що результати народжуваності в майбутньому для жінок після медикаментозного лікування, консервативного або радикального хірургічного втручання не відрізняються, ¹⁷⁵ або виконання консервативної операції можна порівняти з радикальною ¹⁷¹ . В іншій серії випадків ¹⁷² також не показано жодної різниці в рівнях фертильності в майбутньому при порівнянні вичікувальної техніки з радикальною операцією.	Рівень доказовості 1-
У кількох дослідженнях ¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ розглядали різні методи оцінки оваріального резерву після медикаментозного лікування трубної	Рівень доказовості

<p>ЕВ. Вчені дійшли висновку, що лікування ніяк не впливає на рівень антимюлерового гормону, кількість антральних фолікулів або реакцію яєчників. Низка результатів невеликого дослідження¹⁷⁹ показала: якщо лікування безпліддя відновлюється протягом 180 днів після застосування метотрексату, кількість отриманих ооцитів зменшиться.</p> <p>У дослідженні невеликої серії випадків¹⁸⁰ щодо майбутньої фертильності жінок, яким виконали ЕМА й системне введення метотрексату для лікування ЕВ не трубної локалізації, виявили, що серед 12 жінок, які намагалися завагітніти після лікування, рівень настання вагітності становив 83%, а живонародження – 58%.</p> <p>Майбутні результати фертильності жінок, які перенесли лапароскопічну операцію через яєчникову ектопічну вагітність, вивчали в дослідженні невеликої серії випадків,¹⁸¹ яке показало, що 100% жінок із них знов завагітніли, а 83% вагітностей закінчилися живонародженням.</p>	і 3
--	-----

8. Консультування жінок, які отримують лікування ектопічної вагітності

Жінкам слід, за можливості, пояснити переваги й недоліки, пов'язані з кожним підходом, що застосовується для лікування ектопічної вагітності, вони мають брати участь у виборі найбільш прийняттого лікування.	D
Жінок потрібно проінформувати про те, як отримати допомогу через групи підтримки пацієнок, таких як Товариство ектопічної вагітності, або через місцевих психологів-консультантів з приводу втрати вагітності.	D
Тренування м'язової релаксації може бути корисним для жінок, які отримують лікування ектопічної вагітності із застосуванням метотрексату.	C
Жінкам, які перенесли лікування метотрексатом, варто почекати принаймні 3 місяці, перш ніж намагатися завагітніти знову.	D
<p>Психологічні наслідки втрати вагітності на ранньому терміні можуть серйозно вплинути на значну частину жінок, їхніх партнерів та членів сімей.^{182,183}</p> <p>План щодо подальшого спостереження має бути чітко зафіксований у виписному листі із закладу надання медичної допомоги на ранніх термінах вагітності. Жінкам слід надати письмову інформацію про варіанти лікування, подальшого спостереження, про доступність місцевих та національних служб підтримки.¹⁸⁴ Результати дослідження з порівняння психологічних наслідків свідчать про невелику відмінність між застосуванням хірургічних і медикаментозних методів лікування ЕВ.</p>	Рівень доказовості і 2–

<p>Дослідження, присвячене психологічним результатам,⁸⁵ показало, що існує незначна різниця при порівнянні хірургічних та медикаментозних методів ведення ЕВ.</p> <p>Близько половини жінок із ЕВ переживають її як горе більше, ніж життя без дитини, за шкалою перинатальної оцінки горя.¹⁸⁵ Групи підтримки пацієнток також можуть принести користь таким жінкам при подальших вагітностях, коли вони з більшою ймовірністю будуть занепокоєні результатами вагітності.¹⁸⁶</p>	Рівень доказовості 3
<p>Серед жінок під час лікування ектопічної вагітності метотрексатом було здійснено РКД із застосування ад'ювантної релаксації м'язів із використанням методики Бернштейна і Борковця (Bernstein and Borokovets).¹⁸⁸ Результати показали, що жінки з групи м'язової релаксації були менш занепокоєні, а пов'язана зі здоров'ям якість життя після виписки з лікарні поліпшилась порівняно із жінками контрольної групи, яким тренування ад'ювантної релаксації м'язів не виконували.</p>	Рівень доказовості 1–
<p>Виробники метотрексату пропонують зробити 3-місячну перерву після застосування перед спробою наступного зачаття через його можливу тривалу наявність у деяких органах і через можливу шкоду для наступної вагітності й розвитку плода. Невелике когортне дослідження¹⁸⁹ з порівняння частоти вад розвитку плодів у жінок, які завагітніли протягом трьох місяців після застосування метотрексату, показали вищі, ніж очікувалось, показники вроджених вад розвитку. Однак якщо вагітність настала протягом 3-місячного терміну після терапії метотрексатом, це не слід розглядати як показання до переривання.¹⁹⁰</p>	Рівень доказовості 2–

Коментар робочої групи: Члени робочої групи вважають за доцільне додати до тексту Клінічної настанови інформацію щодо застосування контрацепції у жінок після ектопічної вагітності.

Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH). Contraception after pregnancy. FSRH, 2017. www.fsrh.org/contraception-after-pregnancy

Контрацепція після ектопічної вагітності

<p>Служби, що надають допомогу жінкам із ектопічною вагітністю або викиднем, повинні надати їм можливість обговорити свої наміри щодо народжуваності, контрацепції і планування вагітності.</p>	✓
<p>Щоразу, коли надається консультація з питань контрацепції, слід подбати про те, щоб жінки не відчували тиску щодо вибору методу контрацепції.</p>	✓
<p>Якщо жінка бажає відтермінувати або запобігти подальшій вагітності, слід якомога швидше розпочати ефективну контрацепцію, оскільки сексуальна активність і овуляція</p>	D

<i>можуть відновитись дуже скоро після ЕВ або викидня.</i>	
<i>Обраний жінкою метод контрацепції в ідеалі слід розпочинати негайно після лікування ЕВ або викидня.</i>	D
<i>Жінки повинні бути проінформовані про ефективність різних методів контрацепції, включаючи вищу ефективність оборотної контрацепції тривалої дії, при виборі відповідного методу для використання після ЕВ або викидня.</i>	✓
<i>Лікарі повинні застосовувати особистісно-орієнтований підхід при консультуванні жінок щодо методів контрацепції.</i>	D
<i>Лікарі, які консультують жінок щодо контрацепції після ЕВ або викидня, повинні забезпечити своєчасність, актуальність та точність наданої інформації.</i>	✓

Скільки часу слід чекати жінці, перш ніж планувати повторну вагітність після ектопічної вагітності або викидня?

<i>Жінкам, яким проводили лікування метотрексатом, слід повідомити, що їм рекомендується ефективна контрацепція під час та принаймні протягом 3 місяців після лікування, враховуючи тератогенні ефекти цього препарату.</i>	D
<i>Жінкам слід повідомити, що ефективну контрацепцію можна розпочинати в день введення метотрексату або хірургічного лікування ЕВ.</i>	✓

Ведення документації та отримання інформованої згоди

<i>Лікарі повинні чітко документувати обговорення та надання засобів контрацепції. Інформовану згоду потрібно отримати, перш ніж надавати жінкам обраний ними засіб контрацепції.</i>	D
---	---

Критерії прийнятності

Які методи контрацепції безпечно використовувати після ектопічної вагітності або викидня?

<i>Лікарі повинні посилатися на рекомендації після абортів щодо вибору конкретних методів контрацепції, які можуть бути екстрапольовані для використання після ЕВ або викидня.</i>	✓
<i>Жінкам слід повідомити, що будь-який метод контрацепції можна безпечно розпочати відразу після введення метотрексату або хірургічного лікування ЕВ.</i>	D
<i>ВМС не слід вводити за наявності сепсису після ектопічної вагітності або викидня.</i>	C

Чи безпечно застосовувати екстрену контрацепцію (ЕК) після ектопічної вагітності або викидня?

<i>ЕК показана, якщо незахищений статевий акт відбувся більше ніж через 5 днів після введення метотрексату або хірургічного</i>	✓
---	---

лікування ектопічної вагітності.	
Жінкам слід повідомити, що будь-який метод ЕК можна безпечно використовувати після ектопічної вагітності або викидня.	В

Чи потрібна додаткова контрацепція після ініціації обраного методу контрацепції після ЕВ або викидня?

Жінок слід попередити про необхідність додаткових методів контрацепції (наприклад, бар'єрні методи/утримання від сексу), якщо гормональна контрацепція розпочата через 5 днів або пізніше після хірургічного лікування або введення метотрексату при ЕВ. Додаткові методи контрацепції не потрібні, якщо контрацепція розпочата негайно або протягом 5 днів після лікування ЕВ.	✓
--	---

Таблиця 1. Вимоги до додаткової контрацепції або утримання від сексу, коли застосовується метод контрацепції після лікування ЕВ або викидня

Методи контрацепції, які жінка може застосовувати відповідно до медичних критеріїв прийнятності	Початок < 5 днів після лікування ЕВ або викидня	Початок \geq 5 днів після лікування ЕВ або викидня
Тривалість використання додаткових методів контрацепції (дні)		
ВМС з міддю	Не потрібні**	Не потрібні
Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом		7
Чисто прогестагенові таблетки (традиційні/дезогестрел)		2
Прогестагенові імпланти або ін'єкції		7
Комбіновані гормональні контрацептиви		7*

Примітки:

* За виключенням препарату з естрадіолу валератом і дієногестом в режимі динамічних дозувань, який вимагає додаткових методів контрацепції протягом 9 днів.

** За виключенням комбінованих оральних контрацептивів, що містять естрадіол, які вимагають додаткових методів контрацепції, якщо починати їх після 1-го дня.

Чи існує метод контрацепції, пов'язаний з ризиком повторної ектопічної вагітності?

Жінкам слід повідомити, що абсолютний ризик ЕВ при застосуванні засобів контрацепції є надзвичайно малим, і що ризик вагітності є найнижчим при використанні оборотної контрацепції тривалої дії.	С
---	---

<i>Жінкам слід порадишити звернутися до лікаря, якщо вони підозрюють, що можуть бути вагітними та мають симптоми, що свідчать про ЕВ, навіть під час використання контрацепції.</i>	D
<i>Жінкам, які перенесли ЕВ, слід повідомити, що ВМС є одним із найефективніших методів контрацепції, і тому абсолютний ризик будь-якої вагітності, включаючи ектопічну, є надзвичайно низьким.</i>	C
<i>Жінки повинні бути поінформовані, що якщо вагітність настане з ВМС <i>in situ</i>, існує підвищений ризик ЕВ, і тому локалізацію вагітності слід якомога швидше підтвердити за допомогою УЗД.</i>	C

9. Сервіс та навчання

9.1 Найкращі умови для ведення жінок із ектопічною вагітністю	
<p>Працівники закладів надання медичної допомоги на ранніх термінах вагітності повинні в 7-денний термін оцінити стан вагітної з негайним доступом для жінок, спрямованих лікарями загальної практики, після нещасних випадків і з відділень невідкладної допомоги, тобто за поточними рекомендаціями Національної служби охорони здоров'я. Доступні засоби ведення пацієнтки з підозрою на ектопічну вагітність мають включати діагностичні та терапевтичні алгоритми, трансвагінальне УЗД й оцінку рівня β-ХГЛ у сироватці крові.</p> <p>Коментар робочої групи: в Україні стаціонарна медична допомога при ускладненнях у терміні до 21⁺⁶ тижнів вагітності надається у гінекологічних відділеннях.</p>	✓
Жінки повинні мати доступ до всіх відповідних можливостей лікування ектопічної вагітності. Якщо місцеві заклади охорони здоров'я не забезпечують усіх можливих варіантів, мають існувати чіткі шляхи спрямування пацієнток до інших закладів для отримання адекватної медичної допомоги.	✓
Відповідно до рекомендацій NICE, взятих із керівництв щодо лікування ранніх ускладнень вагітності й дослідницьких груп RCOG, ^{1,182} жінки з підозрою на ЕВ мають лікуватись у спеціальних клініках для ранніх термінів вагітності. В ідеалі, ці клініки мають розташовуватись на окремій площі з відповідним персоналом і бути доступними цілодобово, 7 днів на тиждень. Якщо заклад, куди можна спрямувати жінок, недоступний для відвідування 24 години на добу, має бути можливість спрямувати їх до іншого місця, де фахівці можуть виконати клінічний огляд та УЗД, тобто до палати гінекологічного відділення чи відділення невідкладної допомоги. ^{1,191}	Рівень доказовості 4

Лапароскопічна сальпінготомія не є частиною базової підготовки гінекологів. За результатами опитування, 51% лікарів не мають навичок, необхідних для її виконання. ¹⁹² Організувати роботу відділення потрібно так, щоб було можливим надання допомоги більш досвідченими фахівцями, які опанували всі хірургічні методи.	
З огляду на те, що вагітність у рубці після кесаревого розтину є рідкісною, потенційно складно діагностується й має багато різних варіантів лікування, ведення клінічно стабільних жінок має передаватись мультидисциплінарній команді з досвідом роботи в цій галузі.	
9.2 Можливості навчання для фахівців, які займаються веденням жінок із ектопічною вагітністю	
Лікарі, які здійснюють хірургічне лікування ектопічної вагітності, повинні отримати відповідну підготовку. Лапароскопічна хірургія потребує відповідного обладнання та кваліфікованого персоналу в операційній.	✓
Лікарі, які здійснюють УЗД для діагностики ектопічної вагітності, мають отримати відповідну підготовку.	✓
Лікарі, які здійснюють медичні маніпуляції за допомогою голки з ультразвуковими методами наведення, повинні отримати відповідну підготовку.	✓
Якщо лікарі, які здійснюють хірургічне лікування ектопічної вагітності, не можуть виконувати повний спектр оперативних втручань, має бути доступною допомога фахівців із належним досвідом.	✓
Як інструмент навчання виконанню сальпінгоектомії можуть бути використані симулятори віртуальної реальності.	D
Медичний персонал має бути навченим відповідно до вимог навчальної програми RCOG або подібної, здійснювати лікування ЕВ як з відкритим хірургічним доступом, так і лапароскопічно. ¹⁹³ Воно має включати безпечне використання монополярної й біполярної діатермії. Крім того, відділення має бути оснащене відповідним ефективним сучасним обладнанням для гарантії безпечності хірургічних втручань.	Рівень доказовості 4
Персонал, який виконує УЗД ектопічної вагітності, повинен повністю пройти навчальний модуль RCOG із застосування УЗД для діагностики ранніх ускладнень вагітності або бути в змозі показати еквівалентний рівень підготовки. Опанування Модуля RCOG підвищеної підготовки з невідкладної гінекології та ранніх термінів вагітності не поширюється на незалежну компетентність у методах із ультразвуковим наведенням голки. Лікарі, які застосовують такі методи, мають бути в змозі надати докази своєї підготовки та журнал поточних клінічних випадків і їх ускладнень. В ідеалі оперуючий лікар повинен мати навички здійснення відповідного	

хірургічного лікування, тобто сальпінгоектомії і сальпінготомії. Якщо таких навичок нема, має бути можливість виклику підтримки, доступне застосування інших необхідних процедур і забезпечення навчання на робочому місці.	
Дослідження показали, що симулятори віртуальної реальності пропонують реалістичний спосіб вивчення хірургічних втручань, таких як сальпінгоектомія. ^{194,195}	Рівень доказовості 3

10. Рекомендації для подальших досліджень

- Потреба в анти-D профілактиці у жінок з ектопічною вагітністю не трубної локалізації.
- Метотрексат для лікування яєчникової ектопічної вагітності.
- Довготривала фертильність після лікування ектопічної вагітності не трубної локалізації.
- Діагностичні тестові дослідження для інтерстиціальної вагітності та вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину.
- Довготривалий перебіг вагітностей, імплантованих в рубець після кесаревого розтину.
- Оптимальне ведення вагітності у рубці на матці після кесаревого розтину.
- Валідаційні дослідження вичікувальної тактики лікування ектопічної вагітності.
- Нові біомаркери для прогнозування успіху лікування метотрексатом або вичікувальної тактики.
- Розуміння психологічного впливу ектопічної вагітності та її лікування.
- Багатодозовий режим проти односторового режиму використання метотрексату при ектопічній вагітності не трубної локалізації.

11. Теми, що підлягають аудиту

- Частка трубної ектопічної вагітності, виявленої при первинному скануванні (90%).
- Негативний результат лапароскопії після ультразвукової діагностики трубної ектопічної вагітності (0%).
- Частка жінок із ектопічною вагітністю, яким пропонували всі відповідні варіанти ведення (100%).
- Відсоток жінок, придатних для лапароскопічного ведення ектопічної вагітності, у яких лікування здійснено лапароскопічно (100%).
- Кількість випадків, коли метотрексат призначили за наявності хибнопозитивного діагнозу ектопічної вагітності (0%).
- Кількість не ургентних випадків, коли проведено оперативне втручання між 20:00 та 8:00 (0%).
- Відсоток жінок, яким надана інформація, що містить подробиці про групи підтримки (100%).

12. Корисні посилання та групи підтримки

- Асоціація відділень ранньої вагітності [www.earlypregnancy.org.uk].
- Фонд ектопічної вагітності [www.ectopic.org.uk].
- Мережа безпліддя Великобританії [www.Infertilitynetworkuk.com].
- Асоціація викиднів [www.miscarriageassociation.org.uk].
- Королівська колегія акушерів та гінекологів. *Ектопічна вагітність: інформація для вас*. Лондон: RCOG; 2010
[<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/patients/patient-information-leaflets/pregnancy/pi-an-ectopic-pregnancy.pdf>].

Перелік літературних джерел

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

1. 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. Manchester: NICE; 2012.
2. O’Herlihy C; Centre for Maternal and Child Enquiries. Deaths in early pregnancy. Saving mothers’ lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG 2011;118 Suppl 1:81–4.
3. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. Hum Reprod 2007;22:2824–8.
4. Mavrelou D, Nicks H, Jamil A, Hoo W, Jauniaux E, Jurkovic D. Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:102–7.
5. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril 1996;65:1093–9.
6. Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. West J Med 2000;173:131–4.
7. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol 2003;157:185–94.
8. Shaw JL, Oliver E, Lee KF, Entrican G, Jabbour HN, Critchley HO, et al. Cotinine exposure increases Fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic AChR α -7: a potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. Am J Pathol 2010;177:2509–15.
9. Shaw JL, Wills GS, Lee KF, Horner PJ, McClure MO, Abrahams VM, et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NF κ B activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. Am J Pathol 2011;178:253–60.
10. Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. Hum Reprod 2005;20:1404–9.
11. Atri M, Valenti DA, Bret PM, Gillett P. Effect of transvaginal sonography on the use of invasive procedures for evaluating patients with a clinical diagnosis of ectopic pregnancy. J Clin Ultrasound 2003;31:1–8.
12. Braffman BH, Coleman BG, Ramchandani P, Arger PH, Nodine CF, Dinsmore BJ, et al. Emergency department screening for ectopic pregnancy: a prospective US study. Radiology 1994;190:797–802.
13. Shalev E, Yarom I, Bustan M, Weiner E, Ben-Shlomo I. Transvaginal sonography as the ultimate diagnostic tool for the management of ectopic pregnancy: experience with 840 cases. Fertil Steril 1998;69:62–5.
14. Hahlin M, Thorburn J, Bryman I. The expectant management of early pregnancies of uncertain site. Hum Reprod 1995;10:1223–7.
15. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, Woelfer B, Jurkovic D. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14:231–6.
16. Banerjee S, Aslam N, Woelfer B, Lawrence A, Elson J, Jurkovic D. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. BJOG 2001;108:158–63.
17. Condous G, Van Calster B, Kirk E, Haider Z, Timmerman D, Van Huffel S, et al. Prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29:680–7.

18. Kirk E, Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2007;22:1744–50.
19. Kirk E, Daemen A, Papageorgiou AT, Bottomley C, Condous G, De Moor B, et al. Why are some ectopic pregnancies characterized as pregnancies of unknown location at the initial transvaginal ultrasound examination? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1150–4.
20. Li TC, Tristram A, Hill AS, Cooke ID. A review of 254 ectopic pregnancies in a teaching hospital in the Trent Region, 1977-1990. *Hum Reprod* 1991;6:1002–7.
21. Atri M, Leduc C, Gillett P, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G, et al. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics* 1996;16:755–74.
22. Marks WM, Filly RA, Callen PW, Laing FC. The decidual cast of ectopic pregnancy: a confusing ultrasonographic appearance. *Radiology* 1979;133:451–4.
23. Frates MC, Laing FC. Sonographic evaluation of ectopic pregnancy: an update. *Am J Roentgenol* 1995;165:251–9.
24. Benson CB, Doubilet PM, Peters HE, Frates MC. Intrauterine fluid with ectopic pregnancy: a reappraisal. *J Ultrasound Med* 2013;32:389–93.
25. Yeh HC, Goodman JD, Carr L, Rabinowitz JG. Intradecidual sign: a US criterion of early intrauterine pregnancy. *Radiology* 1986;161:463–7.
26. Bradley WG, Fiske CE, Filly RA. The double sac sign of early intrauterine pregnancy: use in exclusion of ectopic pregnancy. *Radiology* 1982;143:223–6.
27. Doubilet PM, Benson CB. Double sac sign and intradecidual sign in early pregnancy: interobserver reliability and frequency of occurrence. *J Ultrasound Med* 2013;32:1207–14.
28. Fleischer AC, Pennell RG, McKee MS, Worrell JA, Keefe B, Herbert CM, et al. Ectopic pregnancy: features at transvaginal sonography. *Radiology* 1990;174:375–8.
29. Nyberg DA, Hughes MP, Mack LA, Wang KY. Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. *Radiology* 1991;178:823–6.
30. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A, et al. Diagnostic value of serum b-hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:603–17.
31. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:770–5.
32. 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;188:1192–4.
33. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:45–59.
34. Jurkovic D, Hackett E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:373–80.
35. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mandeville EO, Peisner DB, Anaya GP, Pirrone EC. Successful management of viable cervical pregnancy by local injection of methotrexate guided by transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:737–9.
36. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod* 1998;13:2636–42.
37. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006;107:1373–81.
38. Godin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril* 1997;67:398–400.
39. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:220–7.

40. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, Tsymbal T, Pineda G, Arslan AA. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:44.e1–13.
41. Seow KM, Hwang JL, Tsai YL. Ultrasound diagnosis of a pregnancy in a Cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:547–9.
42. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:14–29.
43. Vial Y, Petignat P, Hohlfeld P. Pregnancy in a cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:592–3.
44. Osborn DA, Williams TR, Craig BM. Cesarean scar pregnancy: sonographic and magnetic resonance imaging findings, complications, and treatment. *J Ultrasound Med* 2012;31:1449–56.
45. Peng P, Gui T, Liu X, Chen W, Liu Z. Comparative efficacy and safety of local and systemic methotrexate injection in cesarean scar pregnancy. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:137–42.
46. Felmus LB, Pedowitz P. Interstitial pregnancy. A survey of 45 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:1271–9.
47. Eddy CA, Pauerstein CJ. Anatomy and physiology of the fallopian tube. *Clin Obstet Gynecol* 1980;23:1177–93.
48. Tulandi T, Saleh A. Surgical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:31–8; quiz 55–6.
49. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. *Clinically Oriented Anatomy*, 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
50. Lin EP, Bhatt S, Dogra VS. Diagnostic clues to ectopic pregnancy. *Radiographics* 2008;28:1661–71.
51. Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology* 1993;189:83–7.
52. Araujo J_unior E, Zanforlin Filho SM, Pires CR, Guimar~aes Filho HA, Massaguer AA, Nardoza LM, et al. Three-dimensional transvaginal sonographic diagnosis of early and asymptomatic interstitial pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:207–10.
53. Rastogi R, Meena GL, Rastogi N, Rastogi V. Interstitial ectopic pregnancy: A rare and difficult clinicasonographic diagnosis. *J Hum Reprod Sci* 2008;1:81–2.
54. Filhastre M, Dechaud H, Lesnik A, Taourel P. Interstitial pregnancy: role of MRI. *Eur Radiol* 2005;15:93–5.
55. Tamai K, Koyama T, Togashi K. MR features of ectopic pregnancy. *Eur Radiol* 2007;17:3236–46.
56. Johnston LW, Moir JC. A case of angular pregnancy complicated by gas-gangrene infection of the uterus. *J Obstet Gynaecol Br EMP* 1952;59:85–7.
57. Maher PJ, Grimwade JC. Cornual pregnancy-diagnosis before rupture a report of 2 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1982;22:172–4.
58. Ng S, Hamontri S, Chua I, Chern B, Siow A. Laparoscopic management of 53 cases of cornual ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009;92:448–52.
59. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999;72:207–15.
60. Alves JA, Alves NG, Alencar J_unior CA, Feitosa FE, da Silva Costa F. Term angular pregnancy: successful expectant management. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:641–4.
61. Nahum GG. Rudimentary uterine horn pregnancy. The 20th-century worldwide experience of 588 cases. *J Reprod Med* 2002;47:151–63.
62. Mavrellos D, Sawyer E, Helmy S, Holland TK, Ben-Nagi J, Jurkovic D. Ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy in the non-communicating horn of a unicornuate uterus (cornual pregnancy). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:765–70.
63. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005;105:42–5.

64. Shiau CS, Hsieh CL, Chang MY. Primary ovarian pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:127.
65. Bontis J, Grimbizis G, Tarlatzis BC, Miliaras D, Bili H. Intrafollicular ovarian pregnancy after ovulation induction/ intrauterine insemination: pathophysiological aspects and diagnostic problems. *Hum Reprod* 1997;12:376–8.
66. Sergent F, Mauger-Tinlot F, Gravier A, Verspyck E, Marpeau L. [Ovarian pregnancies: reevaluation of diagnostic criteria]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002;31:741–6. French.
67. Gerli S, Rossetti D, Baiocchi G, Clerici G, Unfer V, Di Renzo GC. Early ultrasonographic diagnosis and laparoscopic treatment of abdominal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:103–5.
68. Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG. Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:297.e1–7.
69. Aliyu LD, Ashimi AO. A multicentre study of advanced abdominal pregnancy: a review of six cases in low resource settings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:33–8.
70. Poole A, Haas D, Magann EF. Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:249–60.
71. Li XH, Ouyang Y, Lu GX. Value of transvaginal sonography in diagnosing heterotopic pregnancy after in-vitro fertilization with embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:563–9.
72. Marcus SF, Macnamee M, Brinsden P. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995;10:1232–6.
73. Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, Stein AL, Fossum GT, Sauer MV. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:400–4.
74. Lundorff P, Thorburn J, Hahlin M, K€allfelt B, Lindblom B. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy. A randomized trial versus laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:343–8.
75. Gray DT, Thorburn J, Lundorff P, Strandell A, Lindblom B. A costeffectiveness study of a randomised trial of laparoscopy versus laparotomy for ectopic pregnancy. *Lancet* 1995;345:1139–43.
76. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, et al.; European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) study group. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1483–9.
77. Becker S, Solomayer E, Hornung R, Kurek R, Banys M, Aydeniz B, et al. Optimal treatment for patients with ectopic pregnancies and a history of fertility-reducing factors. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:41–5.
78. Kelly RW, Martin SA, Strickler RC. Delayed hemorrhage in conservative surgery for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:225–6.
79. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997;67:421–33.
80. Sowter MC, Frappell J. The role of laparoscopy in the management of ectopic pregnancy. *Reviews in gynaecological practice* 2002;2:73–82.
81. Hajenius PJ, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM, Lammes FB. Clearance curves of serum human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of persistent trophoblast. *Hum Reprod* 1995;10:683–7.
82. Lund CO, Nilas L, Bangsgaard N, Ottesen B. Persistent ectopic pregnancy after linear salpingotomy: a non-predictable complication to conservative surgery for tubal gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1053–9.
83. Graczykowski JW, Mishell DR Jr. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1997;89:118–22.

84. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, Stein SM, Johnson MB, Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998;92:989–94.
85. Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gudex G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *BJOG* 2001;108:192–203.
86. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754–7.
87. Kirk E, Condous G, Bourne T. The non-surgical management of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:91–100.
88. Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, Meyer NL, Bran DF. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:338.e1–4.
89. Kirk E, Van Calster B, Condous G, Papageorghiou AT, Gevaert O, Van Huffel S, et al. Ectopic pregnancy: using the b-hCG ratio to select women for expectant or medical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:264–72.
90. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, Buster JE. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril* 2004;82:1374–8.
91. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski RH, Ghidini A. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;63:469–72.
92. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341:1974–8.
93. 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;24:591–8.
94. da Costa Soares R, Elito J Jr, Camano L. Increment in b-hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:319–24.
95. Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:630.e1–5.
96. Skubisz MM, Li J, Wallace EM, Tong S. Decline in hCG levels between days 0 and 4 after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy predicts treatment success: a retrospective cohort study. *BJOG* 2011;118:1665–8.
97. Lipscomb GH. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:424–32.
98. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M; Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 2013;369:1443–51.
99. Bourne T, Barnhart K, Benson CB, Brosens J, Van Calster B, Condous G, et al. NICE guidance on ectopic pregnancy and miscarriage restricts access and choice and may be clinically unsafe. *BMJ* 2013;346:f197.
100. Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:461–70.
101. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:552–6.
102. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril* 1995;63:15–9.

103. Cohen MA, Sauer MV. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:48–54.
104. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, 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;28:60–7.
105. Spitzer D, Steiner H, Graf A, Zajc M, Staudach A. Conservative treatment of cervical pregnancy by curettage and local prostaglandin injection. *Hum Reprod* 1997;12:860–6.
106. Cosin JA, Bean M, Grow D, Wiczysk H. The use of methotrexate and arterial embolization to avoid surgery in a case of cervical pregnancy. *Fertil Steril* 1997;67:1169–71.
107. Benson CB, Doubilet PM. Strategies for conservative treatment of cervical ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:371–2.
108. Kung FT, Chang SY. Efficacy of methotrexate treatment in viable and nonviable cervical pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1438–44.
109. Trambert JJ, Einstein MH, Banks E, Frost A, Goldberg GL. Uterine artery embolization in the management of vaginal bleeding from cervical pregnancy: a case series. *J Reprod Med* 2005;50:844–50.
110. Fylstra DL, Coffey MD. Treatment of cervical pregnancy with cerclage, curettage and balloon tamponade. A report of three cases. *J Reprod Med* 2001;46:71–4.
111. Scutiero G, Nappi L, Matteo M, Balzano S, Macarini L, Greco P. Cervical pregnancy treated by uterine artery embolisation combined with office hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;166:104–6.
112. Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, Ramos J, Berg R, Kovacs S. Cesarean scar pregnancies: experience of 60 cases. *J Ultrasound Med* 2015;34:601–10.
113. Cheng LY, Wang CB, Chu LC, Tseng CW, Kung KT. Outcomes of primary surgical evacuation during the first trimester in different types of implantation in women with cesarean scar pregnancy. *Fertil Steril* 2014;102:1085–90.e2.
114. Michaels AY, Washburn EE, Pocius KD, Benson CB, Doubilet PM, Carusi DA. Outcome of cesarean scar pregnancies diagnosed sonographically in the first trimester. *J Ultrasound Med* 2015;34: 595–9.
115. Zosmer N, Fuller J, Shaikh H, Johns J, Ross JA. Natural history of early first-trimester pregnancies implanted in Cesarean scars. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:367–75.
116. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118 Suppl 1: 1–203.
117. Zhuang Y, Huang L. Uterine artery embolization compared with methotrexate for the management of pregnancy implanted within a cesarean scar. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:152.e1–3.
118. Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007;114:253–63.
119. Litwicka K, Greco E. Cesarean scar pregnancy: a review of management options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:415–21.
120. Uysal F, Uysal A, Adam G. Cesarean scar pregnancy: diagnosis, management, and follow-up. *J Ultrasound Med* 2013;32:1295–300.
121. Birch Petersen K, Hoffmann E, Rifbjerg Larsen C, Nielsen HS. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Fertil Steril* 2016;105:958–67.
122. Wu R, Klein MA, Mahboob S, Gupta M, Katz DS. Magnetic resonance imaging as an adjunct to ultrasound in evaluating cesarean scar ectopic pregnancy. *J Clin Imaging Sci* 2013;3:16.
123. Yang Q, Piao S, Wang G, Wang Y, Liu C. Hysteroscopic surgery of ectopic pregnancy in the cesarean section scar. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:432–6.
124. Halperin R, Schneider D, Mendlovic S, Pansky M, Herman A, Maymon R. Uterine-preserving emergency surgery for cesarean scar pregnancies: another medical solution to an iatrogenic problem. *Fertil Steril* 2009;91:2623–7.

125. Wang HY, Zhang J, Li YN, Wei W, Zhang DW, Lu YQ, et al. Laparoscopic management or laparoscopy combined with transvaginal management of type II cesarean scar pregnancy. *JSL* 2013;17:263–72.
126. He M, Chen MH, Xie HZ, Yao SZ, Zhu B, Feng LP, et al. Transvaginal removal of ectopic pregnancy tissue and repair of uterine defect for caesarean scar pregnancy. *BJOG* 2011;118:1136–9.
127. Le A, Shan L, Xiao T, Zhuo R, Xiong H, Wang Z. Transvaginal surgical treatment of cesarean scar ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:791–6.
128. Jurkovic D, Ben-Nagi J, Ofilli-Yebovi D, Sawyer E, Helmy S, Yazbek J. Efficacy of Shirodkar cervical suture in securing hemostasis following surgical evacuation of Cesarean scar ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:95–100.
129. Zhang XB, Zhong YC, Chi JC, Shen JL, Qiu XX, Xu JR, et al. Cesarean scar pregnancy: treatment with bilateral uterine artery chemoembolization combined with dilation and curettage. *J Int Med Res* 2012;40:1919–30.
130. Jurkovic D, Knez J, Appiah A, Farahani L, Mavrelos D, Ross JA. Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:511–17.
131. Smith A, Ash A, Maxwell D. Sonographic diagnosis of cesarean scar pregnancy at 16 weeks. *J Clin Ultrasound* 2007;35:212–15.
132. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, Vintzileos A, Viscarello R, Al-Khan A, et al. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44: 346–53.
133. Cassik P, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Lee C, Elson J, Jurkovic D. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:279–82.
134. Poon LC, Emmanuel E, Ross JA, Johns J. How feasible is expectant management of interstitial ectopic pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:317–21.
135. Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 2004;111:1283–8.
136. 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;46:107–11.
137. Andrés MP, Campillos JM, Lapresta M, Lahoz I, Crespo R, Tobajas J. Management of ectopic pregnancies with poor prognosis through ultrasound guided intrasacular injection of methotrexate, series of 14 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:529–33.
138. Moon HS, Choi YJ, Park YH, Kim SG. New simple endoscopic operations for interstitial pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:114–21.
139. Moon HS, Kim SG, Park GS, Choi JK, Koo JS, Joo BS. Efficacy of bleeding control using a large amount of highly diluted vasopressin in laparoscopic treatment for interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:30.e1–6.
140. Huang MC, Su TH, Lee MY. Laparoscopic management of interstitial pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88:51–2.
141. Cucinella G, Rotolo S, Calagna G, Granese R, Agrusa A, Perino A. Laparoscopic management of interstitial pregnancy: the "pursestring" technique. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:996–9.
142. Katz DL, Barrett JP, Sanfilippo JS, Badway DM. Combined hysteroscopy and laparoscopy in the treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1113–4.
143. Wright SD, Busbridge RC, Gard GB. A conservative and fertility preserving treatment for interstitial ectopic pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53:211–3.
144. Ophir E, Singer-Jordan J, Oettinger M, Odeh M, Tendler R, Feldman Y, et al. Uterine artery embolization for management of interstitial twin ectopic pregnancy: case report. *Hum Reprod* 2004;19:1774–7.

145. Deruelle P, Lucot JP, Lions C, Robert Y. Management of interstitial pregnancy using selective uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2005;106:1165–7.
146. Gong W, Li X, Ren H, Han C, Li Y, Wu Z. Superselective uterine arterial embolization combined with transcatheter intraarterial methotrexate infusion in 40 cases with fallopian tube ectopic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;40:222–6.
147. Chen CL, Wang PH, Chiu LM, Yang ML, Hung JH. Successful conservative treatment for advanced interstitial pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2002;47:424–6.
148. Park JK, Dominguez CE. Combined medical and surgical management of rudimentary uterine horn pregnancy. *JSLs* 2007;11:119–22.
149. Sonmezer M, Taskin S, Atabekoglu C, Gungor M, Unlu C. Laparoscopic management of rudimentary uterine horn pregnancy: case report and literature review. *JSLs* 2006;10:396–9.
150. Joseph RJ, Irvine LM. Ovarian ectopic pregnancy: aetiology, diagnosis, and challenges in surgical management. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:472–4.
151. Su WH, Cheung SM, Chang SP, Chang WH, Cheng MH. Is ovarian pregnancy a medical illness? Methotrexate treatment failure and rescue by laparoscopic removal. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47:471–3.
152. Shaw SW, Hsu JJ, Chueh HY, Han CM, Chen FC, Chang YL, et al. Management of primary abdominal pregnancy: twelve years of experience in a medical centre. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1058–62.
153. Cobellis L, Stradella L, Messalli EM. Contribution to the choice of therapy in abdominal pregnancy. *Panminerva Med* 2000;42: 159–61.
154. Nkusu Nunyalulendho D, Einterz EM. Advanced abdominal pregnancy: case report and review of 163 cases reported since 1946. *Rural Remote Health* 2008;8:1087.
155. Sunday-Adeoye I, Twomey D, Egwuatu EV, Okonta PI. A 30-year review of advanced abdominal pregnancy at the Mater Misericordiae Hospital, Afikpo, southeastern Nigeria (1976–2006). *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:19–24.
156. Opare-Addo HS, Deganus S. Advanced abdominal pregnancy: a study of 13 consecutive cases seen in 1993 and 1994 at Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. *Afr J Reprod Health* 2000;4:28–39.
157. Dubinsky TJ, Guerra F, Gormaz G, Maklad N. Fetal survival in abdominal pregnancy: a review of 11 cases. *J Clin Ultrasound* 1996;24:513–17.
158. Talbot K, Simpson R, Price N, Jackson SR. Heterotopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:7–12.
159. Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1264–70.
160. Wang Y, Ma CH, Qiao J, Chen XN, Liu P. Efficacy of local aspiration in the conservative treatment of live interstitial pregnancy coexisting with live intrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:1345–8.
161. Gungor Ugurlucan F, Bastu E, Dogan M, Kalelioglu I, Alanya S, Has R. Management of cesarean heterotopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided potassium chloride injection and gestational sac aspiration, and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:671–3.
162. Cengiz H, Kaya C, Ekin M, Karakas S, Yasar L. Is laparoscopic surgery safe in patients with an elevated shock index due to ruptured ectopic pregnancy? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;40:418–20.
163. Moragianni VA, Hamar BD, McArdle C, Ryley DA. Management of a cervical heterotopic pregnancy presenting with first-trimester bleeding: case report and review of the literature. *Fertil Steril* 2012; 98:89–94.
164. Qin L, Li S, Tan S. Laparoscopic loop ligature for selective therapy in heterotopic interstitial and intrauterine pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:80–1.

165. Louis-Sylvestre C, Morice P, Chapron C, Dubuisson JB. The role of laparoscopy in the diagnosis and management of heterotopic pregnancies. *Human Reprod* 1997;12:1100–2.
166. Pschera H, Kandemir S. Laparoscopic treatment of heterotopic pregnancies: benefits, complications and safety aspects. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2005;6:90–4.
167. Fernandez H, Lelaidier C, Doumerc S, Fournet P, Olivennes F, Frydman R. Nonsurgical treatment of heterotopic pregnancy: a report of six cases. *Fertil Steril* 1993;60:428–32.
168. Wang YL, Yang TS, Chang SP, Ng HT. Heterotopic pregnancy after GIFT managed with expectancy: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996;58:218–22.
169. Hartwell EA. Use of Rh immune globulin: ASCP practice parameter. *American Society of Clinical Pathologists. Am J Clin Pathol* 1998;110:281–92.
170. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, et al.; British Society for Haematology. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med* 2014;24:8–20.
171. van Mello NM, Mol F. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal ectopic pregnancy, a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2012;27 Suppl 2:ii73–4.
172. Helmy S, Sawyer E, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Ben Nagi J, Jurkovic D. Fertility outcomes following expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:988–93.
173. Elito Junior J, Han KK, Camano L. Tubal patency following surgical and clinical treatment of ectopic pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2006;124:264–6.
174. de Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J, et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril* 2012;98:1271–6.e1–3.
175. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J; GROG. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 2013;28:1247–53.
176. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, Serna J, Zuzuarregui JL, Garcia-Velasco JA. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:1579–82.
177. Boots CE, Gustofson RL, Feinberg EC. Does methotrexate administration for ectopic pregnancy after in vitro fertilization impact ovarian reserve or ovarian responsiveness? *Fertil Steril* 2013;100:1590–3.
178. Singer T, Kofinas J, Huang JY, Elias R, Schattman GL, Rosenwaks Z. Anti mullerian hormone serum levels and reproductive outcome are not affected by neither methotrexate nor laparoscopic salpingectomy for the treatment of ectopic pregnancy in IVF patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18 Suppl 1:S46.
179. McLaren JF, Burney RO, Milki AA, Westphal LM, Dahan MH, Lathi RB. Effect of methotrexate exposure on subsequent fertility in women undergoing controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2009;92:515–9.
180. Krissi H, Hiersch L, Stolovitch N, Nitke S, Wiznitzer A, Peled Y. Outcome, complications and future fertility in women treated with uterine artery embolization and methotrexate for non-tubal ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;182:172–6.
181. Sagiv R, Debby A, Keidar R, Kerner R, Golan A. Laparoscopic conservative treatment of ovarian pregnancy and subsequent fertility outcome. *J Gynecol Surg* 2014;30:12–14.
182. 33rd RCOG Study Group. Recommendations arising from the 33rd RCOG Study Group: Problems in Early Pregnancy – Advances in Diagnosis and Management. In: Grudzinkas JG, O'Brien PM, editors. *Problems in Early Pregnancy: Advances in Diagnosis and Management*. London: RCOG Press; 1997. p. 327–31.
183. Engelhard IM, van den Hout MA, Arntz A. Posttraumatic stress disorder after pregnancy loss. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:62–6.
184. Deepa J, Oladimeji O, Funlayo O. Factors that determine patient satisfaction after surgical treatment of ectopic pregnancy: improving the patient journey! *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:60–5.

185. Purandare N, Ryan G, Cipriake V, Trevisan J, Sheehan J, Geary M. Grieving after early pregnancy loss - a common reality. *Ir Med J* 2012;105:326–8.
186. Lamb EH. The impact of previous perinatal loss on subsequent pregnancy and parenting. *J Perinat Educ* 2002;11:33–40.
187. Pan L, Zhang J, Li L. Effects of progressive muscle relaxation training on anxiety and quality of life of inpatients with ectopic pregnancy receiving methotrexate treatment. *Res Nurs Health* 2012;35:376–82.
188. Bernstein DA, Borkovec TD. *Progressive relaxation training: A Manual for the Helping Profession*. Champaign, IL: Research Press, 1973.
189. Lagarce L, Bernarnd-Phalippon N, Carlier P, Phelipot-Lates S, Perault-Pochate MC, Bourneau-Martin D. Pregnancy outcomes after preconceptual exposure to methotrexate for ectopic pregnancy. Abstracts of the 19th Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 36th Pharmacovigilance Meeting, 16th APNET Seminar, 13th CHU CIC Meeting, 21–23 April 2015, Caen, France. Abstract CO-011.
190. Hackmon R, Sakaguchi S, Koren G. Effect of methotrexate treatment of ectopic pregnancy on subsequent pregnancy. *Can Fam Physician* 2011;57:37–9.
191. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Standards for Gynaecology: Report of a Working Party*. London: RCOG Press; 2008.
192. Bharathan R, Merritt S, Ahmed H. Laparoscopic tubal surgery for ectopic pregnancy: trainees' perspective in the UK. *Gynecol Surg* 2012;9:223–9.
193. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Core Module 16: Early Pregnancy Care*. London: RCOG; 2013. [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/careers-and-training/core-curriculum/2013-05-16_core_module_16.pdf].
194. Hessel M, Buzink SN, Schoot D, Jakimowicz JJ. Face and construct validity of the SimSurgery SEP VR simulator for salpingectomy in case of ectopic pregnancy. *J Gynecol Surg* 2012;28:411–17.
195. Aggarwal R, Tully A, Grantcharov T, Larsen CR, Miskry T, Farthing A, et al. Virtual reality simulation training can improve technical skills during laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *BJOG* 2006;113:1382–7.

NICE guideline [NG126] Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management, 2021

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>

SOGC Clinical Practice Guideline № 414 Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies, 2021

1. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002;17:3224–30.
2. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, et al. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2018;110:1328–37.
3. Cleland K, Creinin MD, Nucatola D, et al. Significant adverse events and outcomes after medical abortion. *Obstet Gynecol* 2013;121:166–71.
4. Van den Hof MC, Smithies M, Nevo O, et al. No. 375-clinical practice guideline on the use of first trimester ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41:388–95.
5. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 2014;20:250–61.
6. Cordina M, Schramm-Gajraj K, Ross JA, et al. Introduction of a single visit protocol in the management of selected patients with pregnancy of unknown location: a prospective study. *BJOG* 2011;118:693–7.
7. Reid S, Condous G. Is there a need to definitively diagnose the location of a pregnancy of unknown location? The case for “no”. *Fertil Steril* 2012;98:1085–90.

8. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* 2011;95:857–66.
9. Bobdiwala S, Guha S, Van Calster B, et al. The clinical performance of the M4 decision support model to triage women with a pregnancy of unknown location as at low or high risk of complications. *Hum Reprod* 2016;31:1425–35.
10. Bobdiwala S, Saso S, Verbakel JY, et al. Diagnostic protocols for the management of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019;126:190–8.
11. Bobdiwala S, Christodoulou E, Farren J, et al. Triage of women with a pregnancy of unknown location using a two-step triage protocol including the M6 model: a clinical implementation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:105–14.
12. Elson J, Taylor A, Banerjee S, et al. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:552–6.
13. 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;49:171–6.
14. Mavrelou D, Nicks H, Jamil A, et al. Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:102–7.
15. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, et al. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril* 1995;63:15–9.
16. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, et al. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;63:469–72.
17. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BWJ, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350:774–9.
18. Krag Moeller LB, Moeller C, Thomsen SG, et al. Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1331–7.
19. 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;92:989–94.
20. Fernandez H, Yves Vincent SC, et al. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1998;13:3239–43.
21. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989;51:435–8.
22. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(6 Pt 1):1759–62. discussion 1762–5.
23. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754–7.
24. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, et al. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991;77:749–53.
25. Rodi IA, Sauer MV, Gorrill MJ, et al. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience. *Fertil Steril* 1986;46:811–3.
26. Sauer MV, Gorrill MJ, Rodi IA, et al. Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy: an extended clinical trial. *Fertil Steril* 1987;48:752–5.
27. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1584–7.
28. Barnhart K. The medical management of ectopic pregnancy: a metaanalysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101:778–84.
29. Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, et al. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic Management of Extrauterine Pregnancies MAY

- JOGC MAI 2021 627 pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:889–95.
30. Saadati N, Najafian M, Masihi S, et al. Comparison of two different protocols of methotrexate therapy in medical management of ectopic pregnancy. *Iran Red Crescent Med J* 2015;17:e20147.
31. Gungorduk K, Asicioglu O, Yildirim G, et al. Comparison of single-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:330–4.
32. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:67–71.
33. Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, et al. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *BJOG* 2001;108:192–203.
34. 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;341:1974–8.
35. 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;87:481–4.
36. Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, et al. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 338 e331 –4.
37. Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A. Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 2006;51:87–93.
38. Chong W, Fridman D, Rotenberg O, et al. Factors predicting the success rate of a single dose of systemic methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(6S):S89–90.
39. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354–8.
40. Kimiaei P, Khani Z, Marefian A, et al. The importance of gestational sac size of ectopic pregnancy in response to single-dose methotrexate. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:269425.
41. Gnisci A, Stefani L, Bottin P, et al. Predictive value of hemoperitoneum for outcome of methotrexate treatment in ectopic pregnancy: an observational comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:698–701.
42. Yang C, Cai J, Geng Y, et al. Multiple-dose and double-dose versus single dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017;34:383–91.
43. Song T, Kim MK, Kim ML, et al. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Human Reprod* 2016;31:332–8.
44. 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: 95–108.e2.
45. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49:79–81.
46. Hackmon R, Sakaguchi S, Koren G. Effect of methotrexate treatment of ectopic pregnancy on subsequent pregnancy. *Can Fam Physician* 2011;57:37–9.
47. Brazzol WF, Grover S, Donnenfeld AE. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and perinatal outcome in an urban clinic population. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1030–5.
48. Svirsky R, Ben-Ami I, Berkovitch M, et al. Outcomes of conception subsequent to methotrexate treatment for an unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;139:170–3.
49. Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, et al. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009;27:85–7.

50. Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an openlabel, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383 (9927):1483–9.
51. Cheng X, Tian X, Yan Z, 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: e0152343.
52. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, et al. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 2013;28:1247–53.
53. Becker S, Solomayer E, Hornung R, et al. Optimal treatment for patients with ectopic pregnancies and a history of fertility-reducing factors. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:41–5.
54. Vial Y, Petignat P, Hohlfield P. Pregnancy in a cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:592–3.
55. Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:169–75.
56. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, et al. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:346–53.
57. Bodur S, Ozdamar O, Kilic S, et al. The efficacy of the systemic methotrexate treatment in caesarean scar ectopic pregnancy: a quantitative review of English literature. *J Obstet Gynaecol* 2015;35:290–6.
58. Papillon-Smith J, Sobel ML, Niles KM, et al. Surgical management algorithm for caesarean scar pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:619–26.
59. Cok T, Kalayci H, Ozdemir H, et al. Transvaginal ultrasound-guided local methotrexate administration as the first-line treatment for cesarean scar pregnancy: follow-up of 18 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:803–8.
60. Gao L, Huang Z, Gao J, et al. Uterine artery embolization followed by dilation and curettage within 24 hours compared with systemic methotrexate for cesarean scar pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;127:147–51.
61. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, et al. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod* 1998;13:2636–42.
62. Jeng C-J, Ko M-L, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1076–82.
63. Chen H, Yang S, Fu J, et al. Outcomes of bilateral uterine artery chemoembolization in combination with surgical evacuation or systemic methotrexate for cervical pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:1029–35.
64. Tanaka K, Baartz D, Khoo SK. Management of interstitial ectopic pregnancy with intravenous methotrexate: an extended study of a standardised regimen. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:176–80.
65. Lin Y-S, Chen C-L, Yuan C-C, et al. Successful rescue of an early interstitial pregnancy after failed systemic methotrexate treatment: a case report. *J Reprod Med* 2007;52:332–4.
66. Sagiv R, Golan A, Arbel-Alon S, et al. Three conservative approaches to treatment of interstitial pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:154–8.
67. Leggieri C, Guasina F, Casadio P, et al. Hysteroscopic methotrexate injection under ultrasonographic guidance for interstitial pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:1195–9.
68. Verma U, English D, Brookfield K. Conservative management of nontubal ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 2011;96: 1391–5.e1391.
69. Tasdemir M, Tasdemir S. Minimally invasive treatment of live ectopic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:92.
70. Kim MJ, Cha JH, Bae HS, et al. Therapeutic outcomes of methotrexate injection in unruptured interstitial pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2017;60:571–8.

71. Cassik P, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, et al. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:279–82.
72. Lee MH, Im SY, Kim MK, et al. Comparison of laparoscopic cornual resection and cornuotomy for interstitial pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:397–401.
73. Atrash HK, Friede A, Hogue C. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol* 1987;69(3 Pt 1):333–7.
74. Hietala S, Andersson M, Emdin S. Ectopic pregnancy in the liver. Report of a case and angiographic findings. *Acta Chir Scand* 1983;149:633–5.
75. Nichols C, Koong D, Faulkner K, et al. A hepatic ectopic pregnancy treated with direct methotrexate injection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:221–3.
76. Fishman DA, Padilla LA, Joob A, et al. Ectopic pregnancy causing hemothorax managed by thoracoscopy and actinomycin D. *Obstet Gynecol* 1998;91:837–8.
77. Ganeshselvi P, Cherian D, Champ S, et al. Primary abdominal pregnancy implanted on the sigmoid colon. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:667.
78. Shaw SW, Hsu JJ, Chueh HY, et al. Management of primary abdominal pregnancy: twelve years of experience in a medical centre. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1058–62.
79. Rahaman J, Berkowitz R, Mitty H, et al. Minimally invasive management of an advanced abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 2): 1064–8.
80. Bae S-U, Kim C-N, Kim K-H, et al. Laparoscopic treatment of early retroperitoneal abdominal pregnancy implanted on inferior vena cava. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19:e156–8.
81. Mitra AG, LeQuire MH. Minimally invasive management of 14.5-week abdominal pregnancy without laparotomy: a novel approach using percutaneous sonographically guided feticide and systemic methotrexate. *J Ultrasound Med* 2003;22:709–14.
82. Arora V. Abdominal pregnancy following total hysterectomy. *Int Surg* 1983;68:253–5.
83. Varma R, Mascarenhas L, James D. Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:192–4.
84. Poole A, Haas D, Magann EF. Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:249–60.
85. Zinger M, Rosenfeld D. Failed treatment of abdominal pregnancy with methotrexate. A case report. *J Reprod Med* 2001;46:392–4.
86. Roberts RV, Dickinson JE, Leung Y, et al. Advanced abdominal pregnancy: still an occurrence in modern medicine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:518–21.
87. Baffoe P, Fofie C, Gandau B. Term abdominal pregnancy with healthy newborn: a case report. *Ghana Med J* 2011;45(2).
88. Badria L, Amarin Z, Jaradat A, et al. Full-term viable abdominal pregnancy: a case report and review. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268: 340–2.
89. Dubinsky TJ, Guerra F, Gormaz G, et al. Fetal survival in abdominal pregnancy: a review of 11 cases. *J Clin Ultrasound* 1996;24:513–7.
90. Gerli S, Rossetti D, Baiocchi G, et al. Early ultrasonographic diagnosis and laparoscopic treatment of abdominal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:103–5.
91. Oki T, Baba Y, Yoshinaga M, et al. Super-selective arterial embolization for uncontrolled bleeding in abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:427–9.
92. Demendi C, Langmar Z, Banhidy F, et al. Successful operative management of an intact second trimester abdominal pregnancy with additional preoperative selective catheter embolization and postoperative methotrexate therapy. *Med Sci Monit* 2011;17:CS53.
93. Raziell A, Schachter M, Mordechai E, et al. Ovarian pregnancy—a 12-year experience of 19 cases in one institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:92–6.
94. Odejinmi F, Rizzuto M, Macrae R, et al. Diagnosis and laparoscopic management of 12 consecutive cases of ovarian pregnancy and review of literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:354–9.
95. Su W-H, Cheung S-M, Chang S-P, et al. Is ovarian pregnancy a medical illness? Methotrexate treatment failure and rescue by laparoscopic removal. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47:471–3.

96. Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, et al. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146: 323–30.
97. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, et al. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001–2011. *Obstet Gynecol* 2015;125:70.
98. Hutchinson M, Chan C. Laparoscopic management of ruptured heterotopic pregnancy after intrauterine insemination. *CMAJ* 2016;188 (17-18):E525–7.
99. Na ED, Jung I, Choi DH, et al. The risk factors of miscarriage and obstetrical outcomes of intrauterine normal pregnancy following heterotopic pregnancy management. *Medicine* 2018;97(37).
100. Barrenetxea G, Barinaga-Rementería L, de Larruzea AL, et al. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril* 2007;87. 417. e9–15.
101. Vetter MH, Andrzejewski J, Murnane A, et al. Surgical management of a heterotopic cesarean scar pregnancy with preservation of an intrauterine pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128:613–6.
102. Okunowo AA, Okunade KS, Adefemi AK, et al. A successfully managed spontaneous heterotopic pregnancy diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Niger Postgrad Med J* 2016;23:101.
103. Monteagudo A, Minior V, Stephenson C, et al. Non-surgical management of live ectopic pregnancy with ultrasound-guided local injection: a case series. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:282–8.
104. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril* 2007;87:303–9.
105. Talbot K, Simpson R, Price N, et al. Heterotopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:7–12.
106. Spiegelberg O. Casuistry in ovarian pregnancy. *Arch Gynecol Surv* 1978;13:73–9.
107. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C, et al. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstet Gynecol* 1992;79:1044–9.
108. Singh S. Diagnosis and management of cervical ectopic pregnancy. *J Hum Reprod Sci* 2013;6:273–6.
109. Jurkovic D, Hackett E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:373–80.

ACOG Practice Bulletin № 193 Tubal Ectopic Pregnancy, 2018

1. Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995;44:46–8. (Level II-2)
2. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol* 2017;130:366–73. (Level II-2)
3. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 2006;86:36–43 (Level II-2)
4. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002;17:3224–30. (Level II-3)
5. Maymon R, Shulman A. Controversies and problems in the current management of tubal pregnancy. *Hum Reprod Update* 1996;2:541–51. (Level III)
6. Barrenetxea G, Barinaga-Rementería L, Lopez de Larruzea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril* 2007;87:417.e9–15. (Level III)
7. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996;65:1093–9. (Meta-Analysis)
8. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol* 2006;107:595–604. (Level II-3)

9. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011. *National ART Surveillance (NASS) Group. Obstet Gynecol* 2015;125:70–8. (Level II-3)
10. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:50–4. (Level II-3)
11. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010;115:1263–6. (Systematic Review)
12. Emergency contraception. Practice Bulletin No. 152. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;126:e1–11. (Level III)
13. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:2824–8. (Level II-3)
14. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A, et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:603–17. (Systematic Review and Meta-Analysis)
15. Barnhart KT, Fay CA, Suescum M, Sammel MD, Appleby D, Shaunik A, et al. Clinical factors affecting the accuracy of ultrasonography in symptomatic first-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:299–306. (Level II-3)
16. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* 2011;95:857–66. (Level III)
17. Goldstein SR, Snyder JR, Watson C, Danon M. Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. *Obstet Gynecol* 1988;72:200–4. (Level III)
18. Doubilet PM, Benson CB. Double sac sign and intradecidual sign in early pregnancy: interobserver reliability and frequency of occurrence. *J Ultrasound Med* 2013;32:1207–14. (Level II-3)
19. Ackerman TE, Levi CS, Lyons EA, Dashefsky SM, Lindsay DJ, Holt SC. Decidual cyst: endovaginal sonographic sign of ectopic pregnancy. *Radiology* 1993;189:727–31. (Level II-3)
20. Ahmed AA, Tom BD, Calabrese P. Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudo-sac. *Fertil Steril* 2004;81:1225–8. (Level III)
21. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006;86:454–9. (Level II-3)
22. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertil Steril* 2012;97:101–6.e2. (Level II-3)
23. Early pregnancy loss. Practice Bulletin No. 150. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gyne-col* 2015;125:1258–67. (Level III)
24. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M, Barnhart KT, Benacerraf BR, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. *N Engl J Med* 2013;369:1443–51. (Level III)
25. Goldstein I, Zimmer EA, Tamir A, Peretz BA, Paldi E. Evaluation of normal gestational sac growth: appearance of embryonic heartbeat and embryo body movements using the transvaginal technique. *Obstet Gynecol* 1991;77:885–8. (Level II-3)
26. Rossavik IK, Torjusen GO, Gibbons WE. Conceptual age and ultrasound measurements of gestational sac and crown-rump length in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril* 1988;49:1012–7. (Level III)
27. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:505–10. (Level II-3)

28. Chung K, Chandavarkar U, Opper N, Barnhart K. Reevaluating the role of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Fertil Steril* 2011;96:659–62. (Level II-3)
29. Shaunik A, Kulp J, Appleby DH, Sammel MD, Barnhart KT. Utility of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:130.e1–6. (Level II-3)
30. Doubilet PM, Benson CB. Further evidence against the reliability of the human chorionic gonadotropin discriminatory level. *J Ultrasound Med* 2011;30:1637–42. (Level II-3)
31. Mehta TS, Levine D, Beckwith B. Treatment of ectopic pregnancy: is a human chorionic gonadotropin level of 2,000 mIU/mL a reasonable threshold? *Radiology* 1997;205:569–73. (Level II-3)
32. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum beta-hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;121:65–70. (Level II-3)
33. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004;104:50–5. (Level II-3)
34. Barnhart K, Sammel MD, Chung K, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol* 2004;104:975–81. (Level II-3)
35. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P, et al. Differences in serum human chorionic gonadotropin rise in early pregnancy by race and value at presentation. *Obstet Gynecol* 2016;128:504–11. (Level II-3)
36. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:605–10. (Level II-3)
37. Barnhart KT. Early pregnancy failure: beware of the pitfalls of modern management. *Fertil Steril* 2012;98:1061–5. (Level III)
38. Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, Einarson A, Johnson D, Lavigne SV, et al. Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:533.e1–3. (Level III)
39. Addar MH. Methotrexate embryopathy in a surviving intrauterine fetus after presumed diagnosis of ectopic pregnancy: case report. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:1001–3. (Level III)
40. Rubal L, Chung K. Do you need to definitively diagnose the location of a pregnancy of unknown location? The case for “yes.” *Fertil Steril* 2012;98:1078–84. (Level III)
41. Reid S, Condous G. Is there a need to definitively diagnose the location of a pregnancy of unknown location? The case for “no.” *Fertil Steril* 2012;98:1085–90. (Level III)
42. Ailawadi M, Lorch SA, Barnhart KT. Cost-effectiveness of presumptively medically treating women at risk for ectopic pregnancy compared with first performing a dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2005;83:376–82. (Cost-analysis)
43. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2013;100:638–44. (Level III)
44. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37:851–2. (Level III)
45. Lipscomb GH, Meyer NL, Flynn DE, Peterson M, Ling FW. Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1192–5. (Level II-2)
46. 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;87:481–4. (Systematic Review)
47. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354–8. (Level II-3)

48. Cohen A, Zakar L, Gil Y, Amer-Alshiek J, Bibi G, Almog B, et al. Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:128.e1–5. (Level II-3)
49. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1759–62; discussion 1762–5. (Level II-3)
50. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of “2-dose” regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2007;87:250–6. (Level III)
51. Rodi IA, Sauer MV, Gorrill MJ, Bustillo M, Gunning JE, Marshall JR, et al. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience. *Fertil Steril* 1986;46:811–3. (Level III)
52. 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;192:1844–7; discussion 1847–8. (Level II-3)
53. 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;101:778–84. (Meta-Analysis)
54. Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017;34:383–91. (Systematic Review and Meta-Analysis)
55. Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2016;31:332–8. (Level I)
56. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:67–71. (Level I)
57. Atri M, Bret PM, Tulandi T, Senterman MK. Ectopic pregnancy: evolution after treatment with transvaginal methotrexate. *Radiology* 1992;185:749–53. (Level III)
58. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *J Ultrasound Med* 1994;13:259–66. (Level III)
59. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998;351:1115–20. (Level III)
60. Dasari P, Sagili H. Life-threatening complications following multidose methotrexate for medical management of ectopic pregnancy. *BMJ Case Rep* 2012;2012. (Level III)
61. Methotrexate – injection. In: *Drug facts and comparisons*. St. Louis (MO): Wolters Kluwer; 2017. p. 3883–90. (Level III)
62. Huffman DH, Wan SH, Azarnoff DL, Hogstraten B. Pharmacokinetics of methotrexate. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:572–9. (Level III)
63. Shen DD, Azarnoff DL. Clinical pharmacokinetics of methotrexate. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:1–13. (Level III)
64. Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, Pansky M, Schneider D, Halperin R. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009;27:85–7. (Level II-3)
65. Hackmon R, Sakaguchi S, Koren G. Effect of methotrexate treatment of ectopic pregnancy on subsequent pregnancy. *Can Fam Physician* 2011;57:37–9. (Level III)
66. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, Serna J, Zuzuarregui JL, Garcia-Velasco JA. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:1579–82. (Level III)
67. Ohannessian A, Loundou A, Courbiere 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;29:1949–56. (Systematic Review and Meta-Analysis)
68. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000324. DOI: 10.1002/14651858.CD000324.pub2. (Meta-Analysis)

69. Mol BW, Swart P, Bossuyt PM, van der Veen F. Prognostic significance of diagnostic laparoscopy for spontaneous fertility. *J Reprod Med* 1999;44:81–6. (Level II-2)
70. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:407–12. (Cost-analysis)
71. Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *BJOG* 2001;108:204–12. (Cost-analysis)
72. 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:e0152343. (Systematic Review and Meta-Analysis)
73. Korhonen J, Stenman UH, Ylostalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;61:632–6. (Level II-3)
74. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, 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;28:60–7. (Level I)

Список літератури, використаної в коментарях робочої групи

1. The ESHRE working group on Ectopic Pregnancy, Emma Kirk, Pim Ankum, Attila Jakab, Nathalie Le Clef, Artur Ludwin, Rachel Small, Tina Tellum, Mira Töyli, Thierry Van den Bosch, Davor Jurkovic, Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice, *Human Reproduction Open*, Volume 2020, Issue 4, 2020, hoaa055, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa055>.
2. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis, 2022 <https://www.uptodate.com/>.
3. Visser, G.H.A., Thommesen, T., Di Renzo, G.C., Nassar, A.H., Spitalnik, S.L. and (2021), FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 152: 144-147. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13459>.
4. R. Miller, C. Gyamfi-Bannerman, *Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #63: Cesarean scar ectopic pregnancy*, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.024>.
5. Faculty of Sexual&Reproductive Healthcare (FSRH). *Contraception after pregnancy*. FSRH, 2017. www.fsrh.org/contraception-after-pregnancy.

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

Додаток I: Пояснення щодо настанов і рівнів доказів

Клінічні настанови – «це систематично розроблені положення, які допомагають лікарям та пацієнтам ухвалювати рішення щодо належного лікування конкретних захворювань». Кожна настанова розробляється системно з використанням стандартизованої методології. Подробиці цього процесу можна знайти у рекомендаціях з управління клінічною практикою № 1 Розроблення настанов Green-top RCOG (доступно на сайті RCOG за посиланням: <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). Ці рекомендації у жодному разі не є чіткою та виключною інструкцією для ведення чи лікування пацієнтів. Їх необхідно оцінювати з урахуванням індивідуальних потреб пацієнтів, ресурсів та обмежень конкретного закладу, а також особливостей місцевої популяції. Є надія, що цей процес місцевої відповідальності допоможе впровадити ці настанови у повсякденну практику. Особлива увага приділяється аспектам, де є певна клінічна невизначеність та потрібні подальші дослідження.

Докази, що використовуються у цій постанові, класифіковані за наведеною нижче схемою, а рекомендації сформульовані аналогічно стандартній схемі оцінювання сили.

Класифікація рівнів доказовості		Оцінювання сили рекомендацій	
1 ++	Високоякісні мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки	A	Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд або РКД з рейтингом 1++, які безпосередньо стосуються цільової популяції; або систематичний огляд РКД або сукупності доказів, що складається переважно з досліджень з рейтингом 1+, які безпосередньо стосуються цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів
1+	Якісно проведені мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або РКД з низьким ризиком систематичної помилки		
1–	Мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або РКД з високим ризиком систематичної помилки	B	Сукупність доказів, включно з дослідженнями з рейтингом 2++, які безпосередньо стосуються цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів; або екстрапольованими даними досліджень з рейтингом 1++ або 1+
2 ++	Високоякісні систематичні огляди досліджень типу «випадок - контроль» або когортних досліджень; високоякісні дослідження типу «випадок -		

	контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком викривлення, систематичної помилки або випадковості та високою ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку		
2+	Якісно проведені дослідження типу «випадок - контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком викривлення, систематичної помилки або випадковості та помірною ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку	C	Сукупність доказів, включно з дослідженнями з рейтингом 2+, які безпосередньо стосуються цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів; або екстрапольованими даними досліджень з рейтингом 2++
2-	Дослідження типу «випадок - контроль» або когортні дослідження з високим ризиком викривлення, систематичної помилки або випадковості та значним ризиком відсутності причинно-наслідкового зв'язку		
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, звіти про випадки, серії випадків	D	Рівень доказовості 3 або 4; або екстрапольовані дані досліджень з рейтингом 2+
4	Думка фахівця	Принцип належної практики	
		<input checked="" type="checkbox"/>	Рекомендована передова практика, заснована на клінічному досвіді групи розробників настанов

Додаток II: Протоколи внутрішньом'язового введення метотрексату

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

Протокол однодозового внутрішньом'язового введення метотрексату

День	Терапія
1	Сироватковий рівень β -ХГЛ, сечовина, електроліти, печінкові проби, клінічний аналіз крові, група крові. Введення 50 мг/м ² метотрексату внутрішньом'язово.
4	Сироватковий рівень β -ХГЛ
7	Сироватковий рівень β -ХГЛ - Якщо рівні β -ХГЛ знижуються менше ніж на 15% у дні 4-7, потрібно повторне трансвагінальне УЗД та введення другої дози метотрексату 50 мг/м ² , якщо пацієнтка відповідає критеріям для медикаментозного лікування. - Якщо рівні β -ХГЛ знижуються більше ніж на 15% у дні 4-7, слід повторювати визначення рівня β -ХГЛ щотижня до рівня менше 15 МО/л.

Адаптовано за матеріалами: Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1991;77:754–7.

SOGC Clinical Practice Guideline № 414 Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies, 2021

Дозування і режими використання метотрексату

День	Однодозовий протокол	Дводозовий протокол	Багатодозовий протокол
День 1	<ul style="list-style-type: none"> Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові Ввести метотрексат у дозі 50 мг/м² в/м 	<ul style="list-style-type: none"> Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові Ввести метотрексат у дозі 50 мг/м² в/м 	<ul style="list-style-type: none"> Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові Ввести метотрексат у дозі 1 мг/кг в/м
День 2			<ul style="list-style-type: none"> Ввести фолінову кислоту 0,1 мг/кг в/м

День	Однодозовий протокол	Дводозовий протокол	Багатодозовий протокол
День 3			<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Якщо рівень β-ХГЛ знизився $\geq 15\%$ з 1-го дня, припинити протокол і контролювати рівень β-ХГЛ щотижня до отримання негативного результату • Якщо β-ХГЛ знизився на $< 15\%$ з 1-го дня, ввести другу дозу метотрексату – 1 мг/кг в/м
День 4	<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові 	<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Ввести другу дозу метотрексату 50 мг/м² в/м 	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо друга доза метотрексату введена на 3-й день, ввести фолінову кислоту 0,1 мг/кг в/м
День 5			<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $\geq 15\%$ з 3-го дня, припинити протокол і контролювати рівень β-ХГЛ щотижня до отримання негативного результату • Якщо β-ХГЛ знизився на $< 15\%$ з 3-го дня, ввести третю дозу метотрексату - 1 мг/кг в/м
День 6			<ul style="list-style-type: none"> • Якщо третя доза метотрексату введена на 5-й день, ввести фолінову кислоту 0,1 мг/кг в/м

День	Однодозовий протокол	Дводозовий протокол	Багатодозовий протокол
День 7	<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Якщо рівень β-ХГЛ знизився $\geq 15\%$ з 4-го дня, припинити протокол і контролювати рівень β-ХГЛ щотижня до отримання негативного результату • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $< 15\%$ з 4-го дня, ввести другу дозу метотрексату - $50 \text{ мг/м}^2 \text{ в/м}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Якщо рівень β-ХГЛ знизився $\geq 15\%$ з 4-го дня, припинити протокол і контролювати рівень β-ХГЛ щотижня до отримання негативного результату • Якщо рівень β-ХГЛ знизився $< 15\%$ з 4-го дня, ввести третю дозу метотрексату - $50 \text{ мг/м}^2 \text{ в/м}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $\geq 15\%$ з 5-го дня, припинити протокол і контролювати рівень β-ХГЛ щотижня до отримання негативного результату • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $< 15\%$ з 5-го дня, ввести четверту дозу метотрексату - 1 мг/кг в/м
День 8			<ul style="list-style-type: none"> • Якщо четверта доза метотрексату введена на 7-й день, ввести фолінову кислоту $0,1 \text{ мг/кг в/м}$
День 9			<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $\geq 15\%$ з 7-го дня, припинити протокол та контролювати рівень β-ХГЛ щотижня до отримання негативного результату • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $< 15\%$ з 7-го дня, припинити протокол і розглянути хірургічне лікування

День	Однодозовий протокол	Дводозовий протокол	Багатодозовий протокол
День 10	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо друга доза метотрексату введена на 7-й день, визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові 	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо введена третя доза метотрексату, визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $\geq 15\%$ з 7-го дня, припинити протокол та контролювати рівень β-ХГЛ щотижня до отримання негативного результату • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $< 15\%$ з 7-го дня, ввести четверту дозу метотрексату - $50 \text{ мг/м}^2 \text{ в/м}$ 	
День 14	<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $< 15\%$ порівняно з попереднім результатом, розглянути хірургічне лікування 	<ul style="list-style-type: none"> • Визначити рівень β-ХГЛ у сироватці крові • Якщо рівень β-ХГЛ знизився на $< 15\%$ порівняно з попереднім результатом, розглянути хірургічне лікування 	
Критерії відмови від протоколу	<ul style="list-style-type: none"> • Розвиток симптомів можливого розриву маткової труби • Неможливість досягти $\geq 15\%$ зниження сироваткового рівня β-ХГЛ після 2-х доз метотрексату 	<ul style="list-style-type: none"> • Розвиток симптомів можливого розриву маткової труби • Неможливість досягти $\geq 15\%$ зниження сироваткового β-ХГЛ після 4-х доз метотрексату 	<ul style="list-style-type: none"> • Розвиток симптомів можливого розриву маткової труби • Неможливість досягти $\geq 15\%$ зниження сироваткового β-ХГЛ після 4-х доз метотрексату

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу фолінова кислота – кальцію фолінат.

RCOG Green-top Guideline № 21 Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy, 2016

Додаток III: Протипоказання до введення метотрексату

- Гемодинамічна нестабільність
- Наявність маткової вагітності
- Грудне вигодовування
- Якщо неможливо виконати подальше спостереження
- Відома чутливість до метотрексату
- Хронічні захворювання печінки
- Захворювання крові
- Активна хвороба легень
- Імунодефіцит
- Виразкова хвороба