

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
на правах рукопису

Якимчук Юлія Богданівна

УДК 618.31-085/-089-06:618.2-059

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ
ХВОРИХ ПІСЛЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ТА ОПЕРАТИВНОГО
ЛІКУВАННЯ ПОЗАМАТКОВОЇ ВАГІТНОСТІ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____Якимчук Ю.Б.

Науковий керівник: Анатолій Юхимович Франчук, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2020

АНОТАЦІЯ

Якимчук Ю.Б. Особливості прегравідарної підготовки та реабілітація хворих після консервативного та оперативного лікування позаматкової вагітності. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

У дисертації наведено з'ясування патогенетичної ролі метаболічних процесів у розвитку ендогенної токсемії, зумовленої метотрексатом, протекторної ролі кальцію фолінату в експерименті та наведено нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у застосуванні терапії супроводу медикаментозного лікування прогресуючої трубної вагітності та вдосконаленні комплексної прегравідарної підготовки жінок з ектопічною вагітністю з метою збереження репродуктивного здоров'я.

Дослідження включало експериментальну та клінічну частини (ретроспективний і проспективний етапи) роботи.

Робота виконана на 90 лабораторних білих щурах, які утримувались у стандартних умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Були відібрані статевозрілі не вагітні самки з масою тіла (220 ± 5) г.

Залежно від лікування, що застосовували, всі тварини були поділені на 5 груп: контрольна – 10 здорових статевозрілих не вагітних самок (інтактна група тварин), та чотири експериментальні – по 10 тварин. Першій групі тварин вводили метотрексат в дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово. Другій групі тварин вводили метотрексат двічі, через 7 днів після першої ін'єкції у вищезазначеній дозі. Третій групі тварин проводили корекцію кальцій

фолінатом в дозі 0,1 мг/кг через 24 год після одноразової ін'єкції метотрексату в дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово. Четверту групу склали тварини, яким дворазово вводили метотрексат внутрішньом'язово в дозі 1 мг/кг (на першу добу та через 7 днів після першої ін'єкції в дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово) та двічі кальцію фолінату в дозі 0,1 мг/кг через 24 год після кожної ін'єкції метотрексату.

За умов експериментального застосування різних доз метотрексату в організмі піддослідних тварин відмічено значні відхилення показників функціонального стану печінки: рівень аланінамінотрансферази (відповідно при одноразовому та дворазовому введенні метотрексату) зростав у 1,62 та 1,77 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), аспартатамінотрансферази – в 1,23 та 1,44 рази ($p < 0,05$), кислої фосфатази – у 2,01 та 2,10 рази ($p < 0,05$), лужної фосфатази – в 1,59 і 1,62 рази ($p < 0,05$); еритроцитарний індекс інтоксикації (як прояв наростання ендотоксикозу) збільшувався в 1,69 та 1,94 рази ($p < 0,05$), вміст фракцій молекул середньої маси зростав в 1,72 і 1,90 рази ($p < 0,05$). Токсичність дії метотрексату маніфестувала оксидативним стресом (підвищувався вміст малонового діальдегіду в 2,0 та 2,3 рази ($p < 0,05$) та дієнових кон'югатів у 2,15 і 2,57 рази ($p < 0,05$)); функціональною неспроможністю антиоксидантного захисту (знижувалась активність ферментів антиоксидантного захисту: концентрація церулоплазміну зменшувалася в 1,69 та 1,95 рази ($p < 0,05$), відновленого глутатіону – в 1,52 і 1,69 рази ($p < 0,05$), супероксиддисмутази – в 1,41 та 1,64 рази ($p < 0,05$), каталази – в 1,8 і 5,26 рази ($p < 0,05$), глутатіонпероксидази – в 1,67 та 2,09 рази ($p < 0,05$), глутатіонредуктази – в 1,34 і 1,18 рази ($p < 0,05$)); рівень глюкози, креатиніну та білірубіну достовірно не змінювався ($p > 0,05$). В умовах цитотоксичної дії метотрексату відмічалися істотні зміни гуморальної ланки імунної системи (вміст Ig A зростав в 1,51 і 1,89 рази ($p < 0,05$), Ig M та в 1,38 і 1,72 рази ($p < 0,05$), Ig G – в 1,39 та 1,72 рази ($p < 0,05$), TNF- α – у 2,01 і 2,49 рази ($p < 0,05$), циркулюючих імунних комплексів – в 1,49 та 1,67 рази

($p < 0,05$)), зростала активність апоптично- та некротично змінених нейтрофілів у крові в 2,01 і 2,35 рази ($p < 0,05$). Під дією одно- та дворазового використання метотрексату відбувалися дозозалежні морфофункціональні порушення структурних змін матки і печінки.

Таргетне використання кальцію фолінату сприяло нормалізації біохімічних показників та проявів цитолітичного синдрому (при одноразовому та дворазовому введенні метотрексату рівень аланінамінотрансферази зменшився на 21 % та 16 % ($p < 0,05$), аспартатамінотрансферази – на 16 % та 12 % ($p < 0,05$), активність кислої фосфатази знизилась на 27 % та 43 % ($p < 0,05$), лужної фосфатази – на 21 % та 59 %); зниженню ендотоксикозу (на 30 % та 53 %); послабленню оксидативного стресу (знижувався рівень малонового діальдегіда на 56 % та 82 %; дієнових конюгатів на 22 % та 65 %, $p < 0,05$); активізації антиоксидантного захисту (зростав рівень церулоплазміну на 42 % та 77 % ($p < 0,05$), відновного глутатіону на 16 % та 24 % ($p < 0,05$), активність глутатіонпероксидази на 39 % та 87 % ($p < 0,05$), супероксиддисмутази на 24 % та 38 % ($p < 0,05$)); нормалізації імунного статусу (зростав рівень Ig A на 26 % та 56 % ($p < 0,05$), Ig M на 11 % та 12 % ($p < 0,05$), Ig G на 38 % та 67 % ($p < 0,05$), TNF- α у 2,0 та 2,1 рази ($p < 0,05$), циркулюючих імунних комплексів на 20 % та 40 % ($p < 0,05$)). На фоні нормалізації біохімічних показників покращувалася морфофункціональна структура матки і печінки експериментальних тварин при застосуванні різних доз метотрексату і таргетному використанні кальцію фолінату.

На ретроспективному етапі роботи визначено найбільш значимі шанси ризику виникнення позаматкової вагітності: раннє статеве життя (OR=7,60; 95 % CI: (3,29-17,28); $p < 0,05$); високий інфекційний індекс у дитинстві (OR=8,8; 95 % CI: (3,29-23,49); $p < 0,05$); внутрішньоматкові контрацептиви (OR=3,94; 95 % CI: (1,09-6,01); $p < 0,05$); медичні аборти в анамнезі (OR=2,22; 95 % CI: (0,29-7,08); $p < 0,05$); шкідливі звички – паління (OR=3,68; 95 % CI:

(0,85-15,84); $p < 0,05$), запальні захворювання жіночих статевих органів (аднексити, кольпіти) ($OR=7,66$; 95 % CI: (3,19-18,41); $p < 0,05$).

На проспективному етапі дослідження нами було обстежено 240 пацієнок із позаматковою вагітністю. Вплив цитостатика метотрексату на організм хворих жінок є дозозалежним (при дворазовому введенні метотрексату на 3 та 7 доби спостерігається вірогідне підвищення рівня аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, креатиніну та активності лужної фосфатази, кислої фосфатази, тоді як одноразове застосування метотрексату не має цитолітичного впливу на печінкові клітини, не змінює рівень загального білірубіну, глюкози, але достовірно викликає зростання рівня гомоцистеїну ($(14,08 \pm 0,41)$ мкмоль/л, $p < 0,05$), зниження рівня вітаміну D ($(12,0 \pm 0,58)$ нг/мл, $p < 0,05$), фолієвої кислоти ($(3,50 \pm 0,36)$ Од/л, $p < 0,05$) у плазмі крові. На 30 добу після медикаментозного лікування ектопічної вагітності цитостатиком рівень фолієвої кислоти, гомоцистеїну та вітаміну D залишаються достовірно відмінними від контролю ($p < 0,05$).

Хворим (група порівняння) з позаматковою вагітністю через 24 години після введення метотрексату призначали терапію супроводу – кальцію фолінату в дозі 3 мл на 200 мл фізіологічного розчину одноразово (10 мг/мл) (патент України на корисну модель № 130539 «Спосіб профілактики ускладнень застосування метотрексату при видаленні плідного яйця у жінок з прогресуючою позаматковою вагітністю»).

У програмі комплексної прегравідарної підготовки хворим (група порівняння) з ектопічною вагітністю, які отримували метотрексат, додатково застосовували вітамін D в дозі 4000 МО на добу та фолієву кислоту в дозі 1000 мкг щоденно до нормалізації контрольного рівня вітаміну D та фолатного обміну (рівня гомоцистеїну, фолієвої кислоти).

Застосування кальцію фолінату у хворих при одноразовому та дворазовому використанні метотрексату повністю блокує прояви

цитолітичного та холестатичного синдромів, дещо знижує токсичний вплив на фолатний обмін ($(6,71 \pm 0,31)$ Од/л, $p < 0,05$) і рівень гомоцистеїну ($(13,77 \pm 0,42)$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та вітаміну D ($(15,4 \pm 0,23)$ нг/мл, $p < 0,05$). Ранній та пізній апоптоз нейтрофілів не залежить від локалізації вагітності і достовірно зростає на фоні застосування різних доз метотрексату ($p < 0,05$).

Побічний ефект застосування метотрексату був дозозалежний і проявлявся зростанням частоти ранніх та пізніх ускладнень. Токсична дія цитостатика усувалася застосуванням терапії супроводу – кальцію фолінатом (втричі зменшувала відсоток хворих з анемією та лейкопенією ($p < 0,05$)).

Медикаментозне лікування позаматкової вагітності метотрексатом порівняно з оперативним втручанням дозволяє у 2,5 рази ефективніше зберігати прохідність маткових труб ($p < 0,05$). Застосування кальцію фолінату в якості терапії супроводу медикаментозного лікування ектопічної вагітності та комплексна реабілітаційна схема прегравідарної підготовки дозволяє усунути токсичну дію цитостатика (втричі зменшує відсоток хворих з анемією та лейкопенією ($p < 0,05$)), нормалізувати рівень фолієвої кислоти, гомоцистеїну, вітаміну D, знижує відсоток викиднів у 2 рази ($p < 0,05$), сприяє збільшенню абсолютних значень клінічних вагітностей до 37,5 %, а народжених живими до 30,0 %, що на 10 % більше, ніж у групі хворих, які лікувались лише метотрексатом.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено аналіз інтегральних показників ендотоксемії, особливостей біохімічних, метаболічних та імунореактивних змін, процесів апоптозу і некрозу нейтрофілів крові в експерименті та клініці в умовах цитотоксичної дії різних доз метотрексату.

Встановлено виражені метаболічні розлади, дисбаланс у функціонуванні ред-окс системи, зміни гуморальної ланки імунітету, що підвищує ризик розвитку суттєвого ураження органів та систем експериментальних тварин при застосуванні метотрексату. При

гістологічному вивченні печінки та матки на світлооптичному та електронно-мікроскопічному рівнях вперше показано, що застосування кальцію фолінату в умовах введення цитостатика метотрексату сприяє відновленню морфо-функціональної спроможності тканин.

Визначено особливості клінічного перебігу прогресуючої ектопічної вагітності у жінок, які не реалізували свою репродуктивну функцію, шанси ризику розвитку захворювання, що дозволило формувати групи ризику із врахуванням значимості їх впливу на репродуктивне здоров'я.

Дано оцінку динаміки змін структури оперативного та консервативного лікування позаматкової вагітності. Оцінено результати репродуктивної функції у жінок після консервативного видалення плідного яйця лапароскопічним доступом у пацієток з діагнозом позаматкової вагітності, лапаротомного видалення маткової труби порівняно з жінками з позаматковою вагітністю, які отримували метотрексат. Визначено основні ранні та пізні ускладнення, що виникають після застосування метотрексату, розроблено терапію супроводу медикаментозного лікування позаматкової вагітності цитостатиком та удосконалену програму прегравідарної підготовки цих хворих.

На основі проведеного сучасного комплексного дослідження стану репродуктивної системи у хворих із позаматковою вагітністю з вивченням основних патогенетичних ланок за допомогою біохімічних, ультразвукових, цитофлюометричних, радіоімунологічних, морфологічних, інструментальних та статистичних методів обстеження уточнено наукові дані стосовно віддалених результатів відновлення репродуктивної функції залежно від оперативного чи медикаментозного лікування ектопічної вагітності.

Отримано результати порівняльного аналізу проявів клініко-функціональних змін динаміки основних показників репродуктивної системи у жінок із позаматковою вагітністю в анамнезі на різних етапах лікування, що дозволило оцінити ефективність вдосконаленої методики хірургічного та

медикаментозного лікування даної патології і вперше представлено патогенетичне обґрунтування і проведено оцінку ефективності застосування комплексної прегравідарної підготовки з використанням високих доз фолієвої кислоти та вітаміну D із врахуванням значимості їх впливу на репродуктивне здоров'я та обмін гомоцистеїну.

Практичне значення отриманих результатів. Визначено значимі шанси ризику розвитку ектопічної вагітності, які запропоновані для прогнозування виникнення позаматкової вагітності та формування груп підвищеного ризику ймовірного розвитку даної патології. Проведені дослідження дозволили удосконалити тактику ведення хворих із позаматковою вагітністю, які не реалізували репродуктивну функцію.

Виявлені в експерименті закономірності відхилень морфологічних, біохімічних, імунологічних показників дозволили обґрунтувати доцільність застосування кальцію фолінату для корекції синдрому хронічної інтоксикації на тлі прийому цитостатичних середників, що дало можливість оптимізації лікування хворих з ектопічною вагітністю шляхом розробки патогенетично обґрунтованої терапії супроводу.

Апробовано і впроваджено оптимізовану лікувально-реабілітаційну програму прегравідарної підготовки у жінок з ектопічною вагітністю, які не реалізували свою репродуктивну функцію, при застосуванні різних доз метотрексату у комплексі з кальцію фолінатом і тривалої прегравідарної підготовки масивними дозами фолієвої кислоти, вітаміну D для нормалізації гомеостазу.

Покращено репродуктивну функцію жінок, які перенесли позаматкову вагітність, за рахунок оптимізації медикаментозного лікування цих хворих та вдосконалення алгоритму їх прегравідарної підготовки.

Ключові слова: позаматкова вагітність, метотрексат, кальцію фолінат, фолієва кислота, вітамін D, гомоцистеїн.

Список опублікованих праць здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Якимчук Ю. Б. Сучасні принципи діагностики, лікування та реабілітації хворих з позаматковою вагітністю (огляд літератури). *Актуальні питання періатрії, акушерства і гінекології*. 2014. № 2. С. 178–180.
2. Якимчук Ю. Б. Рівень ендогенної інтоксикації в експерименті на тлі різних доз метотрексату та захисна дія кальцію фолінату. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1. С. 202–204.
3. Якимчук Ю. Б. Вплив різних доз метотрексату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх корекція кальцій фолінатом в експерименті на щурах. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1. С. 154–156.
4. Якимчук Ю. Б., Коптюх В. І., Якимчук О. М. Корекція метаболічних порушень при консервативному лікуванні позаматкової вагітності. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 3. С. 88–91.
5. Бойчук А. В., Коптюх В. И., Якимчук Ю. Б. Дифференцированный подход к ведению бесплодия трубно-перитонеального генеза после внематочной беременности в анамнезе. *Биология ва тиббиет муаммоларию*. 2017. № 3 (96). С. 28–34.
6. Прегравідарна підготовка жінок, які перенесли позаматкову вагітність / Ю. Б. Якимчук, В. І. Коптюх, І. М. Маланчин, Д. М. Дуве. *Актуальні питання періатрії, акушерства і гінекології*. 2018. № 1. С. 137–139.
7. Коптюх В. І., Якимчук Ю. Б. Стан репродуктивного здоров'я жінки після оперативного чи консервативного лікування позаматкової вагітності. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 1 (41). С. 107–111.

8. Деякі аспекти медикаментозного лікування ектопічної вагітності / А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук, В. І. Коптюх, О. І. Хлібовська. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. № 5 (49). С. 54–57.

9. TNF- α and TNF-R-1 level in pregnancy with ectopic pregnancy / Yu. B. Yakymchuk, A. V. Boychuk, A. Yu. Franchuk, V. I. Koptiuk. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, № 12. P. 131-134.

10. Boychuk A. V., Khlibovska O. I., Yakymchuk Y. B. Ectopic pregnancy and its long-term results. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. T. LXXIII, № 1. S. 139–144.

11. Бойчук А. В., Коптюх В. І., Якимчук Ю. Б., Сопель В. В., Бегош Б. М., Хлібовська О. І., Якимчук О. М., Шадріна В. С., Якимчук М. М., Павлишин А. В. Спосіб профілактики ускладнень застосування метотрексату при видаленні плідного яйця у жінок з прогресуючою позаматковою вагітністю: пат. № 130539, Україна, МПК А61К 35/00 20060101CFI20181010ВНUA, А61Р 15/00 20060101CLN20181010ВНUA. № u201807060 ; заявл. 23.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. 23/2018.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Якимчук Ю. Б. Захисна дія кальція фолінату на рівень ендогенної інтоксикації у експерименті при використанні метотрексату. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали LVIII підсумкової наук.-практ. конф., 17.06.2015 р. Тернопіль, 2015. С. 228–229.

13. Шадріна В. С., Ониськів Б. О., Якимчук Ю. Б. Погляд на ведення жінок з позаматковою вагітністю через призму відновлення їхньої репродуктивної функції в майбутньому. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали LIX підсумкової наук.-практ. конф., 15.06.2016 р. Тернопіль : ТДМУ, 2016. С. 208—209.

14. Коптюх В. І., Якимчук Ю. Б. Лікування позаматкової вагітності: сучасні уявлення та попередній досвід. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали LXXIII підсумкової наук.-практ. конф., 15.06.2020 р. Тернопіль : ТДМУ, 2020. С. 103–104.

експериментальної медицини: матеріали LXI підсумкової наук.-практ. конф., 07.06.2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 180–181.

ANNOTATION

Yakymchuk Y.B. Peculiarity of pre-pregnancy preparation and rehabilitation of patients after conservative and surgical treatment of ectopic pregnancy – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

The dissertation presents a novel solution to a relevant scientific problem conveying an experimental confirmation of the protective role of calcium folinate as an effective adjuvant to a methotrexate therapy for the treatment of progressing tubal pregnancy, improving comprehensive pre-pregnancy preparation of women with ectopic pregnancy, and preserving reproductive health.

The study included the experimental part and the clinical part (retrospective and prospective stages) of the work.

The experimental part of the work has conducted on 90 laboratory white rats, which has kept under standard maintenance conditions in the vivarium of I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. Mature non-pregnant female rats with body weight, mean \pm SD (g) 220 ± 5 g has selected for the experiments.

Depending on the treatment used, all animals has divided into 5 groups: control - 10 healthy adult non-pregnant female rats and four treatment groups - 10 animals in each group. The first group of animals received a single injection of methotrexate administered intramuscularly once at a dose of 1 mg / kg. The second group of animals was injected methotrexate twice, 7 days after the first injection at

the above-mentioned dose. The third group of animals – received calcium folinate at a dose of 0.1 mg / kg, 24 hours after a single intramuscular injection of methotrexate at a dose of 1 mg / kg. The fourth group – consisted of rats that were injected methotrexate intramuscularly at a dose of 1 mg / kg given as a two-dose series (with the second shot administered 7 days after the first shot) and calcium folinate at a dose of 0.1 mg / kg 24 h after each injection of methotrexate.

In experimental animals use of different doses of methotrexate leads to a significant dose-dependent deviations of indicators of the functional status of liver: the level of ALT has increased (a single and twice administration of methotrexate accordingly) by 1,62 and 1,77 fold compared to the control group, ($p < 0.05$); AST levels - by 1,23 and 1,44 fold, ($p < 0.05$); acid phosphatase activities - by 2,01 and 2,10 fold, ($p < 0.05$); alkaline phosphatase – by 1,59 and 1,62 fold, ($p < 0.05$); erythrocyte intoxication index (as indicator of enhanced enterotoxicity) has increased by 1,69 and 1,94 fold, ($p < 0.05$); medium molecular weight peptides has increased by 1,72 and 1,90 fold, ($p < 0.05$). Toxicity of methotrexate was manifested by the presence of oxidative stress (increased malon dialdehyde concentrations 2.0 and 2.3 times and diene conjugates 2.15 and 2.57 times, respectively, $p < 0, 05$), as well as impaired antioxidant protection (decreased activity of antioxidant enzymes, e.g. concentrations of ceruloplasmin decreased by 1.69 and 1.95 times ($p < 0.05$), reduced glutathione - by 1.52 and 1.69 times ($p < 0.05$), superoxidedismutase – by 1.41 and 1.64 times ($p < 0.05$), catalase - by 1.8 and 2.56 times, ($p < 0.05$), glutathione peroxidase – by 1.67 and 2.09, times, ($p < 0.05$), glutathione reductase – by 1.34 and 1.18 times, ($p < 0.05$), glucose, creatinine and bilirubin levels did not change significantly ($p > 0.05$). Furthermore, cytotoxic action of methotrexate was accompanied by significant changes ($p < 0.05$) of the humoral immune system (Ig A – B 1,51 and 1,89 times, ($p < 0,05$), Ig M – B 1,38 and 1,72 times, ($p < 0,05$), Ig G – B 1,39 and 1,72 times, ($p < 0,05$),, TNF- α – B 2,01 and 2,49 times, ($p < 0,05$), CICs –B 1,49 and 1,67 times, ($p < 0,05$)), greater (by 2.01 and 2.35 times) number of apoptotic and necrotic neutrophils in

the blood ($p < 0.05$), as well as dose-dependent morpho-functional structural alterations of the uterus and liver in response to a single and double injection of methotrexate.

Targeted therapy with calcium folinate promotes normalization of biochemical parameters and manifestations of cytolytic syndrome (a single and twice administration of methotrexate the level of ALT decreased at 21 % and 16%, ($p < 0.05$); AST levels has decreased at 16 % and 12%, ($p < 0.05$); acid phosphatase activities has decreased at 27% and 43%, ($p < 0.05$); alkaline phosphatase – at 21% and 59%, ($p < 0.05$); reduced oxidative stress (malon dialdehyde concentrations decreased at 56% and 82%, ($p < 0.05$) and diene conjugates - at 22% and 65%, ($p < 0.05$)), activated antioxidant protection (increased activity of antioxidant enzymes - concentrations of ceruloplasmin increased at 42% and 77% ($p < 0.05$), glutathione-peroxidase – at 39% and 87%, ($p < 0.05$), glutathione – at 16% and 24%, ($p < 0.05$), superoxide dismutase – at 24% and 38%, ($p < 0.05$)), normalization of immune state (increased level Ig A at 26% and 56 %, ($p < 0.05$), Ig M – at 11% and 12%, ($p < 0.05$), Ig G – at 38% and 67%, ($p < 0.05$), TNF- α – by 2,0 and 2,1 foldes, ($p < 0.05$), CICs – at 20% and 40%, ($p < 0.05$)), improved morphological structural organization of liver and uterus of experimental animals treated with different doses of methotrexate.

The most influential chances of ectopic pregnancy risk has identified at retrospective stage: early sex life (OR=7,60; 95 % CI: (3,29-17,28); ($p < 0.05$)); high infectious index in childhood (OR=8,8; 95% CI: (3,29-23,49); $p < 0.05$); intrauterine spirals (OR=3,94; 95 % CI: (1,09-6,01); $p < 0.05$); medical abortion in history (OR=2,22; 95 % CI: (0,29-7,08); ($p < 0.05$); smoking habits (OR=3,68; 95 % CI: (0,85-15,84); $p < 0.05$); inflammatory diseases of the female genital organs (adnexitis, colpitis) (OR=7,66; 95 % CI: (3,19-18,41); $p < 0.05$).

We examined 240 patients with ectopic pregnancy at the prospective stage. The effect of cytostatic methotrexate on the women body is dose-dependent. Double administration of methotrexate on days 3 and 7 causes a significant

increase in the enzymes AST, ALT, acetic and alkaline phosphatases, creatinine ($p < 0,05$), whereas, single use of methotrexate has no cytolytic effect on liver, does not affect blood levels of total bilirubin, glucose ($p > 0,05$), but significantly raises levels of homocysteine ($14,08 \pm 0,41$ mmol / l, ($p < 0,05$)), a decreases levels of vitamin D ($12,0 \pm 0,58$ ng / ml ($p < 0,05$)), folic acid (3.50 ± 0.36 IU / l ($p < 0,05$)) in the plasma. Even after 30 days after treatment of ectopic pregnancy with cytostatic, concentrations of folic acid, homocysteine and vitamin D remain significantly different from control ($p < 0,05$).

For patients (comparison group) with ectopic pregnancy 24 hours after the administration of methotrexate, prescribe adjuvant therapy with calcium folinate at a dose of 3 ml per 200 ml of saline solution once (10 mg / ml) (Patent of Ukraine for utility model No. 130539 “Method of preventing complications of methotrexate use when removing fetal egg in women with advanced ectopic pregnancy”).

As part of the complex program of pre-pregnancyreparation during postoperative period, for patients with ectopic pregnancy (comparison group), who received methotrexate, in addition prescribe VITAMIN D at a dose of 4000 IU per day and folic acid at a dose of 1000 mkg daily until normalization of plasma levels of vitamin D and folate metabolism (levels of homocysteine and folic acid).

The administration of calcium folinate with single and double dose of methotrexate completely attenuates manifestations of cytolytic and cholestatic syndromes while reducing the toxic effect on plasma levels of folate (6.71 ± 0.31 IU / l, ($p < 0,05$)), homocysteine (13.77 ± 0.42 μ mol / l, ($p > 0,05$)) and vitamine D (15.4 ± 0.23 ng / ml, ($p > 0,05$)). The early and late apoptosis of neutrophils does not depend on the localization of pregnancy and is significantly higher after use of methotrexate in a dose-dependent manner ($p < 0,05$).

The side effect of methotrexate was also dose-dependent and manifested by an increased risk of early and late complications. The toxic effects of cytostatics eliminates by adjuvant therapy with calcium folinate (three times reduces the percentage of patients with anemia and leukopenia, ($p < 0.05$))

The conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate in comparison with surgery allows 2.5 times more effective to maintain patency of the fallopian tubes ($p < 0,05$). The calcium folinate as a accompany therapy to conservative treatment of ectopic pregnancy and a complex rehabilitation of pre-pregnancy preparation allows us to eliminate the toxic effects of cytostatics: reduce the level of patients with anemia and leukopenia by three times ($p < 0,05$), normalize folic acid, homocysteine and vitamin D, reduce the percentage of miscarriages by 2 times ($p < 0,05$), increase the absolute values of clinical pregnancies to 37.5%, and live births to 30.0%, which is 10% more than in the group of patients treated only methotrexate.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time the analysis of integral indicators of endotoxemia, features of biochemical, metabolic and immunoreactive changes, processes of apoptosis and necrosis of blood neutrophils in experiment and clinic in conditions of cytotoxic action of various doses of methotrexate were carried out.

Severe metabolic disorders, imbalance in the functioning of the redox system, changes in the humoral part of the immune system, which increases the risk of significant damage to organs and systems of experimental animals with methotrexate. Histological examination of the liver and uterus at the optical and electron microscopic levels showed for the first time that the use of calcium folinate in the introduction of the cytostatic methotrexate helps to restore the morpho-functional capacity of tissues.

The peculiarities of the clinical course of progressive ectopic pregnancy in women who have not realized their reproductive function, the chances of risk of developing the disease were determined, which allowed forming risk groups taking into account the importance of their impact on reproductive health.

The dynamics of changes in the structure of surgical and conservative treatment of ectopic pregnancy assessed. The results of reproductive function in women after conservative removal of the fertilized egg by laparoscopic access in

patients diagnosed with ectopic pregnancy, laparotomy removal of the fallopian tube compared with women with ectopic pregnancy who received methotrexate. The main early and late complications of methotrexate were identified. The therapy of medical treatment of ectopic pregnancy with cytostatic is developed and the program of pre-pregnancy preparation of these patients is improved.

Based on a modern comprehensive study of the reproductive system in patients with ectopic pregnancy pathogenesis was determined due to biochemical, ultrasound, cytofluometric, radioimmunological, morphological, instrumental and statistical methods of examination, the scientific data of the dependence of long-term treatment results of reproductive function from operative or medical treatment were established.

The results of comparative analysis of the severity of clinical and functional changes in the dynamics of the main indicators of the reproductive system in women with ectopic pregnancy in the anamnesis at different stages of treatment were received. This allowed to evaluate the effectiveness of improved surgical and medical treatment of this pathology and for the first time presented the pathogenic rationale and evaluation of the effectiveness of comprehensive pre-pregnancy preparation with high doses of foliac acid and vitamine D and their effects on reproductive health and homocysteine metabolism.

The practical significance of the results. The significant chances of risk of ectopic pregnancy are determined, which were proposed for predicting the occurrence of ectopic pregnancy and the formation of groups of increased risk of probable development of this pathology. The conducted researches allowed improving the management of patients with ectopic pregnancy who did not realize the reproductive function.

The regularities of morphological, biochemical and immunological parameters revealed in the experiment allowed to substantiate the expediency of using calcium folinate for correction of chronic intoxication syndrome against the

background of cytostatic agents, which made it possible to optimize the treatment of patients with ectopic pregnancy by developing pathogenic therapy

The optimized treatment and rehabilitation program of pre-pregnancy preparation in women with ectopic pregnancy who did not realize their reproductive function was tested and implemented with different doses of methotrexate in combination with calcium folinate and long-term pre-pregnancy preparation with massive doses of folic acid, vitamin D until normalization homeostasis.

The reproductive function of women who have had an ectopic pregnancy was improved by optimizing the medical treatment of these patients and improving the algorithm of their pre-pregnancy preparation.

Key words: ectopic pregnancy, methotrexate, calcium folinate, folic acid, vitamin D, homocysteine.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	22
Розділ 1 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та менеджмент ектопічної вагітності (огляд літератури)	31
1.1 Етіологія та патогенез розвитку позаматкової вагітності	31
1.2 Діагностика позаматкової вагітності	36
1.3 Переваги сучасних методів лікування позаматкової вагітності	43
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	55
2.1 Загальна характеристика експериментального дослідження	55
2.2 Загальна характеристика хворих (дизайн дослідження)	56
2.3 Інструментальні методи дослідження	60
2.4 Лабораторні методи досліджень	61
2.5 Методика гістологічних досліджень	62
2.6 Статистична обробка отриманих результатів	63
Розділ 3 Експериментальні дослідження	64
3.1 Біохімічні показники крові, активність процесів ред-окс системи та імунологічної резистентності, апоптозу та некрозу експериментальних тварин під впливом цитостатика метотрексату та кальцію фоліната	64
3.1.1 Динаміка активності біохімічних показників у різних експериментальних групах	64
3.1.2 Рівень активності ред-окс системи у різних групах щурів під впливом цитостатика метотрексату та захисної дії кальцію фоліната	68
3.1.3 Стан ендогенної інтоксикації в експериментальних тварин	73
3.1.4 Стан імунологічної реактивності організму білих щурів при дії різних доз метотрексату	75

3.1.5 Активність процесів апоптозу та некрозу в організмі білих щурів при застосуванні різних доз цитостатика метотрексату	78
3.2 Гістологічна організація печінки тварин інтактної групи та гістологічні зміни печінки тварин за умов застосування препарату метотрексату в експерименті	80
3.3 Різні дози метотрексату та захисна дія кальція фоліната на гістологічну організацію ендометрію та міометрію матки в експерименті	95
Розділ 4 Клінічна характеристика хворих, особливості перебігу хвороби, ретроспективний аналіз та шанси ризику виникнення ектопічної вагітності	103
4.1 Ретроспективний аналіз історій хворих з позаматковою вагітністю та шанси ризику виникнення ектопічної вагітності	103
4.2 Клінічна характеристика хворих, особливості перебігу ектопічної вагітності	107
Розділ 5 Активність лабораторних показників у крові хворих з ектопічною вагітністю на фоні традиційного та розробленого методу лікування	116
5.1 Рівень гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну D, лужної фосфатази, АсАТ та АлАТ, загального білірубіну, креатиніну, глюкози у хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю, які отримували лікування різними дозами метотрексату	116
5.2 Динаміка показників гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну D, лужної фосфатази, АсАТ та АлАТ, загального білірубіну, креатиніну та глюкози у хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю, які отримували лікування різними дозами метотрексату та кальцію фолінату	121

5.3	Активність ранньої та пізньої фази апоптозу нейтрофілів крові у жінок з матковою вагітністю та у хворих з прогресуючою ектопічною вагітністю	125
5.4	Рівень TNF- α та TNF-R-1 нейтрофілів крові у жінок з матковою вагітністю та у хворих з прогресуючою ектопічною вагітністю	128
Розділ 6	Віддалені результати різних видів лікування ектопічної вагітності	132
6.1	Особливості віддалених результатів стану прохідності маткових труб у жінок з перенесеною ектопічною вагітністю	132
6.2	Ранні та пізні ускладнення від застосування різних доз терапії цитостатиком метотрексатом та захисна дія кальцію фоліната у жінок з позаматковою вагітністю	135
6.3	Результати застосування прегравідарної підготовки та оцінка репродуктивної функції у жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі	137
Розділ 7	Аналіз та узагальнення результатів дослідження	141
	Висновки	155
	Практичні рекомендації	159
	Список використаних джерел	161
	Додатки	198

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- 25 (ОН) D – 25-гідроксикальциферол
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АОЗС – антиоксидантна система захисту
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
ВГ – відновний глутатіон
ГПО – глутатіонпероксидаза
ГР – глутатіонредуктаза
ДК – дієнові кон'югати
ЕІ – еритроцитарний індекс інтоксикації
ЗПСО – запальні процеси статевих органів
КАТ – каталаза
КВПЯ – консервативне видалення плідного яйця
КФ – кальція фолінат
М1 – метотрексат одноразово
М2 – метотрексат дворазово
МДА – малоновий диальдегід
МСГ – метросальпінгографія
ПВ – позаматкова вагітність
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ППВ – перервана позаматкова вагітність
СОД – супероксиддисмутаза
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
СМП – середньомолекулярні пептиди
УЗД – ультразвукове дослідження
ХГ – хоріонічний горадотропін
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
Іg – імуноглобуліни
TNF- α – туморнекротичний фактор альфа
ЦП – церулоплазмін

ВСТУП

Актуальність теми. Демографічна ситуація в Україні дуже складна. Молоде репродуктивне населення мігрує в країни Євросоюзу та Америки. Кількість пологів стрімко падає, в той же час кількість позаматкових вагітностей постійно зростає. Займаючи відносно невисокий відсоток серед всіх стаціонарних хворих (кожна десята зі всіх поступлень), до трьох відсотків від усіх пологів, проте, серед причин материнської втрат займає як у які роки одне з провідних місць [58, 100, 177, 210]. Тому пошук нових підходів до лікування позаматкової вагітності привертає все більше уваги та викликає багато дискусій [2, 16, 78].

В першому триместрі вагітності позаматкова вагітність складає основний ризик летальності, який у 10 разів переважає материнську смертність у пологах та у 50 разів – під час аборту до 12 тижнів [178, 187]. На сьогодні у стаціонар поступає у 3-4 рази більше пацієнтів з позаматковою вагітністю ніж 20 років тому. Очевидно, це відбувається з більш раннім початком статевого життя та поширенням запальних процесів, що передаються статим шляхом [116, 164]. Позаматкова вагітність є однією з основних причин, що ведуть до репродуктивних втрат у жінок і, зокрема, трубний фактор складає 39 % у структурі безпліддя [194, 204]. Особливо небезпечною в перспективі втрати репродуктивної функції є проблема першої ектопічної вагітності. За даними деяких авторів наукових досліджень більша половина таких пацієнтів втратить репродуктивну функцію після хірургічного методу її лікування, та у кожної п'ятої є шанс мати повторно ектопічну нідацію яйцеклітини [247, 261, 313].

Хоча лапароскопічний доступ порівняно з лапаротомним має ряд істотних переваг, застосування цитостатиків з метою лікування ектопічної вагітності стає реальною альтернативою оперативному лікуванню [6, 8, 16, 38, 59, 190, 224]. Відсутність ризику ускладнень при інтубації, інфекційних

ускладнень оперативного втручання, нижчій собівартості та простоті виконання та спостереження за хворими, складають основні переваги медикаментозного лікування [103, 151, 224]. Але цитостатик метотрексат має побічну дозозалежну дію, пов'язану з депресією кістково-мозкового кровотворення, патологічним впливом на печінку, шлунково-кишковий тракт, шкірні покриви та слизові оболонки [127, 132, 142, 146, 151]. Токсична дія метотрексату також проявляється в патологічних змінах фолатного обміну (рівні фолієвої кислоти, гомоцистеїну) та дефіциті вітаміну D.

Актуальність вивчення морфофункціональних змін матки та печінки при екзогенній інтоксикації за умови застосування цитостатиків зумовлена тим, що ці органи одними з перших реагують на токсичний вплив і належать до органів-мішеней. Однак, проблема впливу різних доз метотрексату на морфологічний стан ендометрію та міометрію ще мало вивчалась. Тому, на нашу думку, є доцільним пошук препаратів, що мають захисну дію на ендометрій та функцію печінки при застосуванні метотрексату.

Поряд з цитотоксичною дією у досягненні позитивного результату в лікуванні ектопічної вагітності важлива роль належить застосуванню своєчасної та адекватної терапії супроводу, що спрямована на попередження і зниження ступеня тяжкості ускладнень цитостатичної терапії, корекції обміну фолатів та вітаміну D у підготовці до наступної вагітності. Проте на сьогодні відсутня патогенетично обгрунтована схема прегравідарної підготовки жінок, які отримували медикаментозне лікування ектопічної вагітності цитостатиком до наступної вагітності, що й зумовило доцільність спеціальних досліджень і лягло в основу даної роботи.

Розробка удосконаленого алгоритму ведення прогресуючої позаматкової вагітності, способу медикаментозної терапії та прегравідарної підготовки надасть можливість прийняти оптимальне патогенетично обгрунтоване рішення для збереження репродуктивної функції при позаматковій вагітності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології науково-навчального інституту післядипломної освіти тему «Оптимізація діагностики і профілактики захворювань репродуктивної системи та розробка патогенетично-обґрунтованих методів їх корекції» (№ держреєстрації 0113U001801), де дисертант є співвиконавцем.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування прогресуючої позаматкової вагітності шляхом застосування протекторної терапії супроводу до цитостатика метотрексату та вдосконалення комплексної прегравідарної підготовки, нормалізації фолатного обміну та рівня вітаміну D для збереження репродуктивної функції у жінок фертильного віку з ектопічною вагітністю.

Завдання дослідження.

1. Вивчити в експерименті особливості проявів інтегральних показників ендогенної інтоксикації, стану ред-окс системи, процесів апоптозу та некрозу, біохімічних показників крові, ефективність функціонування факторів імунологічної резистентності, морфофункціональні особливості структурних змін матки та печінки експериментальних тварин при застосуванні різних доз метотрексату.

2. Оцінити в експерименті протекторну дію таргерного використання кальція фолінату при застосуванні різних доз метотрексату.

3. Провести ретроспективний аналіз репродуктивної функції у жінок після лапаротомного, лапароскопічного та медикаментозного лікування ектопічної вагітності, визначити найбільш значимі шанси ризиків розвитку цієї нозології та вивчити динаміку зміни структури лікування позаматкової вагітності.

4. Визначити рівень гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну D лужної фосфатази, АсАТ та АлАТ, загального білірубіну, глюкози, креатиніну у хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю, які отримували лікування різними дозами метотрексату та корекцію цих порушень кальцієм фолінатом.

5. Розробити та апробувати патогенетично обґрунтовану лікувально-реабілітаційну програму прегравідарної підготовки жінок з позаматковою вагітністю та проаналізувати їх репродуктивну функцію у віддаленому періоді у жінок після лапаротомного, лапароскопічного та медикаментозного лікування ектопічної вагітності.

Об'єкт дослідження: репродуктивне здоров'я хворих з позаматковою вагітністю після різних методів лікування, механізми патогенезу токсичного впливу цитостатиків і таргетної терапії кальцію фолінату в експерименті на тваринах.

Предмет дослідження: прохідність маткових труб за допомогою метросальпінгографії після різних видів лікування хворих з ектопічною вагітністю, стан ендогенної інтоксикації, активність оксидного стресу, антиоксидантного захисту, біохімічні та імунологічні відхилення, маркери апоптозу та некрозу в програмі програмованої та індукованої загибелі клітин у хворих після медикаментозного лікування позаматкової вагітності та в умовах експериментальної інтоксикації організму щурів різними дозами метотрексату та захисної дії кальцію фолінату.

Методи дослідження: експериментальні – для моделювання цитотоксичної дії різних доз метотрексату; морфологічні – для вивчення закономірностей структурної організації печінки і матки; біохімічні – для визначення у сироватці крові концентрації аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної та кислої фосфатаз, креатиніну, білірубіну, глюкози, церулоплазмину, еритроцитарного індексу інтоксикації, вмісту середньомолекулярних пептидів та їх фракцій; гомоцистеїну, фолієвої

кислоти, вітаміну D, активності каталази, спероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, концентрації відновленого глутатіону, ТБК-активних продуктів; імунологічні – для визначення у сироватці крові вмісту сироваткових імуноглобулінів А, М, G, концентрації тумор-некротичного фактору – альфа; цитофлуориметричні – для дослідження процесів апоптозу і некрозу; інструментальні: метросальпінгографія, ультразвукова діагностика; клініко-лабораторні, статистичні – для обробки отриманих одержаних результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено аналіз інтегральних показників ендотоксемії, особливостей біохімічних, метаболічних та імунореактивних змін, процесів апоптозу і некрозу нейтрофілів крові в експерименті та клініці в умовах цитотоксичної дії різних доз метотрексату.

Встановлено виражені метаболічні розлади, дисбаланс у функціонуванні ред-окс системи, зміни гуморальної ланки імунітету, що підвищує ризик розвитку суттєвого ураження органів та систем експериментальних тварин при застосуванні метотрексату. При гістологічному вивченні печінки та матки на світлооптичному та електронно-мікроскопічному рівнях вперше показано, що застосування кальцію фолінату в умовах введення цитостатика метотрексату сприяє відновленню морфо-функціональної спроможності тканин.

Визначено особливості клінічного перебігу прогресуючої ектопічної вагітності у жінок, які не реалізували свою репродуктивну функцію, шанси ризику розвитку захворювання, що дозволило формувати групи ризику із врахуванням значимості їх впливу на репродуктивне здоров'я.

Дано оцінку динаміки змін структури оперативного та консервативного лікування позаматкової вагітності. Оцінено результати репродуктивної функції у жінок після консервативного видалення плідного яйця лапароскопічним доступом у пацієнок з діагнозом позаматкової вагітності,

лапаротомного видалення маткової труби порівняно з жінками з позаматковою вагітністю, які отримували метотрексат. Визначено основні ранні та пізні ускладнення, що виникають після застосування метотрексату, розроблено терапію супроводу медикаментозного лікування позаматкової вагітності цитостатиком та удосконалену програму прегравідарної підготовки цих хворих.

На основі проведеного сучасного комплексного дослідження стану репродуктивної системи у хворих із позаматковою вагітністю з вивченням основних патогенетичних ланок за допомогою біохімічних, ультразвукових, цитофлюометричних, радіоімунологічних, морфологічних, інструментальних та статистичних методів дослідження уточнено наукові дані стосовно віддалених результатів відновлення репродуктивної функції залежно від оперативного чи медикаментозного лікування ектопічної вагітності.

Отримано результати порівняльного аналізу проявів клініко-функціональних змін динаміки основних показників репродуктивної системи у жінок із позаматковою вагітністю в анамнезі на різних етапах лікування, що дозволило оцінити ефективність вдосконаленої методики хірургічного та медикаментозного лікування даної патології і вперше представлено патогенетичне обґрунтування і проведено оцінку ефективності застосування комплексної прегравідарної підготовки з використанням високих доз фолієвої кислоти та вітаміну D із врахуванням значимості їх впливу на репродуктивне здоров'я та обмін гомоцистеїну.

Практичне значення отриманих результатів. Визначено значимі шанси ризику розвитку ектопічної вагітності, які запропоновані для прогнозування виникнення позаматкової вагітності та формування груп підвищеного ризику ймовірного розвитку даної патології. Проведені дослідження дозволили удосконалити тактику ведення хворих із позаматковою вагітністю, які не реалізували репродуктивну функцію.

Виявлені в експерименті закономірності відхилень морфологічних, біохімічних, імунологічних показників дозволили обґрунтувати доцільність застосування кальцію фолінату для корекції синдрому хронічної інтоксикації на тлі прийому цитостатичних середників, що дало можливість оптимізації лікування хворих з ектопічною вагітністю шляхом розробки патогенетично обґрунтованої терапії супроводу.

Апробовано і впроваджено оптимізовану лікувально-реабілітаційну програму прегравідарної підготовки у жінок з ектопічною вагітністю, які не реалізували свою репродуктивну функцію, при застосуванні різних доз метотрексату у комплексі з кальцію фолінатом і тривалої прегравідарної підготовки масивними дозами фолієвої кислоти, вітаміну D для нормалізації гомеостазу.

Покращено репродуктивну функцію жінок, які перенесли позаматкову вагітність, за рахунок оптимізації медикаментозного лікування цих хворих та вдосконалення алгоритму їх прегравідарної підготовки.

За матеріалами дисертації одержано патент України на корисну модель № 130539 «Спосіб профілактики ускладнень застосування метотрексату при видаленні плідного яйця у жінок з прогресуючою позаматковою вагітністю».

Результати дослідження впроваджено у лікувальну практику Івано-Франківського обласного перинатального центру (19.04.17); КНП «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради (17.04.2017); КЗ «Сумський обласний клінічний перинатальний центр» Сумської обласної ради (20.04.2017; 22.04.19); Ужгородському міському пологовому будинку (10.04.2018), КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини» (4.01.2019); КНП «Міський пологовий будинок № 1» Харківської міської ради (15.04.2019); КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.І. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (18.10.2019); а також використовуються в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 2 й акушерства та гінекології факультету післядипломної

освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором разом з науковим керівником обрала тему наукового дослідження. Особисто розробила мету, завдання дослідження та дизайн експериментальної частини дисертації. Проведено відбір та формування груп жінок; ретроспективно проаналізовано історії хвороби хворих на позаматкову вагітність, розроблено, обґрунтовано і впроваджено таргетну терапію цитостатиком та комплекс прегравідарної підготовки жінок з ектопічною вагітністю, оцінено віддалені результати різних видів лікування.

Здобувачем особисто виконано експериментальну частину дослідження, проведено статистичний аналіз результатів, розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи. Спільно з працівниками Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (свідectvo про атестацію №053/13) здійснено гістологічні, електронномікроскопічні, цитофлюориметричні, біохімічні та імунологічні дослідження в експерименті.

Автором особисто проведено статистичну обробку матеріалу, аналіз одержаних результатів, сформульовано наукові положення, практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації, підготовлено до публікації наукові праці. Узагальнення одержаних результатів та обґрунтування висновків проведено спільно з науковим керівником. Співавтори наукових праць були консультантами з питань методології.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і висновки дисертаційної роботи оприлюднено на підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки експериментальної та клінічної медицини» (Тернопіль, 2015, 2016, 2018, 2019), Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та

відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2018, 2019), пленумі Асоціації акушер-гінекологів України (Київ, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Яремче, 2018), Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2014, 2015, 2016, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових працях, у тому числі 7 статей у фахових виданнях України (1 – у виданні, що цитується у наукометричній базі Scopus), 3 – в іноземних періодичних виданнях (2 – у наукових виданнях держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, з них 1 – у виданні, що цитується у наукометричній базі Scopus), 3 публікації у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 211 сторінках і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 335 бібліографічних описів, додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями, 24 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 50 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА МЕНЕДЖМЕНТ ЕКТОПІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіологія та патогенез розвитку позаматкової вагітності

Позаматкова вагітність до цього часу залишається серйозним ускладненням першого триместру вагітності, яка загрожує втратою не тільки репродуктивної функції, але й і в окремих випадках і життя молодих жінок. Причину ектопічної нідації іноді вказати неможливо, іноді їх відмічається декілька.

Ектопічна вагітність становить до 5-10 % від у структурі гінекологічних захворювань в стаціонар [164, 172]. Спостерігається невпинне зростання відсотку ектопічної вагітності протягом останніх 20–30 років. За даними деяких авторів співвідношенням між позаматковою і матковою вагітностями становить 100:1 [116, 194, 311].

Позаматкова вагітність – часте та небезпечне захворювання, що супроводжується помилками при ранній діагностиці, пізнім або помилковим діагнозом, проблемами з визначенням тактики, неоправданими ризиками, або перевищенням в оцінці, ускладненнями в лікуванні та повторними позаматковими вагітностями, і головне: веде до втрати здатності вагітніти природнім шляхом, непліддю, і навіть іноді загрози життю хворої [66, 120, 126, 325, 335]. Аномальна локалізація вагітності, за межами матки веде до пошкодження місця імплантації, розриву судин, кровотечі, ургентної ситуації та необхідності швидко надати медичну допомогу [5, 329].

Причинами імплантації заплідненої яйцеклітини в трубці, за овулогенною теорією, є передчасна поява у яйцеклітини здатності до лізису оточуючих тканин [116, 194, 325]. За цією теорією ворсинки хоріона проростають в стінку маткової труди, проростають через м'язовий шар,

розтягують його максимально до розмірів 4-6 тижнів і розривають трубу у місці найбільшого розтягнення [6, 16, 196]. В такому випадку клінічно ми спостерігаємо гостру картину внутрішньої кровотечі.

В окремих випадках плідне яйце відшаровується від ендотеліальної пластинки труби і за рахунок скорочення маткової труби проштовхується через ампулярну частину в черевну порожнину [126]. При такому перебігу інтенсивність кровотечі буває меншою, кров може стікати в Дугласовий простір і створювати жінці відчуття нависання і тиску на пряму кишку [89, 134].

Загальним для всіх теорій виникнення позаматкової вагітності, що пояснюють механізми та причини цієї патології є проблема самого транспортування заплідненої яйцеклітини, при цьому сама яйцеклітина є абсолютно нормальною, час і якість змін, поділу клітин у яйцеклітині відбувається своєчасно, але за рахунок звивистості, подовження маткових труб, появі перешкод у вигляді злукового процесу затримується нормальне пересування плідного яйця по трубі [34, 53, 83, 159].

Найчастіше до ПВ ведуть структурні аномалії маткових труб, запальні захворювання додатків матки в анамнезі, анатомічні зміни в стінках труби, паратубарні злики з сальником, кишківником, яєчником парієтальною очеревиною, які ведуть до пошкодження маткових труб та порушення їх прохідності [223, 328].

Дуже рідко джерелом інфікування придатків матки буває червоподібний відросток або інші відділи кишечника. У таких випадках важко поставити діагноз і часто клініка позаматкової вагітності стерта, проводиться дифдіагности хірургічної та гінекологічної патології. Симптоми подразнення очеревини подібні і тільки визначення позитивного теста на вагітність є тим вирішальним фактором, що дозволяє визначитись з правильним діагнозом у такому важкому діагностичному випадку. З цим пов'язана більша частота правосторонньої трубної вагітності.

Переважна більшість авторів наукових досліджень вважає, що хронічне запалення в матковій трубці є провідним фактором розвитку ектопічної нідації заплідненої яйцеклітини в трубці [179, 204]. Сексуальна розпущеність веде до невинного поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом і є причиною частих антибіотикотерапій, зміни біоценозу, утворенню антибіотикорезистентних штамів, рецидивування захворювання, хронізації інфекцій. Уже не виникло сумнівів положення, що хронічне запалення тягне за собою порушення імунного та гормонального статусу жінки [117, 310]. Запалення веде до звуження простіту труби, зморщування епітеліальної вистілки, порушення трофіки та втрати перестальтики. Іноді під час оперативного лікування зустрічаються дуплікатури труби зростання її стінки з кишкою чи очервиною дугласа. Гонорейна інфекцію відіграє в цьому склеюванні не останню роль. Утворення сактосальпінксів або неповних оклюзій може бути спричинене хламідійною інфекцією та резистентністю флори до антибіотиків [7, 18, 190].

На думку інших авторів, запальний процес у матковій трубці, незалежно від збудника, може бути причиною позаматкової вагітності [117, 164, 212].

Але, як зазначають деякі дослідники, майже у половині заключень гістологів відсутній опис перенесеного запалення у матковій трубці. Це заперечує причинно-наслідковий фактор запалення та позаматкової вагітності [62, 63].

Поява внутріматкових контрацептивів також внесла свій вклад в зростання кількості ектопічних вагітностей. Через вусики спіралей відбувається проникнення інфекційного агента з нижніх відділів статевих органів до матки та маткові труби. Інфекція персистує протягом 3, іноді 5 та більше років, що веде до хронізації процесу як в матці так і в трубах [1, 4, 13, 69, 78].

З іншого боку оперативні втручання в області малого тазу та черевної порожнини складають ще одну велику групу пацієнтів з можливістю розвитку ектопічної вагітності [58, 256]. Трубно-перитонеальний фактор складає левову частку у відсоток причин подальшого непліддя та появи ектопічної нідації яйцеклітини [1, 69, 256].

Не можна випустити і штучне переривання вагітності як причина розвитку хронічного ендометриту чи аднекситу. Особливо небезпечним є переривання першої вагітності та утворення усіх умов для подальшої аномальної імплантації наступної вагітності у трубі [1, 257, 261, 325, 334].

Не викликає сумнівів той факт, що інструментальна ревізія стінок матки веде до інфікування базальної пластинки ендометрію, часто появи хронічного ендометриту та сальпінгіту [143, 307, 318].

Деякі автори вказують на причину розвитку ПВ при ендометріозі труб і це логічно, адже саме при ендометріозі злуковий процес у малому тазу набуває масивного поширення, але гістологічні заключення у більшості заперечують наявність ендометріюїдних включень в маткових трубах при ПВ [204, 271, 311, 325], що ставить під сумнів причинно-наслідковий характер таких припущень.

Щодо пухлин органів малого тазу, то тут думки багатьох вчених зходяться на тому, що будь-які пухлиняєчників, матки, параоваріальні кісти змінюють нормальну архітектоніку органів малого тазу, розривають і зміщують звязки і тим самим впливають на розміри та функціональну здатність труб до перистальтики, що веде до аномальної імплантації плідного яйця [81, 96, 99, 113, 286, 307].

Цікавою є теорія гормональних розладів як причини виникнення ПВ. Оскільки секреторна функція внутрішньої вистілки труби обумовлена гормональним насиченням організму жінки естрогенами та прогестерономі її співвідношенням у різні фази циклу, а стрероїдні гормони сприяють міоелектричній активності маткових труб, то порушення цього

гормонального гомеостазу веде до зростання кількості ектопічної аномальної нідації [1, 100, 257]. Ряд авторів свідчить, що фібрії теж мають як естрогенові так і прогестеронові рецептори, які природньо реагують на овуляторні зміни насичення стероїдними гормонами як в нормі так і при патології чи прийомі контрацептивів [177, 256].

Як стверджують деякі автори [120, 164, 196, 258], серед ризиків виникнення позаматкової вагітності суттєву роль відіграють зміни гіпофізарно-яєчникових відношень, порушення циклічної секреції гіпофізарних гормонів, естрогенів, прогестерона, що мають вплив на перистальтику труби. Отже, дисфункція яєчників і інших ендокринних органів мають значний вплив на перистальтику маткової труби за рахунок прямої гальмуючої ролі прогестерону на скорочення міоцитів [263, 325].

Ряд авторів вважають, що недорозвинення статевого апарату (інфантилізм) також може бути причиною розвитку позаматкової вагітності, що пов'язано з подовженням, звивистістю та втратою здатності до перистальтики маткових труб, порушенням гормональної активності яєчників [231, 236, 325].

В літературі є згадки, що іноді причиною ектопічної вагітності може бути тривала лактація, яка супроводжується вираженою інволюцією геніталій та порушенням функції яєчників, або так званий синдром галактореї-аменореї у жінок з ендокринним непліддям [176, 232].

Серед рідких причин розвитку ПВ деякі вчені виділяють вірусне пошкодження епітелію труб, ендотеліальні пошкодження, гіпергомоцистеїнемія та інші [68, 74, 233, 317].

Тому проведення ретроспективного аналізу шансів ризиків виникнення ПВ у нашому дослідженні на великій когорті хворих виявилось для нас цікавим та актуальним.

1.2 Діагностика позаматкової вагітності

Враховуючи розвиток сучасних технологій та доступність УЗД діагностики, лапароскопії можливо класифікувати різні форми позаматкової вагітності. Так за перебігом ПВ поділяється на прогресуючу, перервану та завмерлу [13, 116, 194].

Прогресуюча ектопічна вагітність характеризується наявністю ознак позаматкової вагітності та відсутністю ознак черевної кровотечі. Тривалість прогресування позаматкової вагітності залежить від локалізації прикріплення. Так при прикріпленні в істмічному відділі труби і матковому розі прогресування вагітності можливе лише 2-3 тижні, в більшості випадків прикріплення плідного яйця відбувається в порожнині маткової труби дозволяє прогресування вагітності максимально до 8-9 тижнів, що супроводжується розривом труби з масивною кровотечею або трубним абортom. При тривалому прогресуванні позаматкової вагітності при УЗД-дослідженні ряд авторів відзначають наявність серцебиття плоду в матковій трубці [292, 284].

Ампулярна трубна вагітність становить 80% випадків трубної вагітності [274, 306]. В істмічній частині труби вагітність настає у кожної десятої хворої серед усіх випадків трубної вагітності [1, 13, 304]. Як правило, вона закінчується розривом маткової труби і є найважчою у перебігу та лікуванні [234, 335]. Переривання інтерстиціальної трубної вагітності супроводжується масивною кровотечею, яке може швидко привести до загибелі жінки [147, 177]. При локалізації в інтерстиціальному відділі маткової труби та матковому розі переривання відбувається значно раніше в терміні 2-3 тижні. Клінічна картина відповідає гострій внутрішньочеревній кровотечі [134, 212, 311]. Трубна вагітність у фімбріальному відділі становить приблизно 5 % випадків трубної вагітності [42].

Перервана позаматкова вагітність по типу трубного аборту характеризується незначною кровотечею з маткової труби та спастичними болями в низу живота. При трубному аборті можливе вторинне прикріплення плідного яйця в черевній порожнині [24, 34, 53, 83, 159, 160].

В залежності від локалізації ПВ можна розділити на трубна вагітність (понад 95% випадків ектопічної вагітності), яєчникова (0,5 %), черевна – 1:15000, шийкова – в 0,3-0,4 %, внутрішньозв'язкова (в широкій зв'язці матки) – дуже рідко, у рудиментарному розі матки – також дуже рідко [9, 43, 112, 133, 252]. Поєднання маткової і позаматкової вагітностей є дуже рідкісним варіантом [19, 21 56, 91].

Щодо трубної вагітності, то найчастіше вона локалізується у ділянці ампули маткової труби (55 % випадків); в 25 % – в ділянці перешийка (істмічний відділ), в інтерстиціальному (інтрамуральному) відділі – в 17 % випадків. Дуже рідко діагностується двобічна ектопічна вагітність [22, 26, 98].

Черевна вагітність зустрічається дещо частіше, ніж яєчникова, але також є великою рідкістю [24, 34, 53, 83, 158, 159, 160,]. Первинна черевна вагітність утворюється, мабуть, тоді, коли яйцеклітина не захоплюється матковими трубами і залишається в черевній порожнині. Вона може бути запліднена сперматозоїдами, які проникли через трубу, імпантуватися на поверхнях внутрішніх органів або брижі [204, 235].

Мабуть, черевна вагітність не завжди виникає таким чином. Іноді вона може бути вторинною як наслідок трубної вагітності, коли хоріон проростає стінку труби і потім знову імпантується в якій-небудь частині черевної порожнини [120, 164, 196].

В сучасних умовах, коли хірургічне розтин черевної порожнини супроводжується мінімальним ризиком, а нездатність поставити ранній діагноз і здійснити термінове оперативне втручання розглядаються як

непростиме явище, стає все менш імовірним побачити який-небудь випадок розвилася черевної вагітності [34, 103, 199].

Шийкова вагітність розвивається при імплантації заплідненої яйцеклітини в каналі шийки матки. Плідне яйце проникає в слизову каналу шийки матки, а іноді і в підлягаючу сполучну тканину [9, 43, 46, 54, 64, 70, 71, 72, 82, 87]. Першим проявом шийкової вагітності нерідко служить кровотеча. Наявність добре розвиненої мережі кровоносних судин або варикозних вузлів в області шийки матки сприяє розвитку раптового кровотечі, геморагічного шоку та ДВЗ-синдрому, загрозливих для життя [121, 122, 123].

При шийковій вагітності гінекологічне дослідження дозволяє визначити наявність бочкоподібної деформації і ціанозу шийки матки, ексцентрично зміщення зовнішнього зіву, плодового яйця, пов'язаного зі стінками шийкового каналу. Величина шийка матки перевершує розміри її тіла. При спроби відділення плодового яйця інструментом або пальцем відзначається посилення кровотечі [9, 87,301].

Розпізнавання вагітності шийково-перешийковій локалізації скрутно через відсутність явної клініки і типових даних вагінального огляду. Запідозрити даний варіант дистальної ектопічної вагітності дозволяють періодично відновляються кровотечі, Які по мірі збільшення терміну гестації стають рясніше; відсутність болю і ознак вигнання плодового яйця [128, 156, 301].

Ультразвуковими критеріями шийковій вагітності служать гіперехогенності ендометрію, інтактне тіло матки, розширення цервікального каналу, що містить плодове яйце, наявність плацентарної тканини в цервікальному каналі [14, 49, 65]. Можлива також вагітність в брижі матки [183, 200, 201, 283,].

Діагностика позаматкової вагітності досить важка. Це пов'язано з різноманітністю клінічних проявів – від незначного болю внизу живота з

невеликими кров'яними виділеннями із статевих шляхів до геморагічного шоку [171, 183]. У зв'язку з цим у всіх жінок дітородного віку при болі внизу живота в першу чергу виключають позаматкову вагітність. При підозрі на позаматкову вагітність показано невідкладне обстеження та перебування жінки в гінекологічному стаціонарі [81, 96, 107].

При перериванні позаматкової вагітності показано екстрене хірургічне втручання. Якщо операція проведена до розвитку шоку, летальний результат малоймовірний. При відстроченому хірургічному втручанні летальність складає 16-30 % стверджують ряд авторів [113, 162, 216, 276]. Рання діагностика позаматкової вагітності (до розриву маткової труби) дозволяє зберегти фертильність. Тому дана тема є дуже актуальною [178, 256, 263].

Стерта клініка не дозволяє розрізнити прогресуючу позаматкову вагітність і маткову вагітність. Саме тому, правильний діагноз встановлюється рідко [134, 172, 194]. Проте відсутність затримки менструації не виключає діагнозу ПВ [326, 335].

На ранніх термінах можливо визначення ХГ у сечі (якісний тест) та крові (кількісне визначення). Хоріонічний гонадотропін виділяється з сечею вже на 8-й день після запліднення [278, 282]. При ектопічній вагітності, навіть при її прогресуванні, продукція ХГ знижена порівняно з такою при маткової вагітності [317, 322].

Більш чутливі методи радіоімунному діагностики ХГ (особливо В-одиниці ХГ) в сироватці крові, які дозволяють виявити його в кількості 1 мМО/мл (при імунологічних пробах – 1 МО/мл) [330]. Якщо при фізіологічній вагітності малого терміну концентрація ХГ в крові збільшується кожні 2 дні в 2 рази, то при позаматкової вагітності – лише незначно за той же період [119, 148, 330, 334]. Лише у закладах, де є можливість кількісного визначення β -ХГ можливе проведення позаматкової вагітності консервативним методом [131, 148, 206, 242].

В даний час трансвагінальне ультразвукове дослідження є першим і обов'язковим етапом у комплексі додаткових діагностичних заходів при підозрі на ектопічна вагітність [65, 90, 106]. При ультразвуковому дослідженні, яке проводять у разі виникнення підозри на позаматкову вагітність, в першу чергу виключають маткову вагітність (прогресуючу або порушену) [154, 266]. Оскільки маткова вагітність дуже рідко поєднується з позаматковою (1 випадок на 10 000-30 000 вагітностей), виявлення плодового яйця в матці виключає позаматкову вагітність [165, 168, 316].

УЗД ознаки позаматкової вагітності включають: наявність плідного яйця поза порожниною матки, відсутність плідного яйця в порожнині матки, наявність неоднорідного утворення в ділянці маткових труб [5, 49, 106, 154].

Патогномонічними ультразвуковими критеріями прогресуючої позаматкової вагітності є збільшення матки в відсутність органічних змін міометрія або маткової вагітності; потовщення серединного М-ехо (в результаті впливу трофобластичного гормону на ендометрій); виявлення в проекції придатків матки (ізольовано від яєчників) утвору з негомogeneous ехоструктурою [48, 89, 196].

Найбільш достовірним акустичним критерієм позаматкової вагітності є виявлення плідного яйця з живим ембріоном поза порожниною матки, тобто прогресуюча ектопічна вагітність [168, 266].

З одного боку ультразвукове дослідження є дуже специфічним і точним методом постановки правильного діагнозу при ектопічній нідації плідного яйця, тоді як з другого боку – проведення рутинного раннього скринінгового узд не оправдано ніз економічно, ні фізіологічно. Тому визначення шансів ризику цієї патології для формування груп хворих для виконання УЗД в ранні терміни вагітності є однією з цілей наукового дослідження. Покращить якість постановки діагнозу і використання вагінальних датчиків, які майже у два рази збільшують точність постановки діагнозу у терміні вагітності до 4-х тижнів [14, 65, 89, 106, 154, 316].

Іншою підставою застосування трансвагінальної ехографії для точного встановлення діагнозу на якомога більш ранніх термінах є широке застосування консервативних методів лікування даної патології [89, 168, 266]. Додаткове включення в протокол дослідження доплерометрії також сприяє підвищенню чутливості методу в діагностиці цього захворювання [316]. Тканина трофобласта формує усередині труби структуру у вигляді «судинного кільця». Динамічне спостереження за особливостями васкуляризації хоріона плідного яйця, локалізованого в трубі за допомогою кольорової доплерографії, яка дозволяє реєструвати характерні ознаки зміни кровотоку при консервативному лікуванні [14, 165].

Ряд авторів пропонують досліджувати вміст прогестерону. Візіологічний перебіг вагітності забезпечується рівнем прогестерону вище 25 нг/мл, тоді як при ектопічній вагітності до 4-х тижнів він не досягає рівня 5 нг/мл [120, 179].

Деякі автори стверджують, що проведення діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки та отримання в результаті вишкрібу децидуальної тканини та відсутності плідного яйця може вказувати на ПВ [149, 174, 186]. Проте згідно протоколу дана маніпуляція повинна проводитися при відсутності умов для проведення УЗД та письмової згоди пацієнтки [65, 105, 172].

Відходить у минуле потреба проводити пункцію черевної порожнини через заднє склепіння. Однак вона може проводитися для діагностики трубного абортів зазначають автори. Наявність у пунктаті рідкої крові є однією із ознак ПВ, але не абсолютною [81, 107]. Проте за наявності ознак внутрішньочеревної кровотечі дана маніпуляція призведе до затримки часу початку оперативного лікування [192, 193, 243].

Лапароскопія – один із методів візуального встановлення діагнозу ПВ [107, 113, 150, 162]. При даному обстеженні можливо побачити багряно-синю маткову трубу з ретортоподібним розширенням, розрив та кровотечу з

маткової труби, кровотечу з ампулярного отвору, наявність згустків та крові у рідкому стані в задньому склепінні і черевній порожнині, а також візуалізація плідного яйця в черевній порожнині [169, 207, 215].

Прогресуюча позаматкова вагітність діагностується на ранніх термінах і супроводжується такими ж змінами, як і при матковій вагітності: затримкою менструації, суб'єктивними відчуттями [90, 117, 172]. Запідозрити позаматкову вагітність можливо за наявності затримки менструації, позитивного якісного тесту на вагітність та відсутності плодового яйця в порожнині матки. Хвора може скаржитися на мажучі, кров'яні виділення зі статевих шляхів після затримки менструації [243, 246, 251].

Клінічна картина при розриві маткової труби супроводжується гострим болем в нижніх відділах дивота, який іноді віддає у промежину чи пряму кишку [99, 105, 172]. Основною скаргою є затримка місячних, що є головним діагностичним критерієм постановки діагнозу, окрім кровотечі та болей внизу живота. Біль спостерігається в 95 % випадків порушеної ектопічної вагітності і є основним симптомом захворювання [311, 325, 335].

Одним із самих грізних ускладнень позаматкової вагітності є геморагічний шок, ступінь якого залежить від діаметру судини, що постачає місце патологічної імплантації. Хвора відчуває раптову кинжальну біль з втратою свідомості і паданням артеріального тиску. Найчастіше такий стан розвивається при локалізації плідного яйця в матковому році чи істмічному відділі маткової труби [24, 34, 53, 83]. Більш стертою та невиразною буває клініка при перериванні ектопічної вагітності по типу трубного аборту, коли відсутні ознаки геморагічного шоку та внутрішньої кровотечі [105, 162, 269, 276].

Діагностика рідкісних форм позаматкової вагітності викликає ще більше проблем. При яєчниковій локалізації плідного яйця всі суміжні утвори (маткова труба, звязки, ендометрій) не змінюються [121, 123, 301]. Черевну вагітність можна запідозрити, якщо в ранні терміни жінку турбували

більш внизу живота і кров'янисті виділення з статевих шляхів. Так, при трансвагінальному скануванні можна виявляти плодове яйце, локалізоване в порожнині матки, в середньому на один тиждень раніше, ніж при трансабдомінальному огляді [154, 168, 195, 277]. Крім того, об'ємні утвори в області придатків, що формуються при ектопічній вагітності, виявляються при трансвагінальній ехографії більш часто [327, 335]. Крововилив у жовте тіло або апоплексія яєчників зазвичай не викликає дуже сильних болів і шоку, типових для ектопічної вагітності. Крім того, маткової кровотечі звичайно немає. Апоплексія яєчника може виникнути і в момент овуляції. Тест на вагітність у таких випадках негативний [133, 149, 189, 243].

Застосування описаних методів обстеження в поєднанні з лабораторними тестами дозволило досягти дуже високої точності діагностики (понад 90%) відносно встановлення наявності або виключення діагнозу позаматкової вагітності. Від правильного і своєчасного встановлення діагнозу залежать репродуктивні наслідки такого грізного захворювання як позаматкова вагітність [10, 37, 44, 180, 239, 319]. Вибір лікування також залежить від своєчасності діагностики, чим точніше і на меншому терміні виставлено діагноз, тим ширший діапазон можливостей у лікаря надати перевагу органозберігаючим методикам лікування.

1.3 Переваги сучасних методів лікування позаматкової вагітності

На даний час лікування ПВ є досить різноманітним: від консервативних методик, органозберігаючих операцій до оперативних втручань з видаленням ураженого органу. Тому вибір тактики лікування залежить від клінічної ситуації. Проте більшість авторів зазначають, що підозра на позаматкову вагітність є показом до госпіталізації в гінекологічний стаціонар [116].

Оперативне лікування залишається на нині традиційним методом лікування ПВ, причому навіть і для прогресуючої позаматкової вагітності [238]. Доступ може бути як лапаротомним, так і лапароскопічним. Все залежить від оснащення лапароскопічною технікою стаціонару та наявності персоналу, що володіє даною методикою втручання [81, 96].

Переважає більшість авторів переконана в тому, що при розриві маткової труби та геморагічному шоці показана негайна лапаротомія з видаленням маткової труби [99, 105]. Доступ залежить від можливостей та вмінь хірургів. Це може бути як нижньосередина лапаротомія, розріз по Пфаненштілью чи лапароскопічний доступ. Іноді хірурги оправдують лапаротомний доступ тим, що він дозволяє при виникненні технічних проблем розширити доступ вище пупка [107, 113, 129, 270]. Але, які ж тяжкі ускладнення в виді зрощень, злук і втрати репродуктивної здатності супроводжують ці процеси, не вважаючи на косметичний дефект, що залишається на все життя молодій жінці [150, 162]. Оправдує такий підхід лише важкий стан жінки, що потребує паралельно реанімаційні заходи [163, 169, 207]. Дослідники стверджують, що при повторних оперативних втручаннях, ожирінні, при важкому стані хворої, краще проводити лапаротомію [211, 215].

Однак в умовах сучасних клінік можливе проведення повного об'єму оперативних втручань за допомогою лапароскопічної техніки. Косметичний ефект завжди називають головною перевагою цього доступу, але це лише верхівка айсберга. Набагато більше важить такий самий косметичний ефект в черевній порожнині, який проявляється у відсутності травм киківника, парієтальної очеревини, що профілактує злуковий процес. Скорочується тривалість перебування хворих в стаціонарі, швидше відновлюється працездатність [276]. Деякі автори вважають такий доступ неприпустимим при черевних кровотечах та геморагічному шоці [216], тоді як інші

стверджують, що лапароскопічна техніка зупинки кровотечі призводить до скорочення тривалості операції, а отже об'єму крововтрати [307].

Проте згідно з протоколом у разі порушеної позаматкової вагітності об'єм невідкладної допомоги визначається загальним станом хворої та величиною крововтрати [66]. Інфузійна терапія (об'єм, швидкість введення розчинів) залежить від стадії геморагічного шоку. Тому починають замісну терапію з розчинів колоїдів та кристалоїдів і, при необхідності, продовжують плазмою і еритроцитарною масою [217, 221, 320, 321].

Ряд авторів рекомендують висічення інтерстиціального відділу труби як профілактику повторної імплантації плодового яйця в цій ділянці [321].

Зростання відсотку оперативного родорозрішення набуло закономірної тенденції у всьому світі. Негативним моментом цього є поява такого ускладнення як ектопічне розміщення вагітності в рубці після кесарського розтину. Ця неправильна імплантація має тривалу дуже стерту клініку і проявляється появою різкої масивної кровотечі, з порушенням цілістності матки та небагоприємним прогнозом. Особливо складним для хірурга є локалізація ектопічної вагітності в матковому розі та інтерстиціальному відділі маткової труби [42, 55, 157, 177, 263].

Зусилля багатьох авторів спрямовані на визначення тактики ведення ранніх термінів з не встановленою локалізацією вагітності. [149, 174, 195, 243, 246, 251, 252, 260]. Ці автори звертають увагу на те, що є необхідність утриматися від введення цитостатиків з метою повторного визначення рівня хоріонічного гонадотропіну та ультразвукового дослідження, особливо у жінок, які не виконали своєї репродуктивної функції [133, 186, 193, 327]. Автори наполягають, що кожна 5 вагітність при незрозумілій локалізації плідного яйця є заметною матковою вагітністю або вагітністю патологічним плідним яйцем [189, 199, 250, 259, 277, 303].

Окремою локалізацією ектопічної вагітності є локалізація в рубці після попереднього кесарського розтину [112, 125, 138, 144, 205, 280, 305, 329].

Така локалізація погано діагностується за допомогою УЗД дослідження і не рідко є випадковою діагностичною знахідкою [118, 128, 137, 140, 166, 208, 209, 290, 295, 328]. Небезпечним наслідком такої локалізації є проростання хоріону в передній дуглас та стінку сечового міхура [129, 130, 136, 197, 222, 228, 294]. Деякі автори рекомендують комбінувати оперативне лікування при локалізації вагітності в рубці з застосуванням метотрексату у мультидозах [114, 139, 141, 143, 218, 248, 249].

Локалізація вагітності в рубці після кесарського розтину супроводжується появою великої кількості друкованих досліджень, які свідчать, що ця локалізація дуже складна і може раптово спровокувати важкий геморагічний шок [117, 120, 134, 225, 299, 335].

У зв'язку появою новітніх ультразвукових апаратів з високою розрішальною здатністю позаматкова вагітність все частіше діагностується на етапі прогресуючої, що дозволяє у переважній більшості провести органозберігаючі втручання і тим самим зберегти здатність до запліднення таких хворих [126]. Тубектомію на сьогодні проводять лише у хворих, що вже виконали свою репродуктивну функцію, в інших випадках проводять пластику труби [221]. Розріз труби проводиться після попередньої коагуляції місця розрізу і плідне яйце вилущується щипцями або відсмоктується вакуумом, розріз, як правило, не зашивається. Ця операція може мати ускладнення з розвитком персистенції трофобласту в місці імплантації [169, 211, 321]. Найбільш ефективним є введення метотрексату одноразово після операції внутрімязево [66, 179, 326].

Застосування метотрексату для лікування позаматкової вагітності принципіально змінили підходи та наслідки терапії [2, 16, 38, 66, 182].

Широко дискутувалося різні препарати з цитостатичним ефектом: метотрексат, простагландини та ін. [145, 255, 313]. Також був запропонований препарат мифепристон, як антигестаген. Однак при позаматковій вагітності мифепристон малоефективний. Ймовірно, це

пов'язано з низьким рівнем прогестерону при позаматковій вагітності. Метотрексат виявився найефективнішим [6, 18, 103, 184, 224]. Під дією метотрексату відбувається апоптоз трофобласта, некроз та лізис відмерлих клітин [219, 227, 229]. Маткова труба при цьому не пошкоджується тому, що швидкість проліферації трофобласту переважає швидкості мітозів у тканині труби. За рахунок цього зберігається прохідність труби. У більшості випадків лікування проходить успішно. Однак, деякі автори вважають, що мультидоза метотрексату мають право на використання [127, 142, 188, 210]. Це приводить до зростання кількості ускладнень від цитостатичної терапії, але дозволяють уникнути оперативного лікування [62, 63, 289, 314, 315]. Деякі автори обговорюють активацію процесів апоптозу як реакцію на токсичну дію різних патогенів [27, 94, 309], не виключенням є і цитостатик метотрексат, який за рахунок активації процесів вільнорадикального окислення та пошкодження клітинних мембран трофобласту руйнує ектопічно розміщене плідне яйце [32].

Викликало значну дискусію серед науковців шлях введення метотрексату та його доза. Деякі автори пропонують вводити метотрексат інтраамніально (під контролем трансвагінальної ехографії або при лапароскопії) або всередину плідного яйця, або внутрішньом'язово в дозі 50 мг через день 3-4 рази [7, 8, 38, 59, 145].

Проте згідно з наказом № 676 МОЗ України від 31.12.2004 [66] жінкам з прогресуючою позаматковою вагітністю повинно бути введено метотрексат в дозі 100 мг одноразово. За протоколом критерієм ефективності лікування є падіння на 4 та 7 день після введення цитостатика рівня р-ХГ в крові на 15 % або принаймі на 15 мМЕ/мл [119, 131, 148, 191, 206], якщо це не відбувається потрібно проводити повторне введення метотрексату в тій же ж дозі [244, 254, 268].

При локалізації плодового яйця в яєчнику та при ураженні всієї тканини яєчника доводиться видаляти його повністю разом з матковою трубою [24, 34, 53].

. Вагітність в рудиментарному розі матки виявляють у вигляді утворення, пов'язаного з тілом матки тонкою ніжкою на рівні внутрішнього зива. Операція полягає у видаленні рудиментарного рога разом з матковою трубою на цій же стороні. Круглу зв'язку матки, відсічену від рудиментарного рога, пришивають до дна основного тіла матки [83, 158, 159].

При міжзв'язковому розташуванні плідного яйця доводиться видаляти його разом з матковою трубою, при цьому анатомічні співвідношення різко порушені. Після видалення плодового яйця з ложа в клітковині параметрію може виникнути сильна паренхіматозна кровотеча, яку іноді важко зупинити [225, 226, 286]. Слід пам'ятати про анатомічної близькості сечоводу і можливості його ушкодження. Після видалення труби і плідного яйця зшивають листки широкої зв'язки матки [203, 324].

При черевній вагітності виконання оперативного втручання пов'язане зі значними труднощами. Техніка операції зазвичай залежить від місця прикріплення плаценти. Втручання полягає у видаленні плідного яйця та проведенні гемостазу, яке нерідко утруднено, особливо якщо плацента прикріплена до кишки або її брижі [160]. Ця операція надзвичайно складна при пізніх термінах вагітності [24, 34]. Хірург повинен бути готовий до втручання на сусідніх органах і залучати міждисциплінарні операційні бригади [83, 159]. У черевній порожнині утворюються щільні зрощення між органами, розвивається обширна судинна мережа. Операція нерідко супроводжується масивною кровотечею [53].

Згідно протоколу лікування при органозберігаючих операціях в першу добу після оперативного втручання повинно бути проведено профілактику

трофобластичних ускладнень 100 мг метотрексату внутрішньом'язево [23, 66, 102, 185, 187, 214].

Раніше лікування шийкової вагітності вважалось лише в екстирпації матки, бо інтенсивне кровопостачання викликає сильну кровотечу при спробі інструментального видалення плодівмістилиця, при наявності кровотечі є абсолютні показання до екстирпації матки [9, 43, 71, 72]. Тепер при ранній діагностиці прогресуючої шийкової вагітності з'явилися спроби лікування її метотрексатом [135, 137]. Одним із варіантів пропонують вводити у плодове яйце метотрексат і контролювати рівень хоріонічного гонадотропіну в крові [278, 308]. Деякі автори рекомендують емболізацію маткових артерій проводити в комбінації з метотрексатом як підготовку до видалення ектопічної шийкової вагітності [46]. Це дозволяє попередити масивну профузну крововтрату [82, 87]. Шийкова вагітність залишається і на сьогодні найбільш частою причиною материнської смертності при ектопічній вагітності [54, 64, 70, 121, 122, 123, 155, 156, 170, 175, 298, 301].

Враховуючи те, що метотрексат діє як антагоніст фолієвої кислоти, природнім є суттєве зниження її рівня у жінок, які планують вагітність після застосування цитостатика [77, 80, 86, 93, 97, 101, 104, 132,]. Фолієва кислота – природній компонент харчових продуктів, особливо зелених листових овочів. Цей вітамін необхідний для синтезу ДНК та інших ключових реакцій нормального метаболізму. 5-метилтетрагідрофолат (метафолін, левомефолієва кислота, метилфолат, деплін) є біологічно активною формою фолієвої кислоти [31].

Створення дефіциту фолієвої кислоти в період органогенезу в експериментальних тварин призводило до розвитку різних вроджених вад. У щурів це були вади розвитку серця, нирок, скелету [33].

Дефіцит фолатів асоціюється з дефектами нервової трубки. Захисна роль фолієвої кислоти важлива при наявності у матері та плода певних генетичних варіантів порушення обміну фолієвої кислоти та споріднених

сполук. Деякі автори виявили генетичні мутації ферментів фолатного обміну та зростання частоти таких мутацій в родинах, де народжувались діти з розщілинами хребта [45].

На сьогодні стало багато відомо про роль ФК в антиканцерогенезі. ФК задіяна в багатьох біохімічних шляхах: метилуванні гомоцистеїну й інших речовин, синтезі нуклеотидів; впливає на процес метилування ДНК, з яким пов'язана стійкість генетичного апарату клітини (перша лінія захисту від мутагенного канцерогенного впливу) [333].

Доведеним фактом запуску канцерогенезу визнано гомоцистеїн, рівень якого різко зростає при дефіциті фолатів: його надлишок діагностують у пацієнток із раком молочної залози, шийки матки та яєчників, меланомами, колоректальним раком, пухлинами голови та шиї. Підвищення споживання ФК в дозі ≥ 360 мкг/доба корелює зі зниженням ризику раку молочної залози, особливо в пременопаузі [31].

У свою чергу гіпергомоцистеїнемія як наслідок дефіциту фолієвої кислоти викликає оксидативний стрес у тканинах матково-плацентарного комплексу, що призводить до дефектів імплантації зародка, а в майбутньому – до безпліддя, спорадично-го викидня або звичного невиношування [33]. Вагітність вимагає зростання споживання фолієвої кислоти, особливо при багатоплідній вагітності та при преєклампсії, на фоні екстрагенітальних захворювань. Дефіцит фолієвої кислоти викликає порушення в трофобласті, що й визначає подальший несприятливий її перебіг вагітності [45]. Периконцепційна профілактика за допомогою фолієвої кислоти знижує ризик вад розвитку на 50–70 % та здатна попередити до 50 % вроджених аномалій серця, черепно-лицьової ділянки, сечовидільної системи [31].

Рекомендації ВООЗ (2017) наполягають на щоденному обов'язковому прийомі вагітними препаратів заліза в дозі 30–60 мг та 400 мкг фолієвої кислоти, що дозволяє знизити частоту післяпологового сепсису, передчасних пологів та народження дітей з малою масою тіла. Для покращення

материнських та перинатальних результатів рекомендується приймати препарати заліза 120 мг 1 раз на тиждень та ФК 2800 мкг 1 раз на тиждень [15, 88]. Відповідно до наказу МОЗ України No 417 (2011 р.) регламентує обов'язкове призначення всім вагітним до 12 тижнів 400 мкг ФК на добу, а за наявності репродуктивних втрат в анамнезі – 800 мкг [60]. Аналогічні рекомендації існують і в інших країнах, призначення статевому партнеру фолієвої кислоти знижують частку патологічних сперматозоїдів [33].

Тому основною причиною накопичення гомоцистеїну і підвищення його рівня в крові є дефіцит фолатів і вітамінів групи В. Весь гомоцистеїн утворюється в клітинах організму, з їжею ми його не отримуємо. У нормі утворений гомоцистеїн швидко перетворюється в інші, нешкідливі, речовини – для цих перетворень необхідні вітаміни В6, В12 та фолієва кислота [33].

Гомоцистеїн – це амінокислота, але до складу білків, як інші амінокислоти, він не входить. У підвищених концентраціях гомоцистеїн надає цілий спектр несприятливих ефектів. Він безпосередньо пошкоджує внутрішню вистилку кровоносних судин, викликаючи активацію системи згортання крові і приводячи до артеріальних і венозних тромбозів. Пацієнткам з підвищеним гомоцистеїну, як правило, потрібна вища, індивідуально підібрана дозування фолатів [45].

Гомоцистеїн в високих концентраціях діє токсично на клітини трофобласта, з якого в подальшому формується плацента, викликаючи їх загибель і зниження вироблення ХГЧ – гормону вагітності [213, 220, 242]. Це призводить до переривання вагітності, порушень розвитку плаценти, плацентарної недостатності, затримки росту плода, прееклампсії, відшарування плаценти, гіпертензії вагітних і ураження нирок [68, 295, 296, 297, 323, 312].

Нормальні значення гомоцистеїну – для жінок менше 12, для чоловіків менш 15 мкмоль/л. Однак в клінічній практиці, особливо в акушерстві, прийняті свої нормальні, безпечні значення гомоцистеїну. Для вагітних і

плануючих вагітність – менше 8 мкмоль/л. Особливо важливо, щоб гомоцистеїн знаходився в цільовому діапазоні в період зачаття і в 1 триместрі, коли його висока концентрація особливо несприятливо позначається на процесах імплантації та плацентації [33, 38, 68, 74].

Всім іншим пацієнтам умовно рекомендується підтримувати свій гомоцистеїн на рівні менше 10 мкмоль/л. Підвищення від 10 до 20 вважається легким, від 20 до 29 – помірним, від 30 і вище – важким [15, 31].

Діагностика та лікування підвищеного гомоцистеїну повинні проводитися до зачаття. Адже при лікуванні протягом перших місяців вагітності можна не встигнути запобігти несприятливий результат [15, 31, 88].

Ще одним важливим фактором здорової вагітності є наявність цільового рівня вітаміну D (в нормі рівень 25(OH)D має бути більше 30 нг/мл) [12]. Тривалий дефіцит вітаміну D у вагітної приводить до порушення обміну кальцію, фосфору, підвищення рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ) в крові, мобілізації кальцію із скелету та втрати фосфору нирками не тільки у плода, але й у плода. Тому недостатній рівень перед вагітністю приводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини нирками. Вагітним та годуючим жінкам для підтримки рівня в крові 25(OH)D вище 30 нг/мл може бути призначений вітамін D у дозі 1500-2000 (4000) МО на добу [75, 332].

D-гіповітамінозний стан часто виявляється у вагітних та немовлят [75, 85].

Опубліковано дослідження, які визначили, що один із активних метаболітів вітаміну D резує проліферативні процеси, диференціацію клітин, синтез ліпідів, гормонів, білків, забезпечують захисну роль в репродуктивній функції [20, 30, 85, 262]. Наявність вітаміну D-гідроксилазних ензимів в яєчниках, особливо в гранульозних клітинах, гіпофізі, молочній

залозі, а також в ендометрії та плаценті, що визначає роль цього вітаміну в обміні гормонів [253, 265].

Деякі автори вивчали вплив вітаміну D на лабораторних тваринах. У щурів самок гіпотіреоз викликає гіпогонадотропний гіпогонадизм, гіпоплазію матки, порушення фолікулогенезу та зиження фертильності.

Існує низка доказів, що вітамін D, як і статеві гормони, модулює репродуктивні процеси у жінок, зокрема впливає на синтез естрадіолу, прогестерону та антимюлерового гормону (АМГ) у здорових жінок, оскільки він є промотором гена цього гормону [12, 30, 95, 96, 331].

Недостатність забезпечення організму вітаміном D міняє будову яєчника, порушує дозрівання фолікулів, супроводжується утворенням кіст, відсутністю жовтих тіл, зміною судинного та стромального компонентів [68].

Проведені дослідження виявили головну небезпеку дефіциту вітаміну D в пубертатному періоді, порушенні гіпоталамо-гіпофізарної регуляції, порушенні фолікулогенезу та утворенні кіст [12, 68, 95, 96].

Не менш важливе значення має статус вітаміну D на репродуктивну функцію жінки, починаючи з моменту імплантації та протягом усього періоду вагітності, що зазвичай має вплив на стан плода та формування в майбутньому різноманітної патології у дитини [75, 85, 253].

Особливо цінним впливом вітаміну D є його вплив на функцію Т-лімфоцитів та антигенпродукуючих клітин. Деякі дослідники вважають, що вітамін D виконує роль імунномодулятора під час нідації. Від рівня вітаміну D залежить розвиток трофобласту, який володіє активною протизапальною дією, сприяє проліферації децидуальної тканини в першому триместрі вагітності. Ряд дослідників та їх результати свідчать про підвищений синтез активних форм вітаміну D децидуальною тканиною саме на ранніх термінах вагітності, який сприяє модуляції імунних зв'язків між організмом матері та ембріоном [68, 96].

У новонароджених від матерів із преєклампсією рівень вітаміну D становив 15 нг/мл. Автори підкреслюють, що дефіцит вітаміну D може бути незалежним чинником старту преєклампсії та рекомендують застосування вітаміну D на ранніх термінах вагітності, що може мати істотний вплив на зниження ризику розвитку преєклампсії [85, 253].

В період вагітності дефіцит вітаміну D має вагомий вплив на розвиток плода та формування скелета дитини. Тому, жінки, які готуються до наступної вагітності, обтяжені прийомом цитостатика метотрексату при медикаментозному лікуванні ектопічної вагітності, потребують контролю рівня 25(OH)D і його корекції у прегравідарному періоді для здорової імплантації та перебігу вагітності [58, 95, 96].

Своєчасна діагностика, правильно вибране лікування і патогенетично обгрунтована прегравідарна підготовка покращує прогноз ектопічної вагітності та загального здоров'я жінок і їх репродуктивної функції.

Матеріали розділу опубліковані в наукових працях автора [108].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виходячи із завдань, які були поставлені в дисертаційній роботі, сучасних уявлень про ектопічну вагітність, особливості розвитку та принципів лікування, нами вибрано відповідний комплекс клініко-лабораторних та гістологічних досліджень в клініці та експерименті. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол № 53 від 3 травня 2019 року).

2.1 Загальна характеристика експериментального дослідження

Експериментальна частина роботи присвячена вивченню морфологічних змін в тканині ендометрію, печінки, стані ред-окс системи, біохімічних показників крові та гомогенатів печінки, активності апоптозу в експериментальних тварин під впливом різних доз метотрексату та вивчення захисної дії кальцію фолінату на токсичну дію метотрексату.

Робота виконана на 90 лабораторних білих щурах, які утримувались у стандартних умовах віварію Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. Були відібрані статевозрілі не вагітні самки з масою тіла (220 ± 5) г. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей». Протокол дослідження затверджений комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 38 від 12.12.2016 р.). Щоденно проводили спостереження за загальним станом

тварин в процесі досліду. Тварин виводили з експерименту, проводили забір крові та органів для гістологічних та біохімічних досліджень, які проводили на базі центральної науково-дослідної лабораторії, кафедри гістології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Залежно від лікування, що застосовували, всі тварини були поділені на 5 груп: контрольна – 10 здорових статевозрілих не вагітних самок (інтактна група тварин), та чотири експериментальні – по 10 тварин. Першій групі тварин вводили метотрексат в дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово. Другій групі тварин вводили метотрексат двічі, через 7 днів після першої ін'єкції у вищезазначеній дозі. Третій групі тварин – проводили корекцію кальцій фолінатом в дозі 0,1 мг/кг через 24 год після одноразової ін'єкції метотрексату в дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово. Четверту групу склали тварини, яким дворазово вводили метотрексат внутрішньом'язово в дозі 1 мг/кг (на першу добу та через 7 днів після першої ін'єкції в дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово) та двічі кальцій фолінат в дозі 0,1 мг/кг через 24 год після кожної ін'єкції метотрексату.

2.2 Загальна характеристика хворих (дизайн дослідження)

Клінічна частина роботи присвячена апробуванню розробленого та запатентованого способу лікування ектопічної вагітності з використанням мультидоз метотрексату та використання цитопротектора кальцію фоліната, проведена оцінка ефективності його використання та розроблено комплексну лікувально-профілактичну програму прегравідарної підготовки жінок до наступної вагітності з ектопічною вагітністю в анамнезі.

Клінічні дослідження проведено в гінекологічному відділенні Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 на базі кафедри акушерства та гінекології науково-дослідного інституту післядипломної освіти

Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Дослідження проведене з урахуванням принципів Гельсінської декларації прав людини (59-а Генеральна асамблея ВМА, Сеул, жовтень 2008) Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України про проведення експериментальних і клінічних досліджень. Протокол дослідження затверджений комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 38 від 12.12.2016 р.).

2.2.1 Дизайн дослідження

Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу слугували «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о) досліджуваних пацієнтів» та відповідні анкети хворих. Пацієнтки надавали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Критерії включення хворих у дослідження: верифікований діагноз позаматкової вагітності, репродуктивний вік та бажання жінки завагітніти.

Критеріями виключення були: відсутність репродуктивних планів у хворої, злоякісні захворювання будь-якої локалізації, тяжка хронічна екстрагенітальна патологія, відмова пацієнток від участі у дослідженні.

Обстеження жінок проводилося відповідно до вимог клінічних протоколів МОЗ України № 417 і № 676 [60, 66].

Відповідно до мети та завдань дослідження на першому етапі проведено ретроспективний аналіз 350 історій хворих з позаматковою вагітністю. Для уточнення ролі деяких анамнестичних чинників в розвитку ектопічної вагітності у обстежених пацієнток, ми проаналізували наявність спадкової схильності, характеру і особливості менструальної і репродуктивної функцій та віддалені результати відновлення дітородної функції.

На другому етапі дослідження нами обстежено 240 пацієток, які були поділено на 4 групи, залежно від виду застосованого лікування. Групи були підібрані відповідно до поставлених мети і завдань нашого дослідження та із дотриманням принципу рандомізації для адекватної оцінки результатів обстежень. Контрольну групу склало 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності першого триместру (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Дизайн дослідження

Контрольна група (n=30)	Підгрупи	
I (n=60) Медикаментозне лікування метотрексатом	IA(n=30)	Метотрексат 1 раз (M1)
	IB (n=30)	Метотрексат 2 рази (M2)
II (n=60) Медикаментозне лікування метотрексатом та кальцію фолінатом	IIA (n=30)	Метотрексат 1 раз та кальцію фолінат (M1+кф)
	IIB (n=30)	Метотрексат 2 рази та кальцію фолінат (M2+кф)
III (n=60) Оперативне лікування зі збереженням труби	IIIA (n=30)	Видалення плідного яйця лапароскопічним доступом із збереженням труби
	IIIB (n=30)	Метотрексат з наступним видаленням плідного яйця лапароскопічно зі збереженням труби
IV (n=60) Оперативне лікування з видаленням труби	IVA (n=40)	Тубектомія лапаротомним доступом
	IVB (n=20)	Тубектомія лапароскопічним доступом

До першої та другої групи входили пацієнти, які були ліковані медикаментозно цитостатиком метотрексатом. Критеріями використання метотрексату були: діаметр плідного яйця не більше 3,5 см в області додатків матки за даними УЗД та рівень β -ХГЛ не більше 1500 МО/л, що визначався на аналізаторі ECLIA і тест-системі Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

До першої групи ввійшло 60 хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю, що отримували медикаментозне лікування традиційним методом, відповідно до протоколу МОЗ України №676 від 2004 року [66], цитостатиком метотрексат внутрішньом'язево у дозі 75-100 мг відповідно до площі тіла (за інструкцією до препарату). Якщо ефект від застосування однієї дози метотрексату був повний – хворі належали до підгрупи I А (M1, 30 хворих). Якщо метотрексат вводився повторно – хворі потрапляли у підгрупу IБ (M2, 30 хворих).

Пацієнти другої групи (60 хворих: II А (M1+кф) та II Б (M2+кф)) отримували розроблений нами комплекс лікування: через 24 години після введення метотрексату, хворі додатково отримували кальцію фолінат в дозі 3 мл на 200 мл фізіологічного розчину одноразово (10 мг/мл) (Патент України на корисну модель №130539 «Спосіб профілактики ускладнень застосування метотрексату при видаленні плідного яйця у жінок з прогресуючою позаматковою вагітністю» [76]).

Хворим 2 групи в програмі прегравідарної підготовки додатково застосовували вітамін D в дозі 4000 МО на добу та фолієву кислоту в дозі 1000 мкг щоденно до нормалізації контрольного рівня вітаміну D та фолатного обміну (рівня гомоцистеїну, фолієвої кислоти) та для досягнення позитивного впливу на гормональний та антиоксидантний статус, що є патогенетично доцільними для відновлення репродуктивної функції у жінок, що перенесли позаматкову вагітність.

Поєднання вище перелічених препаратів у одній програмі лікування ектопічної вагітності раніше не застосовували, що відкриває нові перспективи у збереженні репродуктивного потенціалу жінки.

Пацієнти третьої та четвертої групи лікували оперативно (групи порівняння). До третьої групи (60 хворих) ввійшли пацієнти, яким проводили оперативне лікування позаматкової вагітності зі збереженням маткової труби, а до четвертої (60 хворих) – пацієнти з видаленням маткової труби.

До підгрупи III Б увійшло 30 хворих, яким був застосований метотрексат перед оперативним втручанням, але ефекту від медикаментозного лікування не було, ектопічна вагітність продовжувала розвиватись (позитивної динаміки падіння рівня хоріального гонадотропіну не було, не змінювалась ультразвукова картина розмірів плідного яйця), і тоді цим хворим проводили оперативне лікування лапароскопічним доступом зі збереженням маткової труби.

Четверту групу (60 хворих) склали пацієнтки з позаматковою вагітністю, яким проведено оперативне лікування з видаленням маткової труби, яка складалась з 2 підгруп: IV А (40 хворих) – були оперовані лапаротомним доступом, IV Б (20 хворих) – була виконана тубектомія лапароскопічним доступом.

Спеціальні обстеження хворих першої та другої груп проводились при поступленні жінок в стаціонар до введення метотрексату, на 7 та 30 добу спостереження.

Ефективність лікування, прохідність маткових труб та моніторинг настання вагітностей оцінювалась протягом 12-24 місяців післяопераційного періоду.

2.3 Інструментальні методи дослідження

Лапароскопічна операція була виконана з використанням інструментарію фірми «KarlStorz» (Німеччина). Ультразвукове обстеження для діагностики ектопічної вагітності проводили трансабдомінально та трансвагінально УЗД апаратом «Aloka SSD-1800» (Toshiba, Японія) датчиками від 3,5 до 10 МГц. Метросальпінгографія проводилась в умовах рентгенологічного відділення та відділення судинної хірургії Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 за допомогою ангиографа Siemens Axiom Artis 20dBA_sm 15724 з цифровим плоским детектором.

2.4 Лабораторні методи дослідження

Матеріал печінки, матки та кров піддослідних тварин поміщали у відповідні фіксатори в залежності від запланованих досліджень.

Функціональний стан печінки оцінювали за результатами біохімічних маркерів гепатологічних синдромів: за активністю аланінтрансферази (АлАТ), аспартат-амінотрансферази (АсАТ) та вмістом білірубіну. Концентрації АлАТ, АсАТ, лужної (ЛФ) та кислої фосфатази (КФ), загального білка, креатиніну білірубіну, глюкози, імуноглобулінів А, М, G оцінювали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора «Humalyser 200» і наборів фірми «Human» (Німеччина).

Стан активності оксидантного стресу у вагітних вивчали за вмістом у плазмі крові ТБК-активних продуктів за стандартними методиками (І.Д. Стальної, М.Г. Гарішвілі, 1987). Активність супероксиддисмутази визначали за методикою С. Чевари, І. Чаба, Й. Секей (1985) у модифікації Е.Е. Дубиніної (1988) [104]. Активність лужної та кислої фосфатази визначали за допомогою стандартних реактивів фірми «Лаксма діагностика» (Чехія).

Ефективність системи антиоксидантного захисту оцінювали за активністю каталази [49], супероксиддисмутази [104], церулоплазміну [51] та відновленого глутатіону [50].

Токсичність плазми крові оцінювали за еритроцитарним індексом інтоксикації [17] та вмістом середньомолекулярних пептидів, їх низько- та високомолекулярних фракцій [17].

Концентрацію гомоцистеїну, фолієвої кислоти, 25(OH)D, активності β -ХГЛ, досліджували в плазмі венозної крові методом імуноферментного аналізу з використанням стандартного набору тест-систем фірми "IBL" (Німеччина).

Гормональні дослідження сироватки крові на вміст хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ) та окремих цитокінів тумор-некротичного фактору (TNF- α), проводили імунохемілюмінісцентним та імуноферментним методами з використанням комерційних тест-систем «Хема» (Чехія), «Human GmbH» (Wiefbaden, Germany) відповідно до доданих інструкцій на стріловому імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США).

Визначення маркерів апоптозу та некрозу здійснювали (N. A. Maianski et al., 2004) на проточному цитофлюориметрі Epics XL («BeckmanCoulter», США) з аргонним лазером (ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»), визначаючи декілька параметрів: мале кутове світлорозсіювання (FSC), бічне світлорозсіювання (SSC) і показник зеленої флуоресценції (ФІТЦ). Досліджувану популяцію клітин гейтували в координатах FSC (вісь абсцис) і SSC (вісь ординат), потім аналізували на наявність флуоресценції в координатах на основі DotPlot (двопараметрична гістограма). Використовували автоматичне програмне забезпечення та методи збору та аналізу даних з високою роздільною здатністю (1024 канали). Отримані результати представляли у відсотках (співвідношення числа аннексин-позитивних клітин до загальної кількості фракції лейкоцитів).

2.5 Методика гістологічних досліджень

Забір матеріалу для світлооптичних та електронномікроскопічних досліджень проводили згідно загальноприйнятої методики [191]. Для мікроскопічних досліджень забирали шматочки матки та печінки, фіксували 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали та заливали у парафінові блоки. Гістологічні зрізи фарбували гематоксилін-еозином та метиленовим-синім. Мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN та фотодокументували за допомогою

відео камери Vision CCD Camera. Для електронно-мікроскопічних досліджень маленькі шматочки органів фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1 % розчині тетраокису осмію на фосфатному буфері рН 7,2-7,4, зневоднювали в спиртах і пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол з аралдитом. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція), контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

2.6 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel за допомогою пакету «STATISTICA-10 for Windows®-6,0». Із метою виявлення чинників ризику та прогнозування ускладнень застосовували методику розрахунку показника відношення шансів (Odds Ratio, OR) та його 95 % довірчого інтервалу (95 % Confidential Interval, 95 % CI). Достовірність відміни пари середніх обчислювалась за допомогою критеріїв Стьюдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програм “Microsoft Excell 7.0”.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Біохімічні показники крові, активність процесів ред-окс системи та імунологічної резистентності, апоптозу та некрозу експериментальних тварин під впливом цитостатика метотрексату та кальцію фолінату

Для оцінки впливу таргерної терапії нами проведено співставлення параметрів крові експериментальних тварин, що піддавались лише впливу цитостатиків та комплексу цитостатиків та таргерної терапії. Для реалізації даної мети нами проведено дослідження основних біохімічних маркерів роботи печінки, активності ред-окс системи, маркерів ендогенної інтоксикації, факторів гуморальної ланки імунної системи, вираженості факторів апоптозу та некрозу у експериментальних тварин.

Стан функціональної активності печінки можна оцінити за біохімічними показниками, що в інтактних тварин становила: рівень АлАТ, ($54,20 \pm 0,94$) Од/л, АсАТ ($44,80 \pm 0,70$) Од/л., глюкоза ($4,24 \pm 0,25$) ммоль/л, білірубін ($6,03 \pm 0,19$) мкмоль/л та рівень загального білка ($67,16 \pm 1,67$) г/л в крові тварин. Вміст кислої та лужної фосфатази в крові інтактних тварин складає відповідно – ($8,58 \pm 0,49$) Од/л та ($166,73 \pm 3,80$) Од/л.

Функціональну активність печінки оцінювали за рівнем креатиніну в крові тварин. Цей показник у контрольних тварин склав ($67,77 \pm 1,47$) мкмоль/л. Рівень ендогенної інтоксикації (ЕІ) у контрольній групі становить ($47,29 \pm 1,55$) %, причому СМП1 – ($0,40 \pm 0,01$) у.о. СМП2 – ($0,43 \pm 0,01$) у.о , а Ксмп – ($0,979 \pm 0,008$) у.о.

3.1.1 Динаміка активності біохімічних показників у різних експериментальних групах

Для встановлення ступеня порушень вітальних функцій та тлі застосування різних доз метотрексату нами досліджувалась активність

трансаміназ, фосфатаз, креатиніну, білірубіну, глюкози та загального білка в експерименті (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Біохімічні показники крові експериментальних тварин при використанні різних доз метотрексату та використання кальцію фолінату ($M \pm m$), $n=10$

Показники	До ба	Конт- рольна група	Мето- трексат 1 введення	Мето- трексат 1 введення + КФ	Мето- трексат 2 введення	Мето- трексат 2 введення + КФ
		К	М1	М1+КФ	М2	М2+КФ
АлАТ, Од/л	3	54,27 ± 0,94	87,97 ± 1,41*	76,59 ± 1,99*	96,19 ± 1,15*	87,81 ± 0,56*
	7		90,00 ± 1,56*	74,76 ± 2,20*	94,19 ± 1,15*	86,48 ± 0,66*
АсАТ, Од/л	3	44,80 ± 0,70	55,14 ± 0,95*	48,06 ± 0,59	64,77 ± 0,84*	59,34 ± 0,32*
	7		55,46 ± 0,82*	49,37 ± 1,13	64,25 ± 0,57*	54,08 ± 0,44*
Кисла фосфатаза, Од/л	3	8,58 ± 0,49	17,60 ± 0,47*	14,91 ± 0,75*	18,13 ± 0,64*	14,43 ± 0,53*
	7		19,04 ± 0,42*	15,31 ± 0,84*	19,27 ± 0,66*	16,37 ± 0,43*
Лужна фосфатаза, Од/л	3	166,73 ± 3,80	265,83 ± 9,66*	230,96 ± 8,04*	270,79 ± 8,02*	172,54 ± 2,53*
	7		252,54 ± 7,38*	261,52 ± 6,60*	265,54 ± 6,83*	171,88 ± 2,66*
Загальний білок, г/л	3	67,16 ± 1,67	72,01 ± 2,78	68,27 ± 1,10	80,44 ± 1,68	68,27 ± 1,10
	7		76,72 ± 2,56	75,34 ± 2,55	96,70 ± 3,84	83,61 ± 1,88
Креатинін, мкмоль/л	3	67,77 ± 1,47	63,66 ± 1,68	56,25 ± 1,25	75,26 ± 1,97*	66,29 ± 1,56
	7		51,12 ± 0,41*	56,39 ± 1,55	64,66 ± 1,54	59,97 ± 1,42
Глюкоза, мкмоль/л	4,24 ± 0,25		4,77 ± 0,35	4,98 ± 0,32	4,78 ± 0,38	5,13 ± 0,39
Білірубін, мкмоль/л	6,03 ± 0,19		5,73 ± 0,18	5,79 ± 0,17	5,77 ± 0,31	5,87 ± 0,32
Примітка. * – величини, які статистично достовірно від аналогічних показників у контрольній групі тварин ($p<0,05$).						

В результаті проведеного аналізу виявлені відхилення досліджувальних показників у групі тварин із модельованим патологічним процесом від аналогічних показників у інтактних тварин.

За умови корекції кальцію фолінатом токсичного патологічного процесу метотрексатом виявлено суттєве покращення у значенні досліджуваних показників порівняно з аналогічними показниками у тварин, які не отримували терапію супроводу на тлі застосування цитостатиків.

Аналізуючи отримані результати можна вважати, що при одноразовому введенні метотрексату рівень АлАТ на 3 добу становив $(87,97 \pm 1,41)$ Од/л, а на 7 добу – $(90,00 \pm 1,56)$ Од/л, що порівняно з контрольною групою збільшилося на 62 % та 65 % ($p < 0,05$). При корекції кальцієм фолінатом одноразового введення метотрексату (М1+КФ) показники АлАТ зменшилися на 12,9 % на 3 добу і на 16,9 % на 7 добу ($p < 0,05$) і становили $(76,59 \pm 1,99)$ Од/л та $(74,76 \pm 2,20)$ Од/л, відповідно. При двохразовому введенні цитостатика (група М2) рівень АлАТ на 3 добу підвищився у 1,7 рази і становив $(96,19 \pm 1,15)$ Од/л та $(94,19 \pm 1,15)$ Од/л на 7 добу експерименту ($p < 0,05$), тоді як на фоні проведеної корекції (група М2+КФ) рівень АлАТ на 3 добу знизився до $(87,81 \pm 0,56)$ Од/л (зменшилося лише на 8,7 % від вихідного рівня, ($p > 0,05$)) та на 7 добу становив $(86,48 \pm 0,66)$ Од/л, що не знижувалось до рівня АлАТ в контрольній групі, ($p < 0,05$). Аналогічні тенденції спостерігалися і для показників АсАТ. Збільшення активності АсАТ та АлАТ в крові щурів вказує на порушенні цілісності плазматичних мембран клітин різних органів, у першу чергу печінки та розвитку синдрому цитолізу у експериментальних тварин.

Отже, у тварин, яким з метою корекції токсичної дії метотрексату виявлених метаболічних порушень вводили кальцію фолінат, достовірно значимо нормалізувалась відрізнялися активність трансаміназ.

Рівень кислої фосфатази у групі щурів, яким вводився метотрексат одноразово (група М1) зріс у 2,05 рази на 3 добу ($p < 0,05$) та залишався таким же високим і на 7 добу (у 2,22 рази вище показників контрольної групи, ($p < 0,05$)). Активність лужної фосфатази у цій групі тварин зростала на 3 добу в 1,38 рази та на 7 добу в 1,56 рази відповідно, ($p < 0,05$). Корекція кальцієм фолінатом одноразового введення цитостатика (М1+ КФ) дозволила знизити рівень кислої фосфатази на 15,2 % на 3 добу ($p < 0,05$) та на 19,6 % на 7 добу відповідно, ($p < 0,05$). Активність лужної фосфатази у групі М1+КФ на 3 добу знизилась на 15,3 % ($p < 0,05$), а на 7 добу – лише на 2,6 % ($p > 0,05$). Показник кислої фосфатази у групі М2 становив ($18,13 \pm 0,64$) Од/л на 3 добу та ($19,27 \pm 0,66$) Од/л на 7 добу, а лужної фосфатази – ($270,79 \pm 8,02$) Од/л та ($265,54 \pm 6,83$) Од/л відповідно після дворазового введення метотрексату. Найбільш виражені відхилення порівняно з показниками інтактної групи відмічали з боку кислої та лужної фосфатази у групі тварин при дворазовому введенні метотрексату (в 2,2 та 1,7 рази відповідно).

Застосування кальцію фолінату (М2+КФ) в якості протекторної дії при дворазовому використанні метотрексату знижував рівень кислої фосфатази, але її рівень не досягав рівня показників інтактної групи на 3 добу. Активність лужної фосфатази на 7 добу достовірно не відрізнялась від показників здорових тварин ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що рівень глюкози не зазнавав істотних змін. Достовірно не відрізнялися від аналогічних показників у групі неуражених щурів і такі показники як концентрація білірубіну.

Одноразове застосування метотрексату достовірно не змінювало показники концентрації креатиніну в сироватці крові експериментальних тварин. Подвійна доза метотрексату проявляла токсичну дію на функцію нирок і рівень креатиніну досягав на 3 добу ($75,26 \pm 1,97$) мкмоль/л проти ($67,77 \pm 1,47$) мкмоль/л у групі інтактних тварин ($p < 0,05$). Зменшення концентрації креатиніну в сироватці крові свідчило про позитивний вплив

препарату на функціонування нирок порівняно з групою тварин, де таргерну терапію не застосовували. Описана динаміка біохімічних папарметрів крові піддослідних тварин вказувала на те, що використання кальцію фолінату зменшувало прояви цитолітичного синдрому в експериментальних тварин та зберігає фільтраційну здатність клітин нирок.

3.1.2 Рівень активності ред-окс системи у різних групах щурів під впливом цитостатика метотрексату та захисної дії кальцію фоліната

Метою цієї частини дослідження було визначити мембранотоксичність дії цитостатика метотрексату у різних дозах та визначити здатність кальцію фолінату проявляти антиоксидантну властивість та протекторну дію на ферментативну ланку антиоксидантної системи.

Аналіз отриманих результатів показав, що цитостатична терапія різко активізувала процеси вільно-радикального окислення. Показники ТБК-активних продуктів зростали в 2,2-2,7 рази порівняно з групою контрольних тварин. Так початкові продукти перекисного окиснення ліпідів (дієнові кон'югати) на 3 добу досягали рівня ($12,3 \pm 0,12$) ум.од при одноразовому введенні метотрексату та ($2,25 \pm 0,14$) ум.од. при дворазовому використанні метотрексату, ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Значення кінцевих показників перекисного окиснення ліпідів (МДА) на 3 добу зростали до ($7,08 \pm 0,29$) мкмоль/л при одноразовому введенні цитостатика та ($7,84 \pm 0,21$) мкмоль/л при дворазовому введенні метотрексату, ($p < 0,05$).

Аналізуючи отримані дані помітно, що корекція кальцієм фолінатом токсичної дії цитостатиків призвела до суттєвого зниження концентрації ТБК-активних продуктів в сироватці крові тварин. Встановлено суттєве зниження рівня МДА у 1,4 рази ($p < 0,05$) у групах тварин з кальцієм фолінатом, відповідно при порівнянні з показниками у групі тварин, де терапію супроводу не застосовували (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Активність ред-окс системи у тварин з експериментальним токсичним застосуванням різних доз метотрексату ($M \pm m$), $n=10$

Показники		К	M1	M1 +КФ	M2	M2+КФ
МДА, мкмоль/л	3	3,08 ± 0,06	7,08 ± 0,29*	5,33 ± 0,20*	7,84 ± 0,21*	5,31 ± 0,22*
	7		7,34 ± 0,11*	4,65 ± 0,17*	6,54 ± 0,12*	4,84 ± 0,31*
ДК, ум.од	3	0,99 ± 0,01	2,13 ± 0,12*	1,92 ± 0,10*	2,55 ± 0,14*	1,91 ± 0,16*
	7		1,95 ± 0,11*	1,85 ± 0,010*	2,27 ± 0,08*	1,64 ± 0,09*
Каталаза, мкат/л	3	2,95 ± 0,13	1,66 ± 0,15*	2,22 ± 0,12 ± *	0,56 ± 0,10*	1,26 ± 0,05*
	7		1,85 ± 0,14*	3,03 ± 0,18	0,58 ± 0,13*	2,27 ± 0,11*
Глутатіон-ПО, ммоль/л	3	0,159 ± 0,009	0,095 ± 0,016*	0,124 ± 0,012*	0,076 ± 0,008*	0,130 ± 0,005*
	7		0,125 ± 0,019*	0,121 ± 0,008*	0,101 ± 0,014*	0,137 ± 0,008
Глутатіон-редуктаза, ммоль/л	3	0,089 ± 0,016	0,066 ± 0,008*	0,089 ± 0,012	0,075 ± 0,005*	0,081 ± 0,008*
	7		0,077 ± 0,006*	0,090 ± 0,003	0,079 ± 0,007*	0,086 ± 0,005
Відновний глутатіон ммоль/л	3	2,95 ± 0,19	1,93 ± 0,13*	2,16 ± 0,14*	1,74 ± 0,15*	2,21 ± 0,15*
	7		2,04 ± 0,16*	2,25 ± 0,16*	1,82 ± 0,12*	2,27 ± 0,17*
СОД, ум.од	3	3,10 ± 0,23	2,19 ± 0,09*	2,64 ± 0,12*	1,88 ± 0,11*	2,45 ± 0,13*
	7		2,24 ± 0,12*	2,68 ± 0,10	1,92 ± 0,12*	2,98 ± 0,13
Церулоплазмін, мг/л	3	21,06 ± 0,43	12,45 ± 0,86*	16,47 ± 1,00*	10,78 ± 0,28*	17,74 ± 0,77*
	7		13,79 ± 0,82*	16,65 ± 0,63*	11,07 ± 0,35*	19,68 ± 0,69
Примітка: * – величини, які статистично достовірно від аналогічних показників у контрольній групі тварин ($p < 0,05$).						

Концентрація ДК у сироватці крові досліджуваних тварин також знижувалась і становила відповідно $(1,85 \pm 0,01)$ ум.од. при одноразовому введенні та $(1,64 \pm 0,09)$ ум.од. при дворазовому введенні у групах, де застосовували кальцію фолінат, що на 55 % (M1+КФ) та 30 % (M2+КФ) нижче, ніж у групах із застосуванням однієї та двох доз метотрексату, ($p < 0,05$).

Дисбаланс в системі антиоксидантного захисту утворюється за рахунок різкого виснаження її при використанні для знешкодження пулу вільних радикалів, ініційованих цитостатичною дією метотрексату.

Як відомо, що каталаза нейтралізує токсичний пероксид водню, і як показали результати нашого експерименту в групі тварин з одноразовим застосуванням метотрексату рівень каталази на 3 та 7 добу достовірно знижувався і складав відповідно $(1,66 \pm 0,15)$ мкат/л та $(1,85 \pm 0,14)$ мкат/л, по відношенню до інтактної групи тварин ($p < 0,05$). Дворазове застосування метотрексату показало суттєве в 5,5 разів зниження активності каталази на 3 та 7 добу у плазмі щурів. Застосування кальцію фолінату в якості протекторної дії повністю нормалізувало рівень каталази на 7 добу в групі тварин, які одноразово отримували метотрексат та кальцію фолінат ($p > 0,05$). При дворазовому застосуванні метотрексату та кальцію фолінату рівень каталази достовірно зростав, але не досягав значення здорових тварин. Результати наших досліджень показали, що за умови корекції токсичної дії метотрексату кальцію фолінатом відбувається суттєве, достовірно значиме зростання рівня каталази.

Важливе значення захисту клітин від вільних радикалів відіграє глутатіон-залежна система, яка складається з ферментів глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза, а також відновного глутатіону. Токсична дія цитостатику метотрексату виснажує систему антиоксидантного захисту. Так концентрація відновленого глутатіону на 3 добу за цих умов

знизилася в 2,1 рази ($p < 0,05$) по відношенню до групи здорових тварин, на 7 добу – в 2,3 рази відповідно ($p < 0,05$).

На тлі застосування цитостататика встановлено значно більше виражене зниження активності глутатіон-пероксидази та глутатіон-редуктази. Так рівень глутатіон-пероксидази на 3 добу при одноразовому застосуванні метотрексату становив 60%, а при дворазовому застосуванні метотрексату 50 % від цього показника у здорових тварин, ($p < 0,05$). Активність глутатіон-редуктази достовірно знижувалася на 3 та 7 добу

Наступним етапом було вивчення впливу таргерної терапії кальцію фолінату на стан рек-окс системи у піддослідних тварин на фоні токсичної дії метотрексату.

Застосування кальцію фолінату позитивно впливало на функціонування глутатіон-залежної ланки антиоксидантної системи. Встановлено достовірне зростання вмісту глутатіон-пероксидази у групах тварин, де була застосована таргерна терапія кальцію фолінатом (M1+КФ), на 3 добу – ($0,124 \pm 0,012$) ммоль/л при одноразовому введенні метотрексату та ($0,130 \pm 0,005$) ммоль/л при дворазовому введенні метотрексату та кальцію фолінату (M2+КФ). Для глутатіон-редуктази на 3 добу відповідні показники склали ($0,124 \pm 0,012$) ммоль/л у групі M1+КФ та ($0,130 \pm 0,05$) ммоль/л у групі тварин M2+КФ ($p < 0,05$) порівняно з групою без кальцію фолінату.

Описана динаміка змін параметрів глутатіон-залежної ланки антиоксидантної системи вказує на те, що при застосуванні терапії супроводу зберігається синтез глутатіон-редуктази та глутатіон-пероксидази в плазматичному ретикулумі тканини печінки, що забезпечує нормальний рівень цистеїну для біосинтезу глутатіону [50, 51].

Нами зареєстровано зниження в 1,8 рази активності церулоплазміну при однократному введенні метотрексату (M1), а при його двохкратному

введенні (M2) рівень церулоплазміну в плазмі крові зменшився у 2 рази ((10,78 ± 0,28) мг/л на 3 добу та (11,07 ± 0,35) мг/л на 7 добу), порівняно з групою контролю, (p<0,05). Застосування кальцію фолінату проявляє протекторний вплив на активність церулоплазміну. Так на 7 добу при дворазовому застосуванні метотрексату та кальцію фолінату рівень церулоплазміну став (19,67 ± 0,63) мг/л, що достовірно не відрізнялося від групи здорових тварин, (p>0,05).

Як видно із таблиці 3.2, активність ферменту супероксиддисмутази у плазмі крові експериментальних тварин зазнавала суттєвого зниження під дією цитостатика метотрексату. Виснаження активності даного ферменту відбувалося як при одноразовому (2,19 ± 0,09) ум.од. на 3 добу так і при дворазовому введенні метотрексату (1,88 ± 0,11) ум.од. на 3 добу, що достовірно (p<0,05) відрізнялося від показників у контрольній групі ((3,10 ± 0,23) ум.од.). На фоні таргерної терапії (M1+КФ) активність ферменту супероксиддисмутази зростала порівняно з аналогічними показниками у групі тварин на фоні застосування лише цитостатику метотрексату (M1). Так, на 3 добу дослідження при одноразовому введенні метотрексату та кальцію фолінату (M1+КФ) цей показник збільшився у 1,2 рази (p<0,05), а у групі з дворазовим застосування метотрексату на фоні таргерної терапії (M2+КФ) у 1,5 рази, проте рівня здорових інтактних тварин не досягав (2,45 ± 0,13 ум.од.) (p<0,05).

Ці показники свідчать, що за умов корекції токсичної дії метотрексату в експерименті відбувається пригнічення активності вільнорадикальних процесів, що веде до зниження рівня початкових та кінцевих продуктів ПОЛ.

Результати наших досліджень показали, що за умови корекції токсичної дії метотрексату кальцієм фолінатом відбувається значне зростання активності ферментів антиоксидантної системи, але переважна більшість з них не досягає рівня показників контрольної групи, що є основою

для рекомендацій застосування додаткової антиоксидантної терапії в комплексній прегравідарній підготовці жінок, які отримували лікування ектопічної вагітності цитостатиком метотрексатом.

3.1.3 Стан ендогенної інтоксикації в експериментальних тварин

Ендогенна інтоксикація є неспецифічним синдромом, характерним для системних процесів з утворенням токсичних продуктів. Деструкція плазматичних мембран призводить до розвитку токсемії та виходу в кров токсинів, що викликають генералізацію патологічного процесу. Одним із способів діагностики ендогенної інтоксикації є дослідження проникності мембран еритроцитів. На фоні цитостатичної терапії спостерігається достовірне зростання показників ендогенної інтоксикації. Важливими маркерами ендогенного токсичного синдрому є визначення середньомолекулярних пептидів (СМП1 та СМП2) (табл. 3.3).

За умови токсичної дії метотрексату в умовах експерименту спостерігається збільшення фракції СМП з більшою молекулярною масою, що є продуктами деградації ферментів, нуклеотидів та структурних білків. У групі тварин з одноразовим введенням метотрексату (М1) рівень СМП1 зріс на майже у 1,8 рази, а СМП2 – в 1,6 рази, Ксмп – на 15 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою тварин. За умови застосування протекторної дії кальцію фолінату при одноразовому застосуванні метотрексату вміст СМП1 знизився на 20 % при одноразовому введенні та на 30% при дворазовому введенні метотрексату, що наближало ці показники до групи тварин контролю ($p > 0,05$). Збільшення КСМП у групі тварин з метотрексатом порівняно з показниками здорових, вказує на зростання ароматичних амінокислот у складі пептидних компонентів середньомолекулярних пептидів.

Таблиця 3.3 – Рівень ендогенної інтоксикації та середніх молекул у тварин з експериментальним токсичним застосуванням різних доз метотрексату ($M \pm m$)

Показник	Доба	К	М1	М1 +КФ	М2	М2+КФ
ЕІ,%	3	47,29 ± 1,55	80,28 ± 0,83*	65,90 ± 1,22*	92,01 ± 0,72*	66,98 ± 0,95
	7		81,67 ± 1,16*	66,13 ± 1,36*	94,46 ± 1,10*	68,09 ± 1,29
СМП1, у.о.	3	0,40 ± 0,01	0,69 ± 0,01*	0,54 ± 0,01*	0,76 ± 0,01*	0,64 ± 0,01
	7		0,62 ± 0,01*	0,59 ± 0,02*	0,75 ± 0,0*1	0,62 ± 0,02
СМП2, у.о.	3	0,43 ± 0,01	0,73 ± 0,01*	0,55 ± 0,01*	0,75 ± 0,01*	0,62 ± 0,01
	7		0,63 ± 0,01*	0,56 ± 0,01*	0,77 ± 0,01*	0,60 ± 0,02
КСМП	3	0,979 ± 0,008	1,014 ± 0,003*	0,998 ± 0,006	1,015 ± 0,005	0,986 ± 0,007
	7		1,018 ± 0,004*	1,025 ± 0,006*	1,007 ± 0,003*	0,987 ± 0,009

Примітка. * – величини, які статистично достовірно від аналогічних показників у контрольній групі тварин ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування метотрексату в експерименті викликає в організмі щурів посилену продукцію вільних радикалів, виснаження системи антиоксидантного захисту, накопичення в крові токсичних продуктів, токсемії, що є наслідком прямої дії активних форм кисню на мембранні стінки не тільки трофобласту, але й інших клітин органів-мішеной.

В умовах корекції кальцію фолінатом метотрексатної токсемії спостерігалось достовірне зниження ендогенної інтоксикації до $(65,90 \pm 1,22) \%$ як у групі тварин з одноразовим застосуванням метотрексату, так і до $(66,98 \pm 0,95) \%$ у групі тварин з дворазовим застосуванням метотрексату, що відповідно нижче ($p < 0,05$) за відповідний показник у групі тварин, де корекція не проводилась – $(92,01 \pm 0,72) \%$ (M2, 3 доба) (див. табл. 3.3).

Тривале підвищення коефіцієнту ендогенної інтоксикації, очевидно, обумовлює інтенсифікацію вільно-радикального окислення та виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи захисту. Таргерне застосування кальцію фолінату при токсичній дії метотрексату сприяє зменшенню проявів токсемії, нормалізації функціонування ред-ок системи та активізує ферменти антиоксидантного захисту.

3.1.4 Стан імунологічної реактивності організму білих щурів при дії різних доз метотрексату

Ефективність функціонування імунної системи організму експериментальних тварин оцінювали за станом показників гуморального імунітету (концентрації імуноглобулінів А, М, G). Виявлено статистично достовірне зростання концентрації сироваткових імуноглобулінів у всіх тварин з модельованою токсичною дією метотрексату.

Так, концентрація імуноглобуліна А на 3 добу після одноразового введення метотрексату зростала у 1,5 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), а на 7 добу у 1,8 раз ($p < 0,05$), тоді як при використанні кальцію фолінату на 3 добу цей показник становив $(1,82 \pm 0,05) \text{ г/л}$ і лише 1,2 рази перевищував показники контрольної групи ($p < 0,05$). На 7 добу при одноразовому введенні метотрексату та захисній дії кальцію фолінату рівень Ig А зменшився до рівня $(2,07 \pm 0,04) \text{ г/л}$, але рівня показників контрольної групи так і не досягав $(1,45 \pm 0,05) \text{ г/л}$, ($p < 0,05$).

Подвійне введення цитостатика показало на збільшення рівня Ig A у 2,3 рази порівняно з контрольною групою та у 1,6 раз порівняно з одноразовим введенням метотрексату на 3 добу ($p < 0,05$). При використанні кальцію фолінату у цій групі хворих (M2+КФ) на 3 та 7 добу рівень Ig A знижувався до $(1,93 \pm 0,19)$ г/л та $(1,71 \pm 0,07)$ г/л відповідно, що лише наближалось до показників контрольної групи, ($p < 0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Зміни показників гуморальної ланки імунітету в експерименті з використанням метотрексату та кальцію фолінату ($M \pm m$)

Показник	До ба	Контрольна група	Метотрексат 1 введення	Метотрексат 1 введення + КФ	Метотрексат 2 введення	Метотрексат 2 введення + КФ
Ig A, г/л	3	$1,45 \pm 0,05$	$2,19 \pm 0,11^*$	$1,82 \pm 0,05^*$	$2,75 \pm 0,08^*$	$1,93 \pm 0,19^*$
	7		$2,27 \pm 0,35^*$	$2,07 \pm 0,04^*$	$2,57 \pm 0,10^*$	$1,71 \pm 0,07^*$
Ig M г/л	3	$0,55 \pm 0,04$	$0,76 \pm 0,01^*$	$0,70 \pm 0,02^*$	$0,95 \pm 0,01^*$	$0,88 \pm 0,01^*$
	7		$0,77 \pm 0,04^*$	$0,64 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,02^*$	$0,91 \pm 0,01^*$
Ig G г/л	3	$2,60 \pm 0,08$	$3,62 \pm 0,13^*$	$2,64 \pm 0,08$	$4,49 \pm 0,20^*$	$2,75 \pm 0,16$
	7		$3,88 \pm 0,31^*$	$2,13 \pm 0,20$	$3,86 \pm 0,30^*$	$2,92 \pm 0,13$
ЦІК, ум.од	3	$56,90 \pm 2,02$	$85,20 \pm 1,85^*$	$73,70 \pm 1,48^*$	$95,10 \pm 1,49^*$	$72,80 \pm 0,92^*$
	7		$85,40 \pm 2,09^*$	$78,40 \pm 1,47^*$	$93,60 \pm 2,78^*$	$66,80 \pm 1,97^*$
TNF α , пг/мл	3	$2,65 \pm 0,14$	$5,39 \pm 0,20^*$	$2,45 \pm 0,06$	$6,61 \pm 0,32^*$	$2,53 \pm 0,08$
	7		$5,53 \pm 0,17^*$	$2,35 \pm 0,07$	$6,80 \pm 0,22^*$	$2,60 \pm 0,11$
Примітка. * – величини, які статистично достовірно від аналогічних показників у контрольній групі тварин ($p < 0,05$).						

Що стосується Ig G, то саме даний клас імуноглобулінів є основним представником антитіл, який є наслідком активації імунних процесів на деструкцію клітинних мембран активацією вільно-радикальних процесів.

На користь цього припущення свідчить зафіксоване різке збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів в плазмі крові тварин у відповідь на токсичну дію цитостатика. Порушення виведення ЦІК з організму сприяє тривалому циркулюванню їх у кров'яному руслі та створенні умов для їх пошкоджуючої дії на тканини.

Концентрація імуноглобуліна G у тварин з одноразовим введенням метотрексату зростала на 41 % на 7 добу порівняно з контрольною групою, ($p < 0,05$) а при використанні кальцію фолінату (М1+КФ) складала ($2,64 \pm 0,08$) г/л на 3 добу та ($2,13 \pm 0,20$) г/л на 7 добу, що не відрізнялось від вихідного рівня інтактних щурів ($p > 0,05$). При дворазового введення метотрексату концентрація сироваткового іміноглобуліна G зростала майже у 2 рази ($4,49 \pm 0,20$) г/л на 3 добу та ($3,86 \pm 0,30$) г/л на 7 добу, достовірно ($p < 0,05$) відрізнялось від групи контролю), тоді як при використанні кальцію фолінату Ig G знижувалися до вихідного рівня ($2,75 \pm 0,16$) г/л на 3 добу, ($p > 0,05$).

Аналізуючи отримані данні було виявлено достовірне зниження концентрацій TNF α у групі тварин, де було застосовано кальцію фолінат.

Так, концентрація TNF α знизилась у 2,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з аналогічним показником у групі тварин на тлі застосування цитостатиків на 3 добу, а на 7 у 2,3 рази ($p < 0,05$). Концентрація TNF α у сироватці крові при дворазовому введенні цитостатика на 3 добу достовірно знизилась на 61 % ($p < 0,05$) порівняно аналогічним показником у групі тварин із некоригованим патологічним процесом, а на 7 добу у 2,6 рази ($p < 0,05$) і відповідала показникам контрольної групи.

Ці зміни свідчать про напруження факторів гуморальної ланки імунітету піддослідних тварин на фоні застосування цитотоксичної терапії та позитивний протекторний вплив кальцію фолінату активність імунної системи.

3.1.5 Активність процесів апоптозу та некрозу в організмі білих щурів при застосуванні різних доз цитостатика метотрексату

Було цікавим оцінити результати проведеного цитофлуориметричного дослідження апоптозу та некрозу нейтрофілів крові піддослідних тварин в умовах застосування різних доз метотрексату. В результаті експерименту цитостатична дія однієї дози метотрексату суттєво активізувала процеси апоптозу нейтрофілів крові, а саме показник апоптозу у цій групі тварин складав – $(5,61 \pm 0,14)$ % та некрозу – $(6,29 \pm 0,05)$ % та 3 добу та $(5,44 \pm 0,15)$ % апоптозу і $(6,11 \pm 0,11)$ % некрозу на 7 добу, що достовірно ($p < 0,05$) відрізнялось від контролю (табл. 3.5.).

Таблиця 3.5 – Зміни показників апоптозу, некрозу в експерименті з використанням метотрексату та кальцію фолінату ($M \pm m$)

Показник	До ба	Конт- рольна група	Мето- трексат 1 введення (M1)	Мето- трексат 1 введення + КФ (M1+кф)	Мето- трексат 2 введення (M2)	Мето- трексат 2 введення+ КФ (M2+кф)
Апоптоз, %	3	2,39 ± 0,05	5,61 ± 0,14*	4,56 ± 0,08*	6,36 ± 0,14*	4,17 ± 0,15*
	7		5,44 ± 0,15*	3,90 ± 0,14*	5,98 ± 0,14*	3,95 ± 0,11*
Некроз, %	3	3,00 ± 0,12	6,29 ± 0,05*	5,66 ± 0,36*	7,06 ± 0,30*	5,79 ± 0,21*
	7		6,11 ± 0,11*	5,28 ± 0,12*	6,97 ± 0,09*	5,55 ± 0,06*

Примітка. * – величини, які статистично достовірно від аналогічних показників у контрольній групі тварин ($p < 0,05$).

При застосуванні таргерної терапії кальцієм фолінатом на фоні одноразового застосування метотрексату у піддослідних тварин ці показники змінювались наступним чином: апоптоз нейтрофілів клітин крові становив

($4,56 \pm 0,08$) %, клітини у фазі некрозу склали ($3,90 \pm 0,14$) % на 3 добу, що у 2 рази перевищувало значення у групі інтактних тварин ($p < 0,05$).

Аналогічна динаміка спостерігалась і у групі тварин при дворазовому застосуванні метотрексату. Так, рівень рівень індукованого апоптозу складав ($6,36 \pm 0,14$) % на 3 добу та ($5,98 \pm 0,14$) % на 7 добу. Ці показники були більшими порівняно з показниками інтактних тварин у 2,6 та 2,3 рази, а при застосуванні на цьому фоні терапії супроводу кальцію фолінату нейтрофіли у фазі некрозу склали відповідно ($5,66 \pm 0,36$) % при одноразовому введенні та ($5,79 \pm 0,21$) % при дворазовому введенні, що перевищувало аналогічні показники у групі здорових тварин майже у 2 рази.

Результати проведеного цитофлуориметричного дослідження апоптозу та некрозу показало, що при введенні піддослідним тканинам кальцію фолінату спостерігалось зниження показника раннього апоптозу нейтрофілів крові на 36 % та некрозу на 18 % у групі тварин на 3 добу, що достовірно відрізнялась від показників у групі з одноразовим та дворазовим застосуванням метотрексату ($p < 0,05$).

Таким чином, проведене експериментальне дослідження дозволило зробити висновок про те, що за умови застосування цитостатичної терапії метотрексатом спостерігається виражена індукція процесів апоптозу нейтрофілів клітин крові, зростання числа клітин у пізній стадії апоптозу (некрозу), відбуваються істотні розлади функціонування печінки, зміни у гуморальній ланці імунітету, а також активація ред-окс процесів на тлі виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи захисту організму, а введення кальцію фолінату призводить до достовірного зменшення відсотку клітин у стадії апоптозу та некрозу у нейтрофілах крові тканин експериментальних тварин з нормалізацією гомеостазу в імунній та антиоксидантній системі.

3.2 Гістологічна організація печінки тварин інтактної групи та гістологічні зміни печінки тварин за умов застосування препарату метотрексату в експерименті

Мікроскопічні дослідження печінки тварин інтактної групи показали, що вона має часточкову будову. Часточки розташовані щільно і не чітко контуровані, тому що пухка волокниста сполучна тканина строми органу між часточками погано розвинена. Вона більша за площею навколо тріад.

Основні клітини печінки – гепатоцити в складі часточок розташовані упорядковано у вигляді радіально орієнтованих балок. Тяжі гепатоцитів від периферії часточки, сходяться до її центральної вени. Між балками спостерігаються кровоносні капіляри – синусоїди печінки. По кутах часточок розташовані тріади –міжчасточкові артерія, вена та жовчна протока (рис. 3.1).

Гепатоцити мають переважно полігональну форму, включають одне або два ядра, в світлій каріоплазмі яких наявні базофільні грудки хроматину та ядерця. Для цитоплазми характерне помірно оксифільне забарвлення, спостерігаються базофільні грудки.

Стінку кровоносних капілярів складають подовгасті ендотеліоцити, спостерігаються також клітини Купфера. Кровонаповнення синусоїдів і судин печінки помірне.

Електронномікроскопічні дослідження печінки тварин інтактної групи показали, що для гепатоцитів характерні круглої форми ядра, у каріоплазмі яких переважає еухроматин та наявні великі ядерця. Цитоплазма включає багато органел, які розміщені зонально залежно від функціонального призначення. Гранулярна ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі та лізосоми розташовані переважно у біліарній ділянці клітин. У васкулярному полюсі наявні агранулярна ендоплазматична сітка, скупчення грудок глікогену. Мітохондрій багато і вони розміщені по всій цитоплазмі (рис. 3.2).

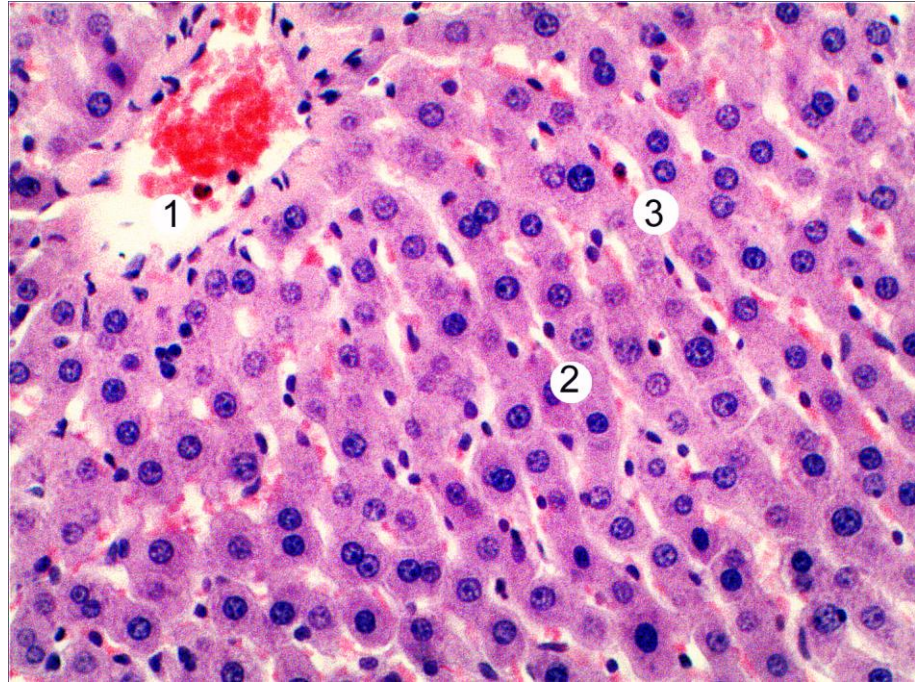


Рисунок 3.1 – Мікроскопічна організація печінки тварини інтактної групи. Центральна вена (1), балкове розташування гепатоцитів (2) в складі часточки органа, гемокапіляр (3). Забарвлення гематоксиліном еозином. $\times 300$

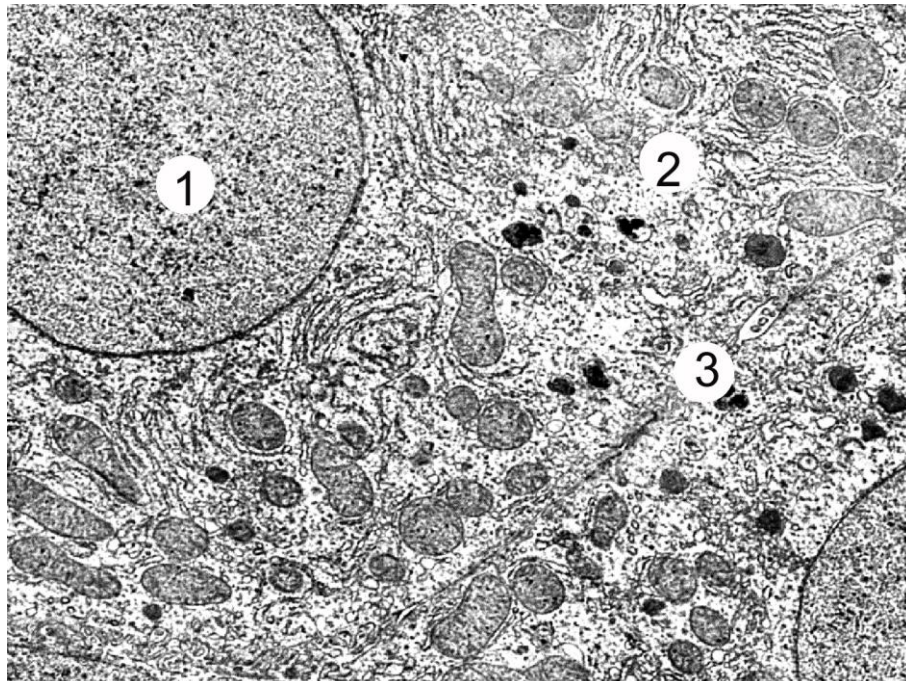


Рисунок 3.2 – Субмікроскопічна організація гепатоцита печінки тварини інтактної групи. Кругле ядро (1), цитоплазма (2), жовчний капіляр (3).

$\times 14\ 000$

Плазмолемі гепатоцитів у біліарних ділянках утворюють жовчні капіляри, в їх просвітах є мікворсинки. Суміжні плазматичні мембрани обмежують щільними контакти та десмосомами просвіт жовчного капіляра.

Плазмолемі васкулярних ділянок контактують з гемокапілярами і створюють чисельні мікворсинки, що розташовані у простір Діссе, обмежений ендотеліальними клітинами.

Таким чином, проведені гістологічні дослідження печінки білих щурів інтактною групи показали, що її будова на світлооптичному та електронно-мікроскопічному рівнях не має видових особливостей, їй властиві загальні закономірності організації. Отримані результати гістоструктури органу в нормі необхідні для виявлення змін, що будуть виникати у експериментальних групах тварин.

Проведені мікроскопічні дослідження печінки тварин при одноразовому введенні препарату метотрексату показали, що патогенний чинник змінює всі структурні компоненти органу. Спостерігаються зміни компонентів судинного русла, центральні, підчасточкові та вени триад мають розширені, кровонаповнені просвіти. У цих ділянках відбувається набряк стромальної сполучної тканини лейкоцитарна інфільтрація (рис. 3.3).

В складі часточок у частині балок відмічаються пошкоджені гепатоцити, особливо у перипортальних ділянках. Порушується упорядковане розташування печінкових клітин, вони мають базафільні, зменшеної площі ядра. У цитоплазмі частини гепатоцитів наявна вакуольна дистрофія.

Сполучна тканина в ділянках триад значно лейкоцитарно інфільтрована (рис. 3.4).

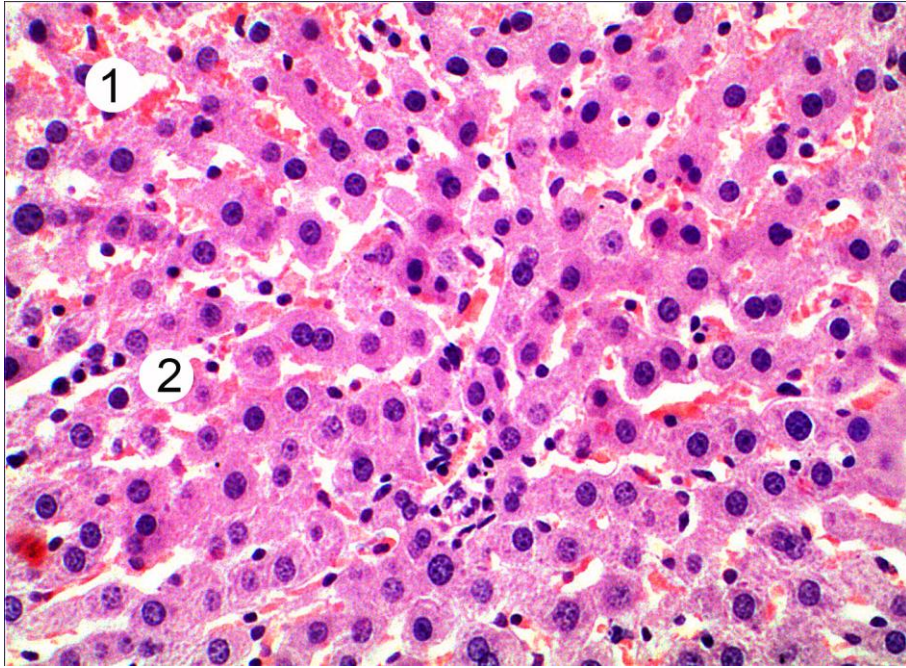


Рисунок 3.3 – Мікроскопічні зміни печінки тварини за умов введення метотрексату. Повнокрівні синусоїдні гемокапіляри (1), деструктивно змінені гепатоцити (2) в складі часточок. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 300

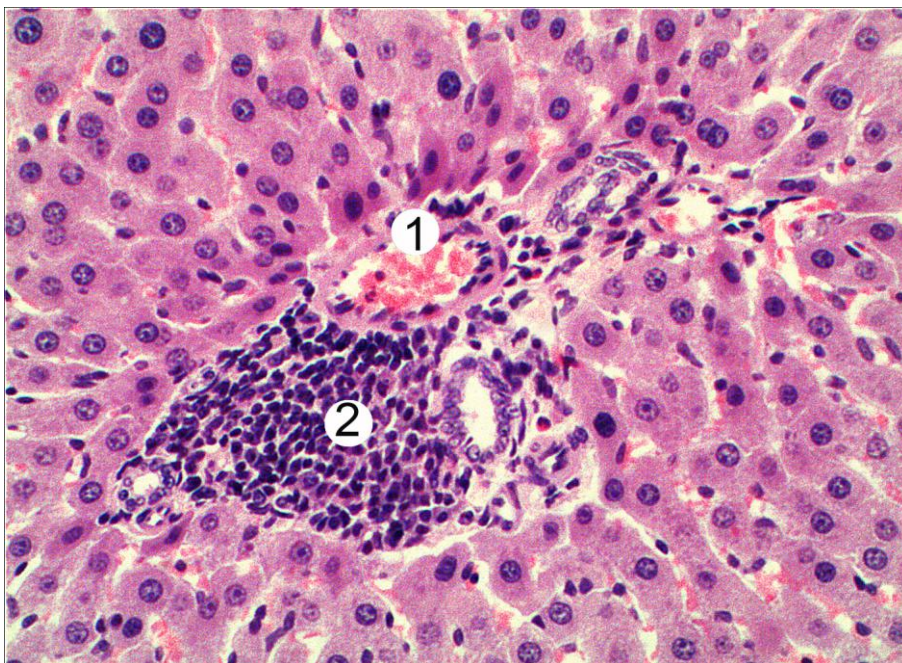


Рисунок 3.4 – Мікроскопічні зміни печінки тварини за умов введення метотрексату

Субмікроскопічні дослідження печінки при експериментальному одноразовому введенні метотрексату також встановили виражені зміни у печінці. Спостерігаються кровонаповнені синусоїдні капіляри. Ендотеліоцити мають світлу набряклу цитоплазму, в ній наявні нечисельні змінені органели. Простори Діссе невеликі, погано виражені, в них мало мікроворсинок. У гепатоцитах наявні зміни ядер і цитоплазми. В каріоплазмі ядер рідко виявляються ядерця, є грудки гетерохроматину. Ядерні мембрани місцями нечіткі, між ними збільшений перинуклеарний простір (рис. 3.5).

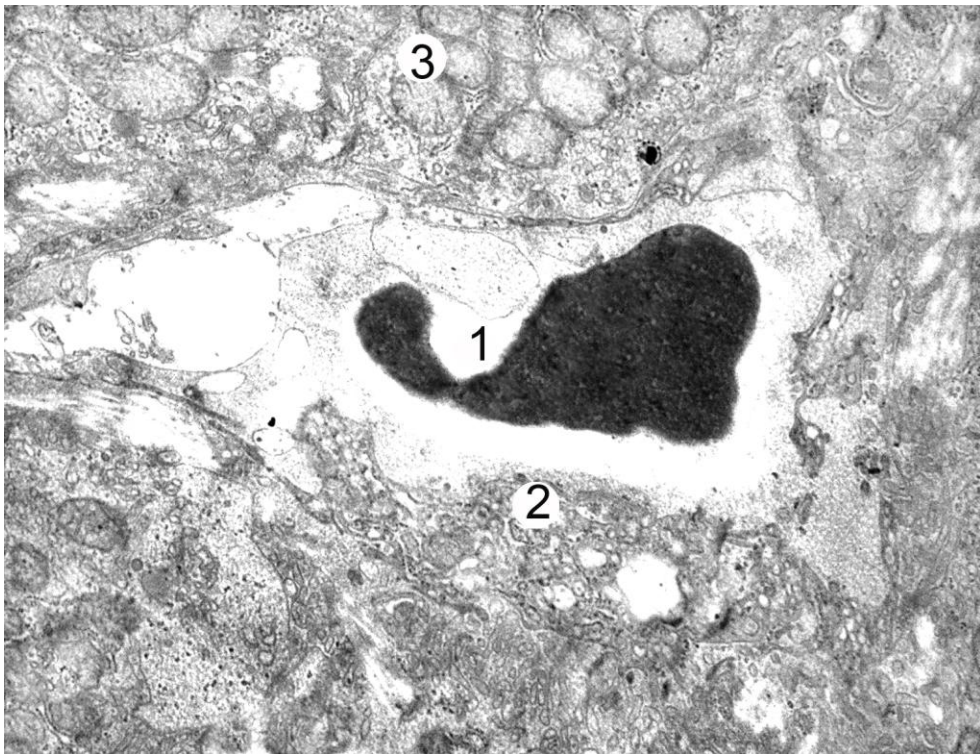


Рисунок 3.5 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра печінки тварини за умов введення метотрексату. Просвіт (1), цитоплазма ендотеліоцита (2), гепатоцит (3). x 14 000

Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі нерівномірно потовщені та частково фрагментовані. У гепатоцитах

наявна гетерогенність розмірів У мітохондріях спостерігається гомогенізація матриксу та руйнування крист (рис. 3.6).

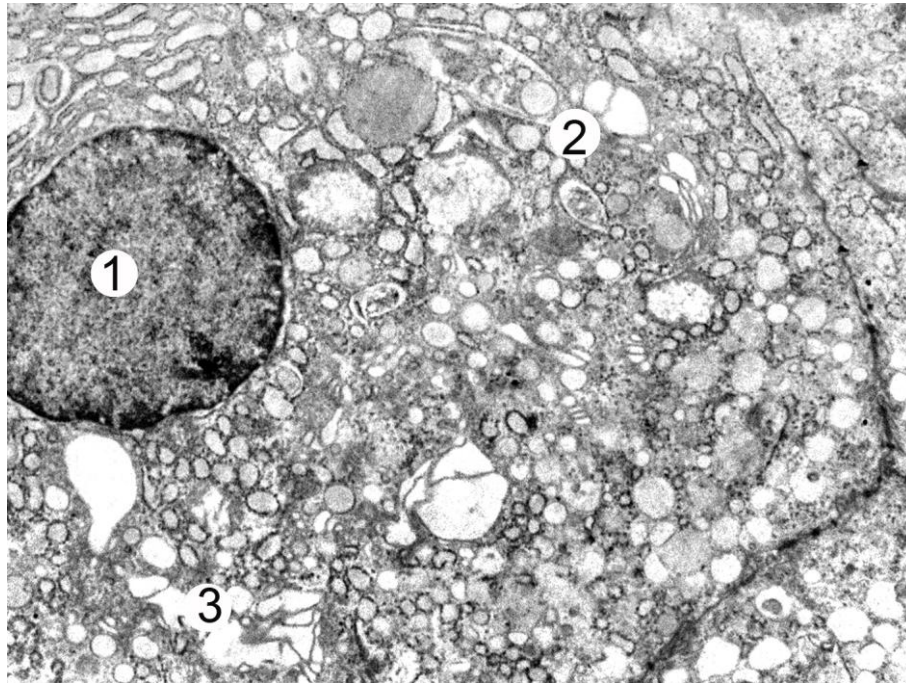


Рисунок 3.6 – Ультраструктурні зміни печінки тварини за умов введення метотрексату. Ядро (1), розширені, фрагментовані канальці ГЕС (2) та комплексу Гольджі (3). x 14 000

Жовчні капіляри у біліарних ділянках гепатоцитів мають широкі просвіти та малу кількість мікрворсинок. Гістологічні дослідження печінки тварин за умов дворазового введення метотрексату встановили більш виразні зміни структурних компонентів органу ніж при попередньому досліді.

Гістологічні дослідження печінки тварин за умов дворазового введення метотрексату встановили більш виразні зміни структурних компонентів органу ніж при попередньому досліді. Значно змінені всі компоненти судинного русла органу. Розширені просвіти центральних і підчасточкових вен, які заповнені еритроцитами, стінки їх нечітко контуровані (рис. 3.7).

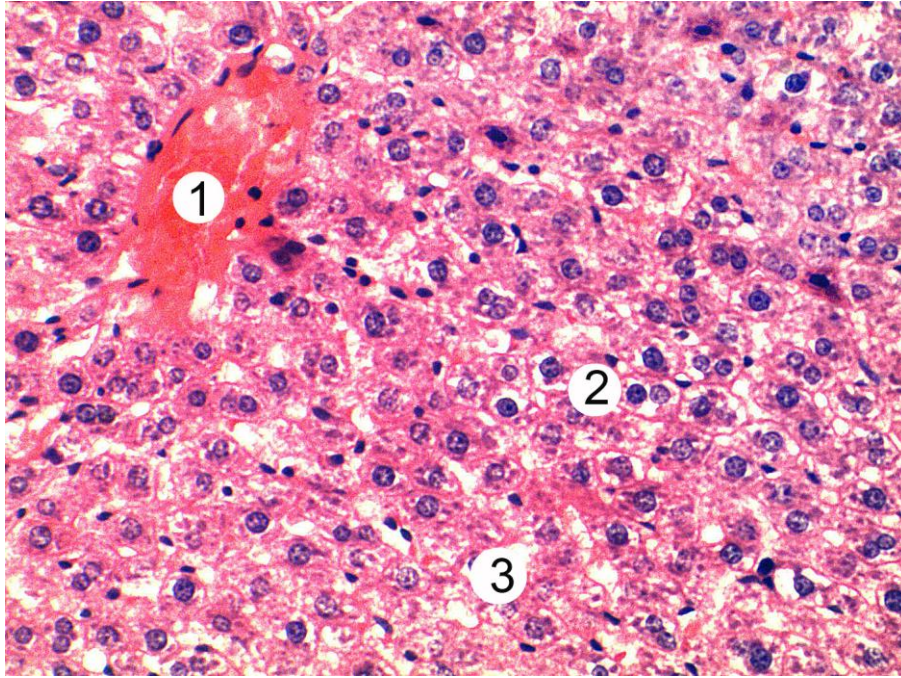


Рисунок 3.7 – Гістологічні зміни печінки тварини за умов дворазового введення метотрексату. 3 широким просвітом кровонаповнена центральна вена (1), порушена часточково-балкова будова, деструктивно змінені гепатоцити (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 300

У печінки порушена часточково балкова організація паренхіми. Спостерігаються ділянки з некротично зміненими гепатоцитами, особливо у проміжних і перипортальних ділянках. Клітини не мають упорядкованого розташування, їх цитоплазма частково або повністю просвітлена внаслідок вакуольної дистрофії. Наявні значної площі ділянки лейкоцитарної інфільтрації (рис. 3.8).

Електронно-мікроскопічні дослідження печінки тварин цієї експериментальної групи встановили значні деструктивні зміни всіх компонентів часточок. Спостерігаються синусоїдні гемокапіляри з розширеними і вузькими просвітами, що відображає явище стазу. Цитоплазма ендотеліоцитів набрякла, в ній мало органел і вони деструктивно змінені. Короткі каналця ендоплазматичної сітки розширені, вакуолеподібні, піноцитозних пухирців і кавеол мало. Мітохондрії

мають світлий матрикс і пошкоджені кристи. Простори Діссе вузькі, кількість мікроворсинок в них невелика. Такий стан стінки гемокапілярів відображає порушення транскапілярного обміну в печінці. Субмікроскопічно в складі часточок у гепатоцитах спостерігаються суттєві зміни органел. Деструкція каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі проявляється їх потовщенням та фрагментацією (рис. 3.9).

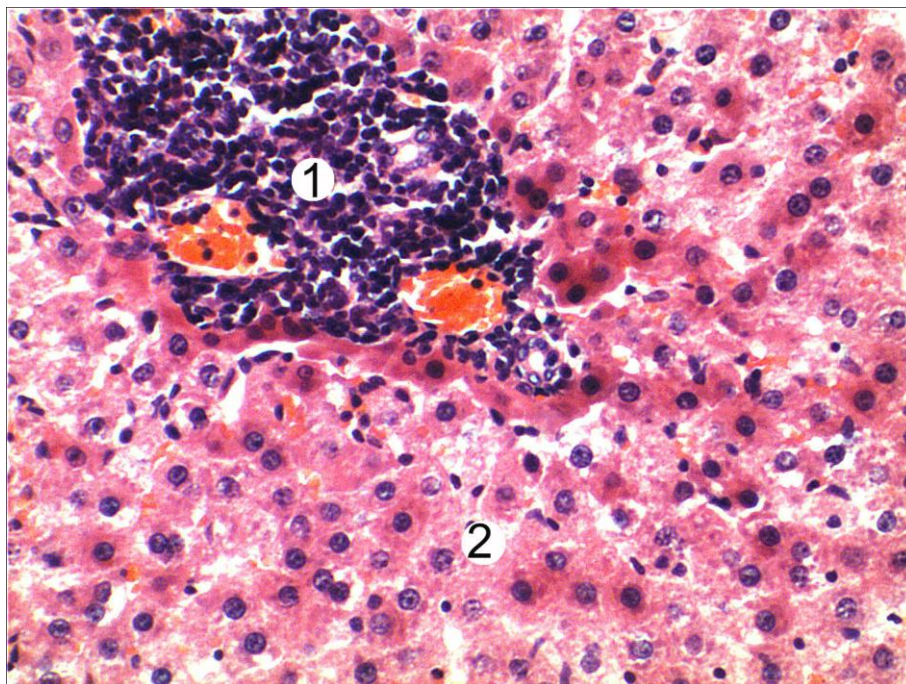


Рисунок 3.8 – Мікроскопічний стан печінки тварини за умов дворазового введення метотрексату. Ділянка лейкоцитарної інфільтрації, деструктивно змінені гепатоцити (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 200

Суттєво зменшується кількість рибосом. Осміофільні, різних розмірів лізосоми локалізовані переважно у міліарних ділянках цитоплазми гепатоцитів (рис. 3.10).

Жовчні капіляри мають переважно вузькі просвіти, також наявні значно розширені з невеликою кількістю мікроворсинок .

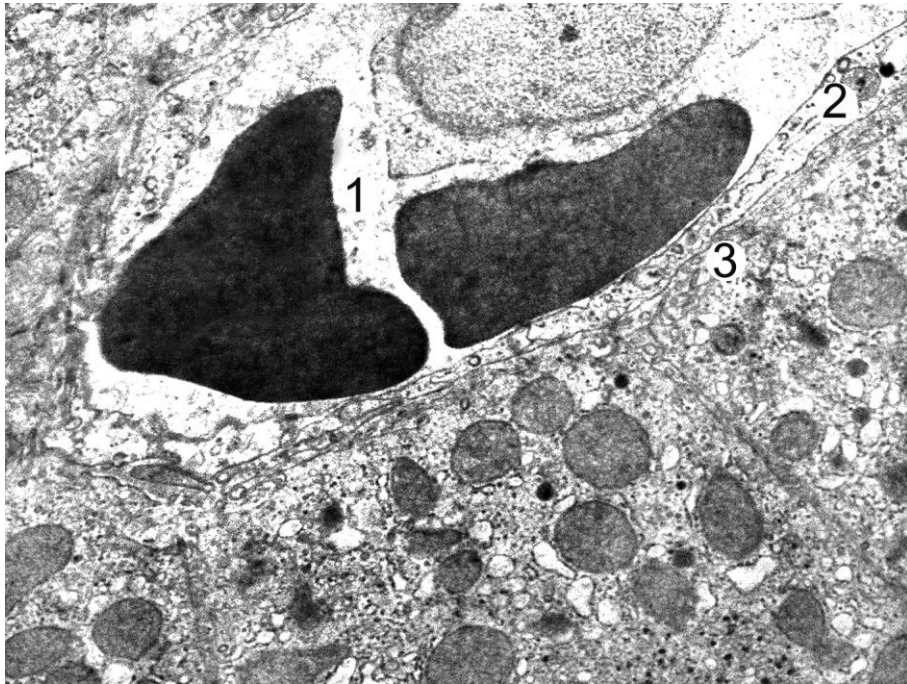


Рисунок 3.9 – Ультраструктура гемокапіляра печінки тварини за умов дворазового введення метотрексату. Широкий просвіт з форменими елементами крові (1), цитоплазма ендотеліоцита (2), нечисельні мікрворсинки у просторі Діссе (3) x 15 000

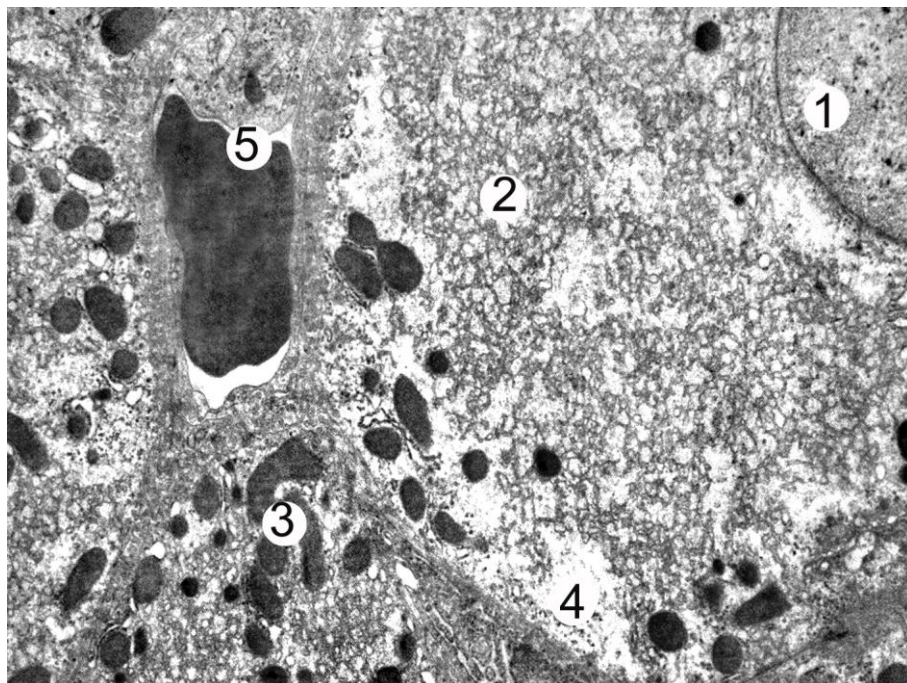


Рисунок 3.10 – Ультраструктурні зміни печінки тварини за умов дворазового введення метотрексату. Ядро (1), розширені, фрагментовані канальця ГЕС (2), мітохондрії (3), електронно світла ділянка цитоплазми гепатоцита (4), кровоносний капіляр з вузьким просвітом (5). x 12 000

Таким чином, проведені мікроскопічні та електронно мікроскопічні дослідження печінки білих щурів за умов введення метотрексату встановили, що структурні компоненти органу значно деструктивно змінюються і особливо при дворазовому введенні препарату.

Мікроскопічні дослідження печінки тварин *за умов корекції одноразового застосування метотрексату кальцій фолінатом* встановили кращий стан структурної організації органу. В складі судинного русла спостерігаються розширені центральні і під часточкові вени, але не так значно як у печінки тварин без корекції.

Структурна балково-часточкова організація гепатоцитів також покращується порівняно з групою тварин без проведення корекції. Гепатоцити усіх ділянок часточки є менш зміненими. Цитоплазма більшості клітин має звичайне оксифільне забарвлення, круглі ядра чітко контуровані. Проте по периферії часточок наявні гепатоцити з просвітленими ділянками цитоплазми. В просвітах помірно розширених синусоїдів виявляються еритроцити та макрофаги. (рис. 3.11).

Відмічаються невеликі ділянки лейкоцитарної інфільтрації стромальної сполучної тканини біля триад.

Електронномікроскопічні дослідження печінки тварин за умов корекції одноразового застосування препарату метотрексат кальцій фолінатом також встановили кращий стан ультраструктурних компонентів часточок органу. Більшість гепатоцитів має округло-овальні ядра з чіткими контури мембран каріолеми. У каріоплазмі переважає еухроматин та наявні крупні ядерця, навколо яких багато рибосомальних гранул.

Цитоплазма гепатоцитів включає протяжні каналця гранулярної ендоплазматичної сітки, на їх мембранах є рибосоми, а в гіалоплазмі полісоми. У біліарному полюсі цитоплазми наявні короткі каналця агранулярної ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі пухирці і вакуолі.

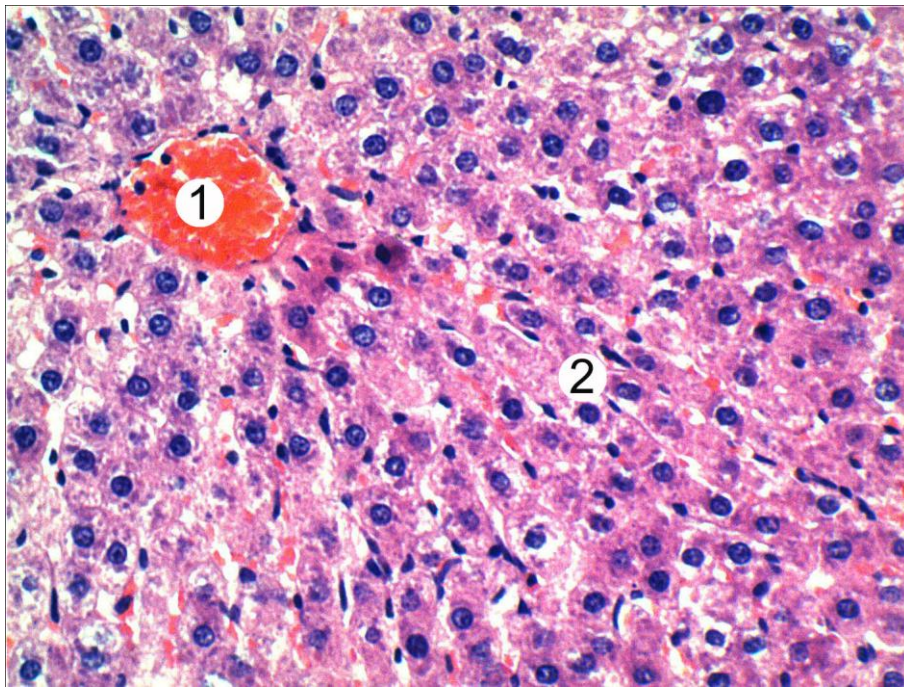


Рисунок 3.11 – Мікроскопічний стан печінки тварини за умов корекції одноразового застосування препарату метотрексат кальцій фолінатом. Центральна вена (1), гепатоцити (2) в складі печінкових балок часточки. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 300

Частина мітохондрій гіпертрофована, проте є невеликі органели, що свідчить про їх гіперплазію. У мітохондріальному матриксі кристи чітко контуровані. У цитоплазмі мало, порівняно з клітинами печінки інтактних тварин, грудок глікогену. Просвіти жовчних капілярів неширокі, в них спостерігається багато мікроворсинок (рис. 3.12).

Субмікроскопічно більшість гемокапілярів печінки мають неширокі просвіти, у яких є формені елементи крові. Цитоплазма ендотеліальних клітин без ознак набряку, органел небагато, але вони добре структуровані.

Простори Діссе невеликі, з боку плазмолемиваскулярного полюсу гепатоцитів багато мікроворсинок (рис. 3.13).

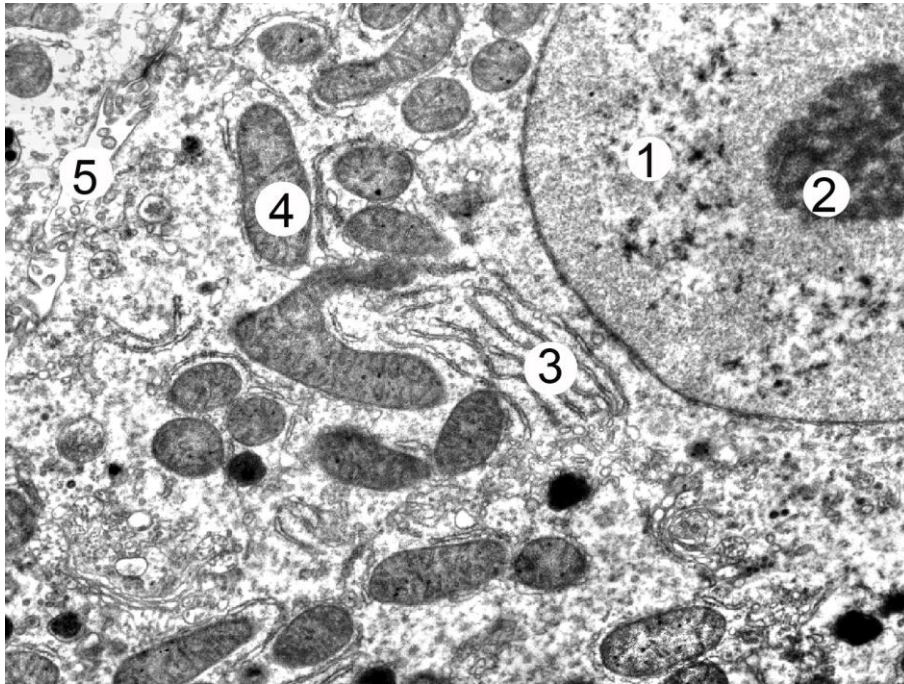


Рисунок 3.12 – Субмікроскопічний стан гепатоцита печінки тварини за умов корекції одноразового застосування препарату метотрексат кальцій фолінатом. Кругле ядро (1) з ядерцем (2), канальця ГЕС (3), мітохондрія (4), жовчний капіляр (5). x 23 000

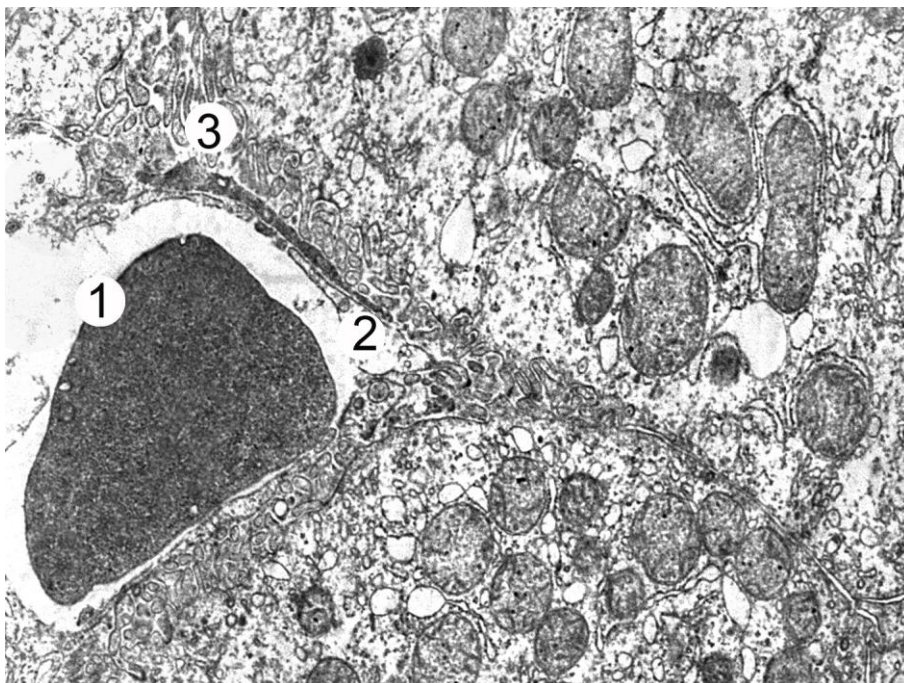


Рисунок 3.13 – Ультраструктура гемокапіляра печінки тварини за умов корекції одноразового застосування препарату метотрексат кальцій фолінатом. Просвіт з еритроцитом (1), цитоплазма ендотеліюцита (2), простір Діссе з мікроворсинками (3).x 17 000

Мікроскопічні дослідження печінки тварин за умов *корекції дворазового застосування препарату метотрексат кальцій фолінатом* встановили покращення структурної організації органу, проте ефективність корегуючого препарату не так значна як у попередньому досліді. Центральні і підчасточкові вени розширені, та кровонаповнені але не так значно як у печінки тварин без корекції.

Структурна організація гепатоцитів в складі часточок покращується порівняно з групою тварин без проведення корекції, проте цитоплазма багатьох клітин має ознаки вакуольної дістрофії. Відмічається нормалізація структури більшості ядер та наявність двоядерних гепатоцитів. Синусоїдні гемокапіляри малозмінені, в їх помірних просвітах спостерігаються еритроцити та клітини Купфера (рис. 3.14).

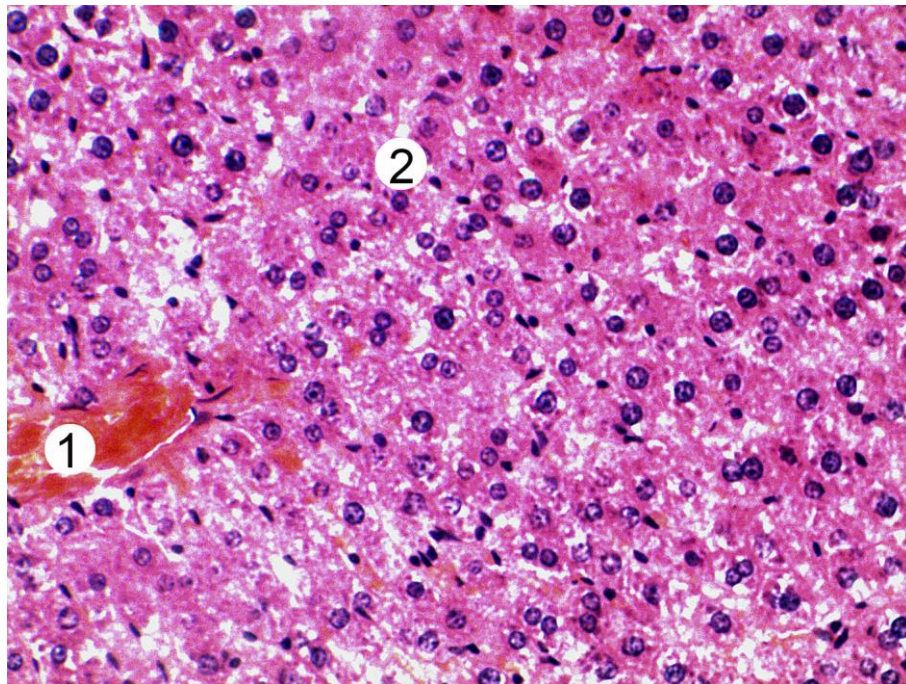


Рисунок 3.14 – Мікроскопічний стан печінки тварини за умов корекції дворазового застосування препарату метотрексат кальцію фолінатом. Центральна вена (1), гепатоцити (2) в складі печінкових балок часточки.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200

В печінці тварин даної експериментальної групи залишаються ділянки лейкоцитарної інфільтрації, переважно в сполучній тканині біля триад. Електронно-мікроскопічні дослідження печінки тварин за умов корекції дворазового застосування препарату метотрексат кальцій фолінатом також встановили кращій стан ультраструктурних компонентів часточок органу, проте не так значно, як у попередньому досліді. Найбільш позитивно впливав препарат на структуру ядер (рис. 3.15).

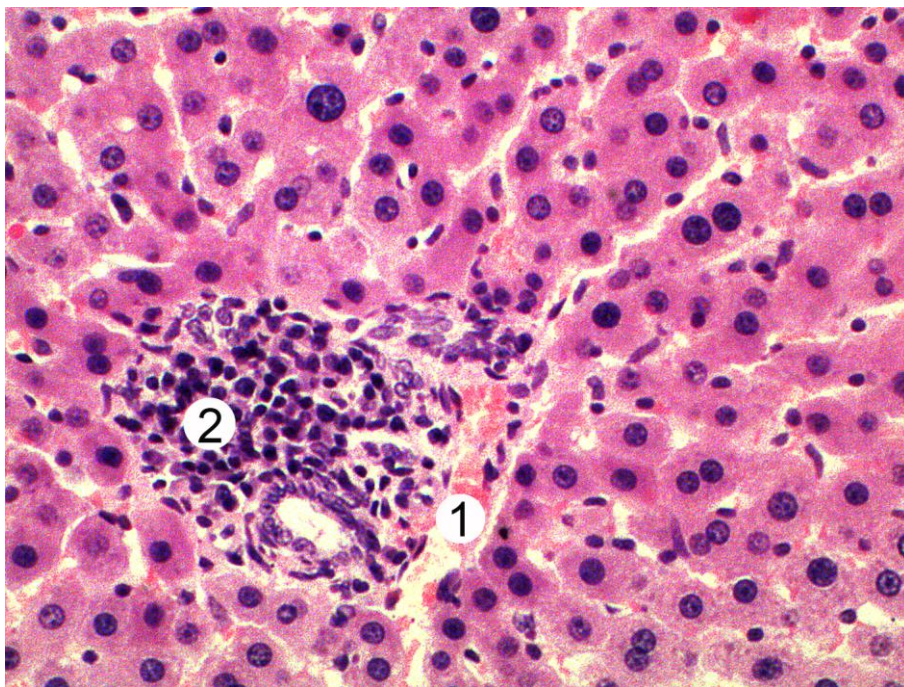


Рисунок 3.15 – Мікроскопічний стан печінки тварини за умов корекції дворазового застосування препарату метотрексат кальцію фолінатом. Кровонаповнена міжчасточкова артерія (1), лейкоцитарна інфільтрація (2) ділянки триади. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 300

У більшості гепатоцитів ядра мають круглу форму, чіткі мембран каріолеми, а каріоплазму складає еухроматин та наявні крупні ядерця, навколо яких багато рибосомальних гранул (рис. 3.16). Проте у цитоплазмі спостерігаються зміни органел, розширені каналця гранулярної ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі. Частина мітохондрій

гіпертрофована, але вони мають осміюфільний матрикс і в них погано контуровані кристи. Відмічаються ділянки електронно-світлої гіалоплазми, особливо у периферійних ділянках клітин. У цитоплазмі мало, порівняно з клітинами печінки інтактних тварин, грудок глікогену. Жовчні капіляри мають неширокі просвіти, в них спостерігаються мікроворсинки.

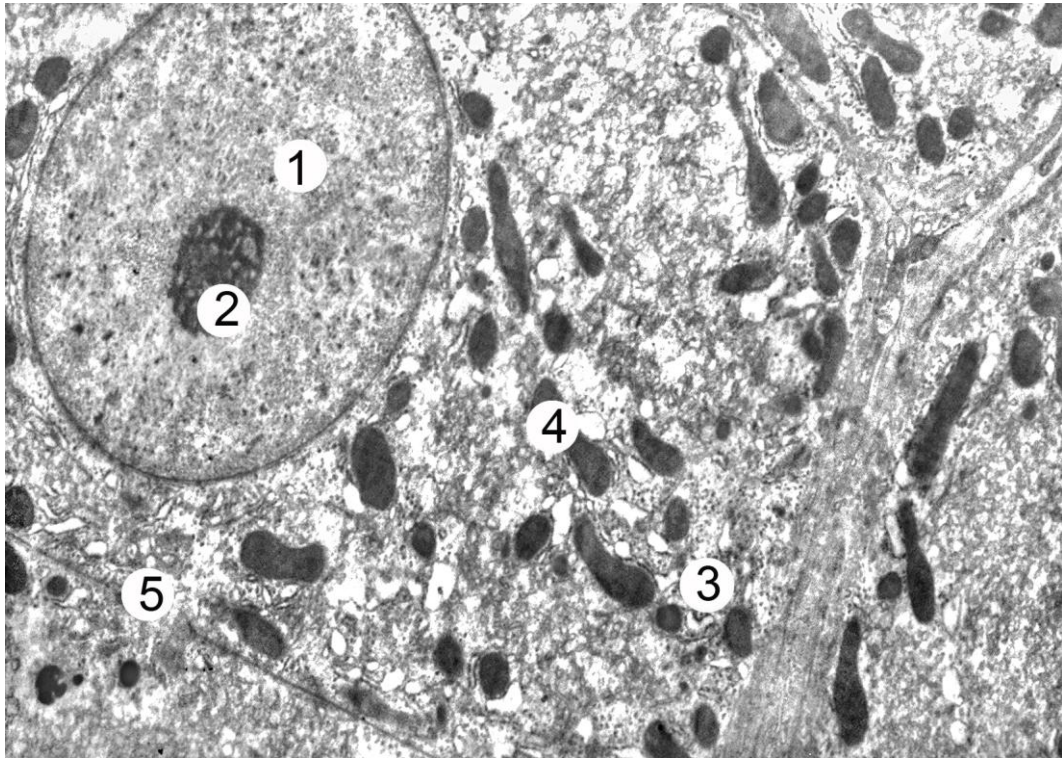


Рисунок 3.16 – Субмікроскопічний стан гепатоцита печінки тварини за умов корекції дворазового застосування препарату метотрексат кальцію фолінатом. Кругле ядро (1) з ядерцем (2), канальця ГЕС (3), мітохондрія (4), жовчний капіляр (5). x 23 000

Таким чином, проведені мікроскопічні та електронно мікроскопічні дослідження встановили, що за умов корекції дворазового застосування препарату метотрексат кальцію фолінатом, структурна організація гепатоцитів в складі часточок покращується порівняно з групою тварин без проведення корекції, але не так значно, як за умов корекції одноразового застосування препарату. Встановлено, що зміни судинних компонентів

органу, гепатоцитів в складі часточок органу менші ніж у групах тварин без використання корегуючого чинника. Субмікроскопічно виявлено позитивний вплив кальцію фолінату на структуру синусоїдних гемокапілярів, ядер і органел цитоплазми гепатоцитів. Реорганізація структур компонентів печінки, відносно їх відновлення свідчить про покращення функціональних можливостей органу.

3.3 Різні дози метотрексату та захисна дія кальцію фоліната на гістологічну організацію ендометрію та міометрію матки в експерименті

Морфологічна структура ендометрію є основою для фізіологічних процесів імплантації при матковій вагітності. Однак, проблема впливу різних доз метотрексату на морфологічний стан ендометрію та міометрію ще мало вивчалась. Також, на нашу думку, є доцільним пошук препаратів, що мають захисну дію на ендометрій при застосуванні метотрексату.

Нами було досліджено токсичний вплив метотрексату на структуру міометрію та ендометрію експериментальних тварин в залежності від дози та оцінити захисний ефект кальцію фолінату після одноразового та дворазового введення метотрексату.

При вивченні гістологічної організації тканини матки тварин контрольної групи виявлено, що вона має типову будову. Стінка органу побудована з трьох оболонок - ендометрію, міометрію та периметрію. Ендометрій включає епітеліальну та власну пластинки. Одношаровий епітелій включає високі клітини: війчасті та секреторні. Епітеліальна пластинка утворює глибокі інвагінації у власну пластинку ендометрію у вигляді трубочок і формує маткові залози. Пухка сполучна тканина власної пластинки має багато волокон, між якими наявні подовгастої форми фібробласти.

Міометрій представлений гладкою м'язовою тканиною, що розташована у три шари. Гладкі міоцити на повздовжньому перерізі мають

подовгасту форму, помірно базофільну цитоплазму та еліпсоподібне ядро. Між м'язовими волокнами розташовані неширокі смужки стромальної сполучної тканини та судини.

Периметрій представлений пухкою сполучною тканиною, що вкрита мезотелієм.

Проведені мікроскопічні дослідження матки тварин при одноразовому введенні метотрексату показали, що патогенний чинник змінює структурні компоненти органу. Спостерігається набряк цитоплазми епітеліоцитів ендометрію, вони виглядають більш об'ємними. Ядра частини клітин мають неправильну форму внаслідок інвагінацій каріолеми, окремі пікнотично змінені. Відмічається інфільтрація епітеліальної пластинки лейкоцитами, переважно у базальних ділянках між епітеліоцитами наявні лімфоцити та нейтрофіли (рис. 3.17).

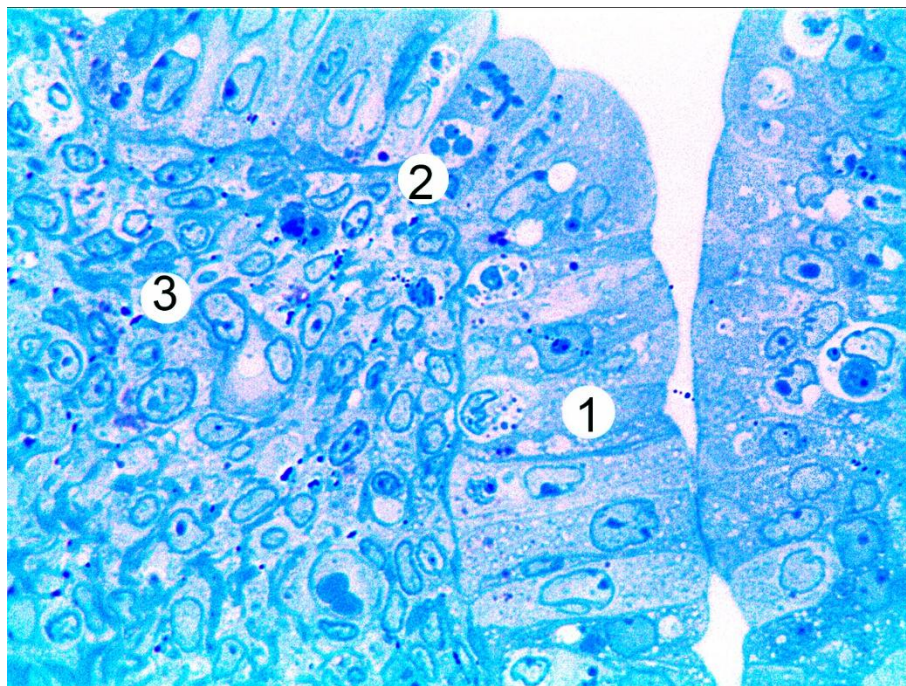


Рисунок 3.17 – Мікроскопічні зміни ендометрію матки тварини за умов введення метотрексату. Епітеліоцити (1), лейкоцити (2) у ділянці інфільтрації, власна пластинка (3). Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. x 400

У м'язовій оболонці зміни незначні, міоцити мають характерну подовгасту форму та елєпсоподібні ядра. Спостерігається кровонаповнення судин, особливо вен і гемокапілярів, потовщеною виглядає стінка артерій. У стромальній сполучній тканині збільшується вміст аморфного компоненту, що відображає її набряк.

Гістологічні дослідження матки тварин за умов дворазового введення метотрексату встановили більш виразні зміни структурних компонентів органу, ніж у групі тварин при одноразовому введенні препарату. Частина епітеліоцитів ендометрію мають просвітлену набряклу цитоплазму і виглядають більшими. Наявні клітини менших розмірів з пікнотичними ядрами, що мають неправильну форму, базофільну каріоплазму. Такі гістологічні ознаки деструкції епітеліоцитів свідчать про їх загибель та здатність до десквамації. Також спостерігається інфільтрація епітеліальної пластинки лейкоцитами, переважно у базальних ділянках між епітеліоцитами наявні лімфоцити та нейтрофіли.

Виявляються також значно змінені структурні компоненти судинного русла органу: спостерігаються зі значно розширеними, кровонаповненими просвітами вени, а також периваскулярний набряк (рис. 3.18).

Артерії також кровонаповнені, їх стінка витончена. У м'язовій оболонці відмічаються ділянки з міоцитами, що включають базофільні неправильної форми ядра та нечіткі плазмолєми.

Таким чином, проведені мікроскопічні дослідження матки білих щурів за умов введення метотрексату встановили, що структурні компоненти ендометрію і міометрію змінюються і особливо при дворазовому введенні препарату.

Мікроскопічні дослідження матки за умов одноразового застосування препарату метотрексат та корекції кальцію фолінатом встановили кращий стан структурної організації органу. Гістологічний стан ендотетрію подібний будові цієї оболонки матки тварин інтактної групи.

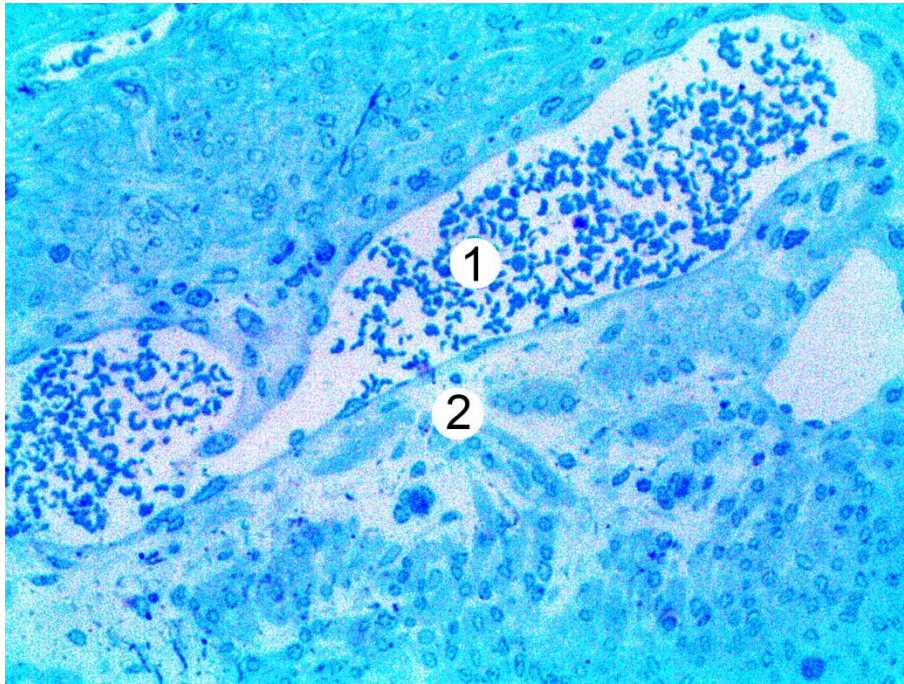


Рисунок 3.18 – Гістологічні зміни матки тварини за умов дворазового введення метотрексату. З широким просвітом кровонаповнена вена (1), периваскулярний набряк (2). Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. x 100

Епітеліальну пластинку складають клітини з округлими ядрами, що мають в каріоплазмі еухроматин та ядерця. Цитоплазма епітеліоцитів однорідна, у базальних ділянках інфільтрація лейкоцитами помірна. Просвіти маткових залоз неширокі. Власна пластинка також немає ознак деструкції. Волокнисті компоненти міжклітинної речовини та фібробласти добре структуровані, наявні невеликі світлі ділянки, утворені за рахунок набряку аморфного компоненту (рис. 3.19).

Гладкі міоцити в складі м'язової тканини міометрію також виглядають незміненими. Вони мають подовгасту форму, помірно базофільну цитоплазму та еліпсоїдне ядро. Між м'язовими волокнами розташовані неширокі прошарки стромальної сполучної тканини. Більшість судин мають помірні просвіти, у яких наявні формені елементи крові, переважно еритроцити.

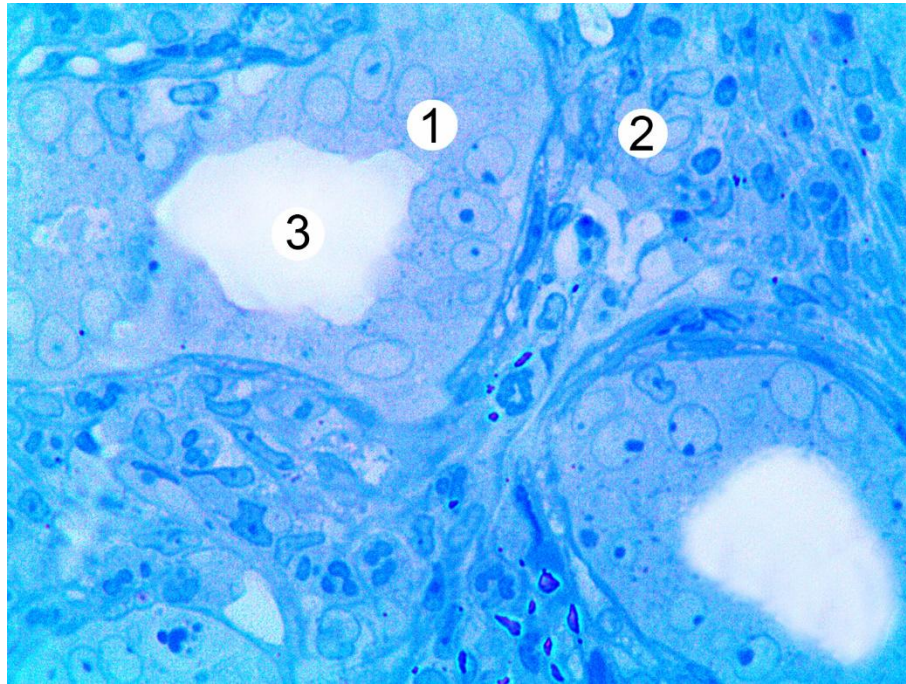


Рисунок 3.19 – Мікроскопічний стан матки тварини за умов одноразового застосування препарату метотрексат та корекції кальцію фолінатом. Епітеліальна (1) і власна (2) пластинки, просвіт маткової залози (3). Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. x 400

Мікроскопічні дослідження матки тварин за умов дворазового застосування препарату метотрексат та корекції кальцію фолінатом встановили покращення структурної організації органу, проте ефективність препарату не так значна, як у попередньому досліді. Частина епітеліоцитів ендометрію мають просвітлену набряклу цитоплазму, наявні ядра з нерівними контурами каріолеми. Клітин з пікнотичними ядрами та ознаки значної деструкції цитоплазми не виявляється. Інфільтрація епітеліальної пластинки лейкоцитами помірна, у базальних ділянках між епітеліоцитами наявні лімфоцити та нейтрофіли (рис. 3.20).

За умов застосування кальцію фолінату після дворазового введення метотрексату мікроскопічно встановлено кращий стан міометрію матки. У шарах м'язової оболонки зміни незначні, міоцити мають характерну подовгасту форму та елєпсоподібні ядра. Наявний помірний набряк

стромальної сполучної тканини та периваскулярний набряк. Більшість кровоносних судин не змінені, проте спостерігається кровонаповнення вен і венул.

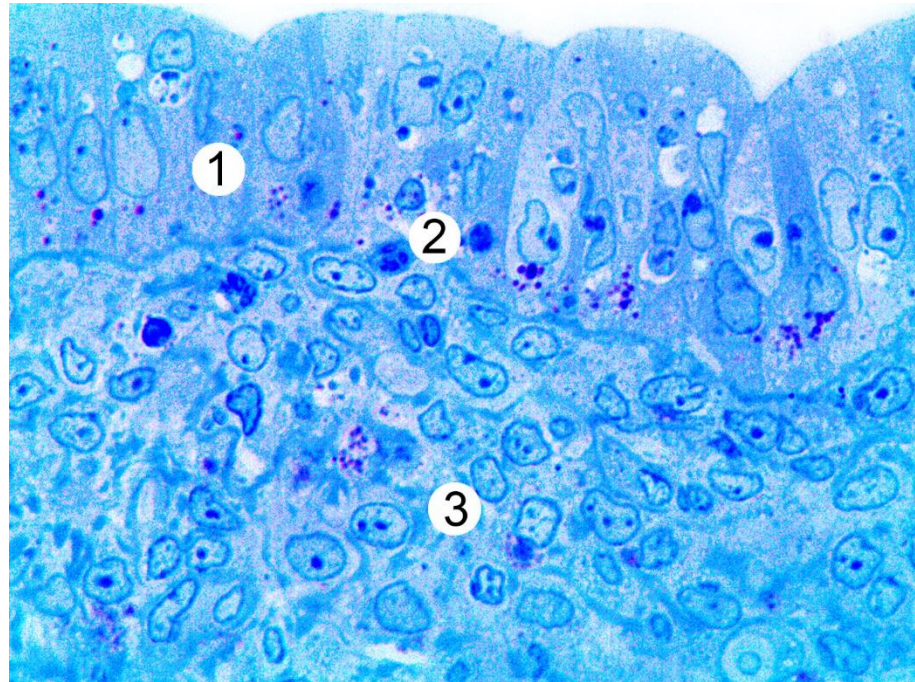


Рисунок 3.20 – Мікроскопічний стан матки тварини за умов дворазового застосування препарату метотрексат та корекції кальцію фолінатом. Епітеліоцити (1), лейкоцити (2) у ділянці інфільтрації, власна пластинка (3). Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. x 400

Таким чином, проведені мікроскопічні та електронномікроскопічні дослідження встановили, що за умов застосування кальцію фолінату після дворазового введення метотрексату, структурна організація компонентів матки покращується порівняно з групою тварин без проведення корекції, але не так значно, як за умов застосування кальцію фолінату після одноразового застосування метотрексату.

Отже, проведені експериментальні дослідження встановили, що застосування метотрексату негативно впливає на гістологічну та морфологічну організацію ендометрію та міометрію піддослідних тварин.

Одноразове та дворазове введення метотрексату призводить до деструктивних змін в клітинах ендометрію та міометрію. Напівтонкі зрізи виявляють ділянки з міоцитами, що включають базофільні неправильної форми ядра та нечіткі плазмолемі. Очевидно цитостатик запускає апоптоз через механізм пошкодження клітинних та внутріклітинних структур. Застосування кальцію фолінату при одноразовому використанні цитостатику нівелює негативну дію препарату та наближає гістологічну організацію стінки матки до стану здорових тварин. Після дворазового використання метотрексату захисна дія кальцію фолінату не настільки виражена, прослідковується набряк стромальної сполучної тканини та периваскулярного простору, але більшість кровоносних судин залишаються не змінені. Особливо значимим, на нашу думку, є те, що ядра клітин міоцитів зберігають еліпсоїдну форму і пошкоджених ядерних структур клітин ендометрію виявлялось значно менше порівняно з групою тварин, що отримували тільки метотрексат без кальцію фоліната. Отже, введення метотрексату, окрім лікувального впливу на перебіг ектопічної вагітності, має ще й негативну дію на структуру ендометрію і запускає процеси апоптозу не лише в слизовій оболонці матки, але й ядерному апараті міоцитів, що вимагає додаткового застосування цитопротекторів та відстрочення у часі настання наступної вагітності з повноцінним відновленням ендометрію для інвазії заплідненої яйцеклітини.

Таким чином, проведене дослідження дозволило вперше оцінити негативний вплив одноразового та дворазового введення метотрексату на організаційну структуру міометрію та ендометрію в експерименті.

Нами виявлено, що токсичний вплив метотрексату на структурну архітектоніку матки дозозалежний. При дворазовому застосуванні цитостатика, процеси апоптозу власної пластинки ендометрію більш виражені, ніж при застосуванні однієї дози.

Виявлено, що протективна дія кальцію фолінату реєструвалась не лише після одноразового введення метотрексату, але й після дворазового введення цитостатика.

Дворазове введення метотрексату призводить до значних деструктивних змін структурних компонентів різних шарів матки, тому може бути використане лише при наявності показань до нього в клінічних умовах та потребує тривалої реабілітації таких жінок і адекватної прегравідарної підготовки. Використання кальцію фолінату знижує побічні ефекти метотрексату і дозволяє застосовувати його для зниження ризиків ушкодження ендометрію та міометрію у жінок, що ще не реалізували свою репродуктивну функцію.

Основні результати розділу опубліковані у працях автора [109, 110].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ, РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ТА ШАНСУ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЕКТОПІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ

4.1 Ретроспективний аналіз історій хворих з позаматковою вагітністю та шанси ризику виникнення ектопічної вагітності

За результатами статистичних звітів протягом 2005–2015 років в умовах гінекологічного стаціонару Тернопільської комунальної міської лікарні № 2. Абсолютна кількість позаматкових вагітностей в 2010 році перевищувала показники у 2005 на 49,4 %, а порівняно з 2010 роком – на 28,9 % (рис. 4.1).

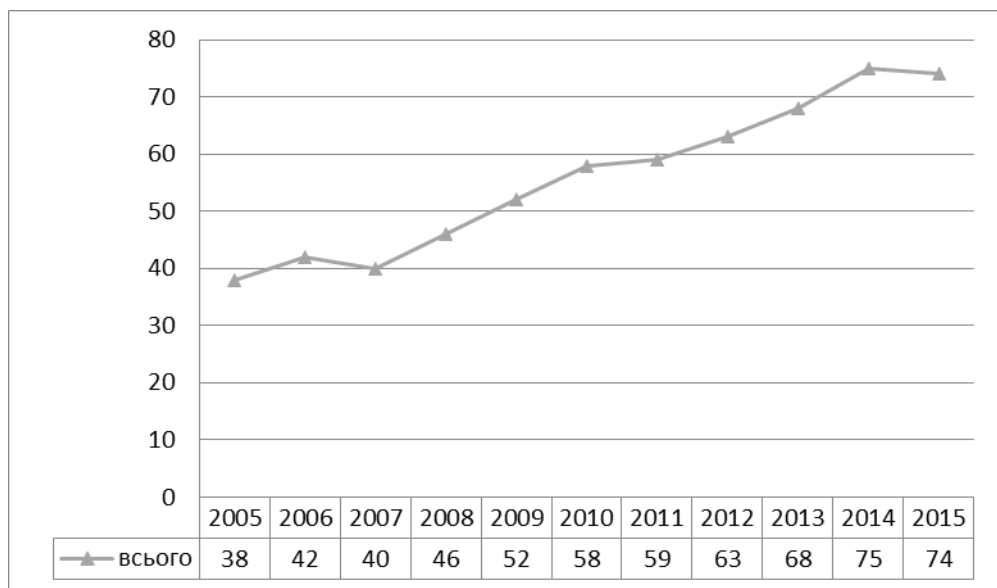


Рисунок 4.1 – Кількість жінок з позаматковою вагітністю госпіталізованих в гінекологічне відділення Тернопільської комунальної міської лікарні № 2

Ми провели аналіз різних методів лікування позаматкової вагітності в динаміці по роках. За звітній період в структурі методів лікування позаматкових вагітностей відбулися значні зміни, які показані на рисунку 4.2. Так, в 2005 та в 2006 році частка лапаротомних операцій

складала 86,88 % та 83,33 % відповідно, а медикаментозне лікування – лише 13,16 % і 16,67 % відповідно. У 2015 році кількість хворих, лікованих метотрексатом становила більше половини, а саме 51,35 %, що порівняно з 2010 і 2005 роком збільшилося на 16,97 % та 38,19 % відповідно, а лапаротомних операцій зменшилося від 86,88 % в 2005 році до 18,92 % в 2015 році. Лапароскопічний доступ переважав лапаротомний доступ у 2015 році майже у два рази (29,73 % і 18,92 % відповідно).

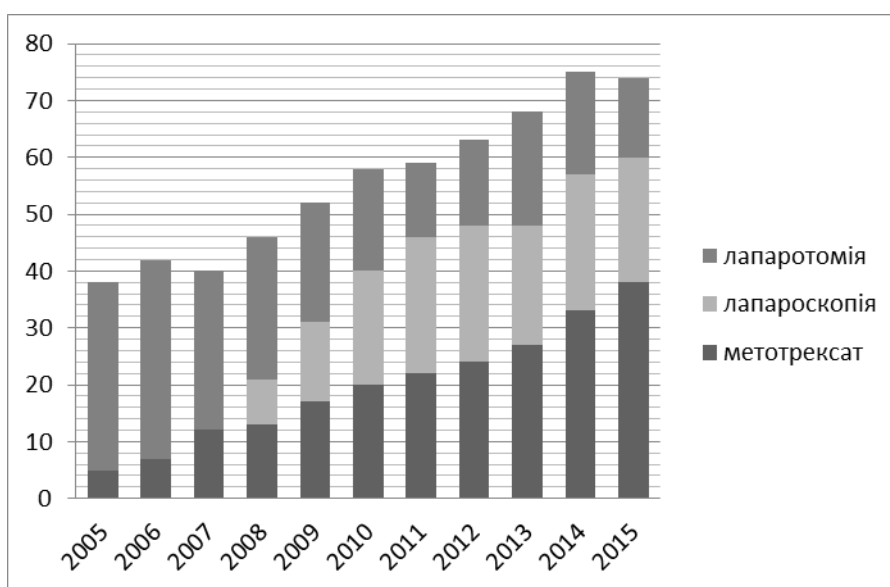


Рисунок 4.2 – Кількість хворих з позаматковою вагітністю, які були ліковані оперативним (лапаротомним, лапароскопічним) та медикаментозним методами

Таким чином, з моменту затвердження МОЗ України протоколу лікування позаматкової вагітності метотрексатом практика застосування медикаментозного лікування ектопічної вагітності набула значного поширення. І при зростанні набутого досвіду консервативного лікування частіше почали застосовувати мультидозу метотрексату, які мали позитивний ефект, але у той же час супроводжувались ранніми та пізніми ускладненнями, що стало стимулом для пошуку адекватної терапії супроводу та проведення даного дослідження. Застосування лапароскопічного оперативного втручання набуло широкого використання з моменту відкриття

лапароскопічної операційної в закладі та навчанні широкого кола лікарів хірургічним навикам застосування спеціального обладнання. Так, у 2008 році була проведено перше лапароскопічне втручання і з цього року відсоток лапароскопічного доступу оперативного лікування позаматкової вагітності зростав і досяг майже 30 % у 2015 році. Кількість лапаротомних втручань відповідно зменшувалась і використовувалась, переважно, при перерваних ектопічних вагітностях, що супроводжувались геморагічним шоком.

Ми провели ретроспективний аналіз історій хвороб 350 хворих з позаматковою вагітністю, що знаходились на лікуванні протягом останніх 10 років порівняно з 30 гінекологічно здоровими пацієнтками. Для уточнення ролі анамнестичних чинників в виникненні позаматкової вагітності ми проаналізували характер і особливості менструальної, генеративної функції, перебіг захворювання та наявність екстрагенітальної патології. Для порівняння було обстежено 30 здорових невагітних жінок віком від 18 до 28 років. За соціальним положенням переважна більшість були студентками (27 (90,0 %), решта – домогосподині (3 (10,0 %)). Перші місячні розпочались в 13-14 років у 28 (93,3 %) обстежених, в 15-16 років – 2 (6,7%). Статевим життям жили 27 (90,0%) обстежених, 3 (10,0 %) – не жили статевим життям та не були в шлюбі. У 9 (30,0%) були одні , а у 2 (6,6%) – двоє нормальних пологів.

При проведенні ретроспективного дослідження встановлено ранній початок статевого життя у 72,6 % жінок з ектопічною вагітністю проти 16,7 % у контрольній групі (OR=7,60; 95 % CI: (3,29-17,28); $p<0,05$). Тому ця ознака можливо є одним із шансів ризику розвитку позаматкової вагітності. З анамнезу встановлено, що дитячими інфекціями (кір, коклюш, паротит, вітряна віспа) хворіло та 285 (81,40 %) та пацієнток з позаматковою вагітністю та 5 (16,15 %) жінок контрольної групи. (OR=8,8; 95% CI: (3,29-23,49); $p<0,05$).

Частими були скарги на захворювання сечовидільної системи – пієлонефриту, циститу та сечокам'яної хвороби. Нами було виявлено досить висока частота – 44.5 % хвороб сечовидільної системи в групі з позаматковою вагітністю та значимо відрізнялось від групи контролю – 1 (3,3 %), ($p < 0,05$), (OR=6,50; 95 % CI: (2,22-19,81)). В анамнезі на проведений артифіціальний аборт вказувало 25 пацієнток (7,1 %) та 1 (3,3 %) жінок контрольної групи. (OR=2,22; 95 % CI: (0,29-7,08); $p < 0,05$).

Шкідливі звички (зловживання алкоголем, наркотиками) заперечували всі жінки, але 73 (20,9 %) хворих з позаматковою вагітністю та 2 жінки (6,7 %) групи контролю курили до вагітності (OR=3,68; 95 % CI: (0,85-15,84); $p < 0,05$).

Важливим фактором ризику виникнення позаматкової вагітності є перенесені запальні захворювання жіночих статевих органів: в обстежуваній групі -245 (70,0 %) та 1 жінка (3,3 %) групи контролю. (OR=7,66; 95 % CI: (3,19-18,41); $p < 0,05$).

У ході ретроспективного дослідження при вивченні гінекологічного анамнезу обстежених пацієнток було встановлено, що внутрішньоматкові контрацептиви майже в чотири рази частіше зустрічаються в групі пацієнток з позаматковою вагітністю порівняно з контролем. (OR=3,94; 95 % CI: (1,09-6,01); $p < 0,05$). Також виявлено, що у групі пацієнтів з позаматковою вагітністю у 7,1 % мало місце переривання першої вагітності порівняно з контролем – 3,3 % (OR=2,23; 95 % CI: (0,29-7,06); $p < 0,05$).

Таким чином, проведений аналіз вагомості факторів ризику виникнення позаматкової вагітності, дозволив вважати, що перенесені дитячі інфекційні захворювання майже в 9 разів збільшують шанси розвитку ПВ (OR=8,8; 95 % CI: (3,29-23,49); $p < 0,05$), ранній початок статевого життя – у 7 разів (OR=7,60; 95 % CI: (3,29-17,28); $p < 0,05$), хронічні запальні захворювання додатків – майже у 8 разів (OR=7,66; 95 % CI: (3,19-18,41); $p < 0,05$), артифіційний аборт в анамнезі – у 2 рази (OR=2,22; 95 % CI: (0,29-

7,08); $p < 0,05$), паління – в 4 рази (OR=3,68; 95 % CI: (0,85-15,84); $p < 0,05$) та використання внутрішньоматкових контрацептивів – в 4 рази (OR=3,94; 95 % CI: (1,09-6,01); $p < 0,05$).

4.2 Клінічна характеристика хворих, особливості перебігу ектопічної вагітності

Проспективно нами обстежено 240 пацієнток з позаматковою вагітністю, які знаходились на лікуванні в гінекологічному відділенні. До I групи ввійшло 60 хворих, що були ліковані метотрексатом традиційно, до II групи ввійшло 60 хворих, які отримували крім метотрексату розроблений комплекс лікування, до III групи ввійшло 60 хворих, що були прооперовані лапароскопічним доступом та до IV групи ввійшо 60 хворих, яким була проведена тубектомія лапаротомним доступом.

Для порівняння та виявлення шансів ризику розвитку позаматкової вагітності було оцінено анамнез 30 вагітних з фізіологічним перебігом першого триместру вагітності. Серед них у віці до 25 років було 20 (66,7 %) жінок, від 36 -32 роки – 8 (26,6 %, від 33 до 40 років – 2 (6,7%). За соціальним положенням: Службовці – 20 (66,7 %), студенти – 6 (20,0 %), решта – домогосподині 4 (13,3 %)). Перші місячні розпочались в 13-14 років у 27 (90,0 %) обстежених, в 15-16 років – 3 (10,0%). У 2 (6,7 %) пацієнток відмічена альгодисменорея. Статеве життя до 20 років розпочали 5 (16,7 %), до 25 років – 24 (80 %), після 25 років – 1 (3,3 %). Усі 30 (100,0 %) обстежених були в шлюбі. Серед них було 7 (23,3 %) першовагітних і 23 (76,7 %) повторновагітних. У 20 обстежених (66,7 %) відбулись одні, у 3 (10 %) двоє нормальних пологів. У 1 (3,3 %) жінок цієї групи були артифіціальні аборти (3,3 %). Гінекологічними захворюваннями вони не хворіли і патологічних відхилень з боку геніталій виявлено не було. При клінічному обстеженні патологічних змін з боку внутрішніх органів не виявлено. З анамнезу встановлено, що дитячими інфекціями хворіло 9

(30,0 %) жінок цієї групи, гострими респіраторними захворюваннями – 10 (33,3 %), вірусним гепатитом – 1 (3,3 %).

Серед хворих з позаматковою вагітністю у 65 % обстежених вагітність діагностувалась в терміні 3-4 тижнів, у 20 % – в 4-5 тижнів, у 15 % – в терміні менше 3-4 тижнів. У переважна кількості хворих для постановки діагнозу застосовували ультразвуковий трансвагінальний датчик (64,5 %).

Визначення рівня β -ХГЛ у сироватці крові було проведено у всіх пацієнток з прогресуючою ПВ. В терміні 3-4 тижні вагітності рівень β -ХГЛ гормону становив ($476,25 \pm 11,86$) МО/л, при позаматковій вагітності в терміні 4-5 тижнів – ($2736,14 \pm 142,67$) МО/л, ($p > 0,05$), що не відповідало референтним значенням β -ХГЛ гормону при фізіологічному перебігу маткової вагітності у відповідному терміні ($3620,24 \pm 120,2$) МО/л.

З метою диференційної діагностики позаматкової вагітності та маткової вагітності в ранньому терміні вивчали приріст β -ХГЛ. Проводили оцінку зміни його через 48 год. На користь позаматкової вагітності свідчило низький приріст (менше ніж 1,5 рази) або падіння його рівня.

При поступленні жінок в стаціонар переважали скарги на затримку місячних (у 100 %), біль в нижніх відділах живота (98,68 %), головокружіння – (48,35 %), втрату свідомості – (31,29 %), загальну слабкість – (78,4 %), нудоту – (8,30 %).

Вік обстежених нами жінок коливався від 18 до 45 років і склав ($28,28 \pm 0,32$) роки (рис. 4.3). На основі проведеного аналізу встановлено, що ПВ найчастіше зустрічається у віці 18-25 років (54 %) та 26-32 роки (41 %). Тоді, як у віковій групі 33-45 років ця патологія зустрічається рідко (5 %) У всіх групах більшість жінок були мешканками міста. Більше половини жінок – не працювали (68 %), частина були робітницями (24 %), решта – навчались в інститутах або коледжах (8 %).

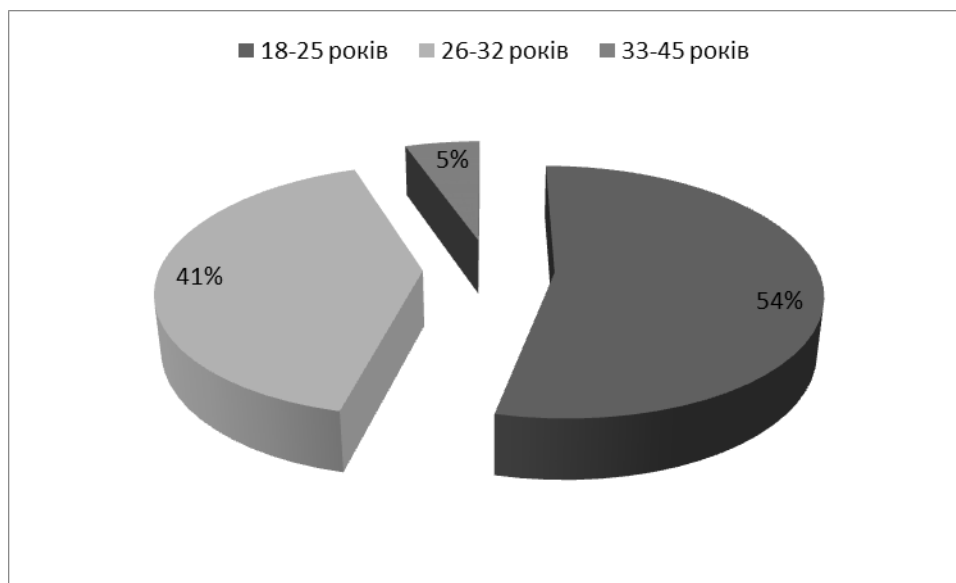


Рисунок 4.3 – Розподіл хворих за віком

Більшість жінок перебували у зареєстрованому шлюбі (98 %), частина з них – у повторному шлюбі. Усі хворі вказували на задовільні побутові та матеріальні умови. На ранній початок статевого життя (до 20 років) вказувало 72,9 %, після 20 років статевим життям почало жити 27,1 % обстежених. Визначено різницю між віком початку статевого життя у групах ($p < 0,05$). В анамнезі умовно здорових вагітних ранній початок статевого життя зазначено статистично значуще рідше, ніж у жінок з ектопічною вагітністю (172 (72,9 %) проти 5 (16,7 %), тому ця ознака можливо є одним із шансів ризику розвитку позаматкової вагітності ($p < 0,05$).

При аналізі шкідливих звичок – зловживання алкоголем та вживання наркотиків заперечували; кількість пацієнтів, що палила – 50 (20,8 %). У групі фізіологічного перебігу першого триместру вагітності пацієнтів що палили було 2-6,7 % (OR=3,68; 95 % CI: (0,85-15,99), ($p < 0,05$).

Особливу увагу ми приділяли оцінюванню гінекологічного та репродуктивного анамнезу жінок, які ввійшли в дослідження.

Вік менархе у групах статистично значуще не відрізнявся ($p > 0,05$). У 8,9 % хворих перші місячні з'явилися у віці 12 років, 77,2 % – у віці 13-14 років, у 14,3 % – після 14 років. При аналізі гінекологічного анамнезу

виявлено, що у 84,45 % жінок менструальний цикл був регулярним. У 78,93 % жінок цикл тривав від 21 до 28 днів, у 15,76 % він був більше 29 днів, а у 5,31 % жінок складав 20 і менше днів. Тривалість менструацій в 69,40 % жінок складала 3-7 днів, у 25,89 % – до 3-х днів, а у 4,71% – більше 1 тижня. За тривалістю, циклічністю та болючістю характер менструального циклу не було зареєстровано статистично значимої відмінності у різних групах жінок і данні не відрізнялися від групи контролю, ($p > 0,05$). У 32,76 % жінок ця вагітність була першою, в 38,31 % – другою, а 20,85 % – третьою, в 8,08 % четвертою і більше. Пологи в анамнезі мали 48,74 % жінок. У 17 (7,1 %) хворих з позаматковою вагітністю були переривання вагітності в першому триместрі, а в контролі-1-3,3 % ($OR=2,21$; 95 % CI : (0,89-17,23), ($p < 0,05$)). У 52 (21,6 %) хворих в різний період була внутріматкова спіраль протягом 1-2 років, що достовірно відрізнялось від групи порівняння 1-3,3 % ($OR=7,03$; 95 % CI : (1,03-29,06), ($p < 0,05$)).

За розподілом гінекологічної захворюваності (табл. 4.1) різниці між групами не спостерігалось, окрім хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів (аднекситів, кольпітів): ($OR=7,66$; 95 % CI : (3,19-18,41, ($p < 0,05$)), рідше спостерігалися доброякісні захворювання шийки матки, гіперплазія ендометрію та кистозні зміни яєчників ($p > 0,05$). Отримані результати свідчать про однордність груп, що ввійшли в дослідження. Проте інфекційний фактор відіграє суттєвий вплив на ектопічне розміщення плідного яйця і розвиток позаматкової трубної вагітності, змінюючи мікробіоту та структуру геніталій жінки.

Згідно з анамнестичними даними 65,6 % жінок з ектопічною вагітністю мали гінекологічну патологію: рецидивуючі аднексити, сальпінгофорити, запальні захворювання нижнього відділу репродуктивної системи (кольпіти, цервіцити, дисплазії шийки матки) та доброякісні пухлини зустрічались у 12,0 % пацієнток. Переважна більшість хворіли не одноразово, з частими рецидивами.

Таблиця 4.1 – Гінекологічний анамнез досліджуваних жінок

Показник	Група I (n=60)	Група II (n=60)	Група III (n=60)	Група IV (n=60)	Група K (n=30)
Хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів	48 (70 %)	51 (85 %)	40 (66 %)	40 (66 %)	1 (3,3 %)*
Гіперплазія ендометрію	11 (18 %)	10 (16%)	9 (15 %)	10 (17 %)	6 (20 %)
Ендометріоз	2 (3,3 %)	3 (5 %)	3 (5 %)	2 (3,3 %)	1(3,3%)
Кольпіт	24 (40%)	22 (55 %)	22 (55 %)	30 (50%)	1 (3,3%)
Аднексит	48 (70 %)	51 (85 %)	40 (66 %)	32 (58,3 %)	2 (6,6 %)
Доброякічні захворювання шийки матки	9 (15 %)	8 (13 %)	7 (11 %)	6 (10 %)	3 (10 %)
Примітка. * – статистична значима різниця між групами ($p<0,05$).					

Нами ретельно вивчався преморбідний фон пацієток, які були включені в дослідження.

Серед перенесених дитячих інфекцій (кір, краснуха, вітряна віспа, скарлатина, епідемічний паротит в різних поєднаннях) діагностувався високий інфекційний індекс у дитинстві – 86,5 % (207) пацієток перенесли дитячі інфекції, в контролі 12 (40 %) (OR=9,4; 95 % CI: (4,15-21,31), ($p<0,05$), захворювань ЛОР-органів (гайморіти, тонзиліти, викривлення носової перегородки і т.д) знаходиться на рівні 10-13 % у всіх групах, а також грипу і ГРВІ у пацієток на рівні 80-83 %. Частими були скарги на захворювання сечовидільної системи – пієлонефриту, циститу та сечокам'яної хвороби (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Екстрагенітальні захворювання та преморбідний фон обстежуваних жінок

Показник	Група I (n=60)	Група II (n=60)	Група III (n=60)	Група IV (n=60)	Група К (n=30)
Дитячі інфекції	52 (86 %)	53 (88 %)	54 (81 %)	48 (80 %)	12 (40 %)*
ГРВІ	49 (86 %)	48 (80 %)	50 (83 %)	50 (83 %)	25 (83 %)
Захворювання органів дихання	11 (18 %)	12 (20 %)	9 (15 %)	12 (20 %)	6 (20 %)
Захворювання ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, гайморит)	8 (13 %)	8 (13 %)	7 (11 %)	8 (13 %)	3 (10 %)
Захворювання серцево-судинної системи	12 (20 %)	11 (18 %)	13 (21 %)	12 (20 %)	7 (23 %)
Захворювання травного тракту (гастриту, холециститу, панкреатиту)	14 (23 %)	12 (20 %)	12 (20 %)	14 (23 %)	6 (20 %)
Хвороби сечовидільної системи	24 (40 %)	22 (55 %)	20 (55 %)	26 (43 %)	6 (20 %)*
Ендокринні захворювання	8 (13 %)	9 (15 %)	7 (11 %)	10 (14 %)	4 (11 %)
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	4 (6 %)	3 (5 %)	4 (6 %)	4 (6 %)	2 (6 %)
Примітка. * – статистично значима різниця між групами ($p < 0,05$).					

Нами було виявлено досить висока частота у 92 пацієток (38,3 %) хвороб сечовидільної системи в усіх групах з позаматковою вагітністю значимо відрізнялось від групи контролю, – 6 (20,0 %) $p < 0,05$ (OR=2,49; 95 % СІ: (0,98-6,31).

Щодо оцінки соматичного здоров'я жінок встановлено, що досліджувані жінки хворіли захворюваннями органів дихання (15-20 %), частина жінок хворіли на серцево-судинну систему (20-23 %), були випадки вегето-судинної дистонії та варикозної хвороби нижніх кінцівок (5-6 %). Із патології травного тракту переважали випадки гастриту, холециститу, панкреатиту (20-23 %). Із ендокринних захворювань пацієнти хворіли на патологію щитоподібної та молочної залози (11-15 %). Статистично значимої різниці між групами за соматичним здоров'ям у досліджуваних жінок не спостерігалось ($p > 0,05$).

Вивчаючи скарги обстежених пацієнтів нами були визначені найчастіші ускладнення від застосування цитостатичної терапії для лікування позаматкової вагітності. Пізні ускладнення особливо важливо попередити чи пролікувати у жінок, що ще не реалізували свою репродуктивну функцію і готуються до наступної вагітності. Висока ефективність медикаментозного лікування насправді завоювала велику прихильність пацієнтів до цього способу лікування, особливо у жінок, що не реалізували свою репродуктивну функцію [2, 7, 8]. Але цитостатик метотрексат має побічну дію, що залежить від дози, пов'язану з токсичною дією на кістково-мозкове кровотворення, печінку, слизові оболонки шлунково-кишкового тракту і шкірні покриви, волосяні фолікули [23, 38].

За результатами досліджень побічний ефект застосування метотрексату був дозо залежний і проявлявся переліком ранніх та пізніх ускладнень. Як видно з даних таблиці 4.3, 20 % хворих, що отримували метотрексат один раз скаржились на болі в шлунку та 30 % на загальну слабкість, тоді як при двохразовому використанні метотрексату з цими скаргами вже було 23,3 % та 50 % хворих відповідно. Дворазове введення метотрексату майже в тричі збільшувала відсоток хворих з такими пізніми ускладненнями як анемія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Анемічний синдром – зниження рівня гемоглобіну що супроводжувався задишкою, серцебиттям, підвищеною

втомлюваністю, анорексією, нудотою, диспепсією, розладами сну. 13,3 % пацієнтів скаржились на нудоту при одноразовому введенні цитостатика та 23,3 % при дворазовому застосуванні метотрексату (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Динаміка побічних ефектів метотрексату призначеної терапії та скарги пацієнок досліджуваних груп

Скарги	І А (метотрексат 1 раз)		І Б А (метотрексат 2 рази)	
	N	%	n	%
	Ранні ускладнення			
Нудота	4	13,3	7	23,3*
Блювання	2	6,6	3	10,0
Стоматит	3	10,0	5	16,7
Діарея	5	16,7	7	23,3*
Болі в шлунку	6	20	7	23,3
Гастрит	6	20	7	23,3
Гіпертермія	0	0	2	6,6*
Загальна слабкість	9	30	15	50,0*
	Пізнні ускладнення			
Посилене випадіння волосся	0	0	2	6,7*
Анемія	2	6,7	5	16,7*
Лейкопенія	2	6,7	5	16,7*
Тромбоцитопенія	1	3,3	3	10,0*
Примітка. * – достовірність різниці між І А та іншими групами (p<0,05).				

Найчастішими проявами гастроінтестинальної токсичності була нудота, блювання, кишкова дисфункція. Ступінь вираженості цих ускладнень залежала від дози препарату. Посилене випадіння волосся зустрічалося лише у 2 хворих при дворазовому введенні метотрексату (через кілька тижнів після застосування цитостатика).

Отже, токсична дія цитостатика проявлялась сильніше у пацієнтів з багаторазовим застосуванням метотрексату, що визначає необхідність пошуку захисної терапії при використанні цитостатиків у жінок з позаматковою вагітністю, що ще не виконали своєї репродуктивної функції.

Аналізуючи результати ретроспективного дослідження нами було виділено основні вагомні фактори ризику розвитку позаматкової вагітності та значимі чинники, що впливають на можливість розвитку ектопічного розміщення вагітності.

Отже, на основі проведеного клініко-статистичного аналізу структури гінекологічної захворюваності з 2005 по 2015 роки. встановлено зростання частки позаматкової вагітності у гінекологічному стаціонарі.

Маркерами діагностики ПВ та ефективності медикаментозного лікування даної патології є динамічне визначення рівня β -ХГЛ у сироватці крові, ультразвукове дослідження ектопічної вагітності трансвагінальним датчиком.

Встановлено, що в підходах до ведення та оперативного лікування позаматкової вагітності в останні десятиліття відбулися значні зміни. Так, в 2005 році частка лапаротомних операцій складала 86,88 %, а медикаментозне лікування – лише 13,16 %. У 2015 році кількість хворих, що лікувалися метотрексатом, становила уже більше половини (51,35 %), відсоток лапаротомних операцій зменшився до 18,92 %, а частка лапароскопічних втручань зі збереженням маткової труби зросла вдвічі і становила .

Отже, хворим з прогресуючою позаматковою вагітністю, при точній її діагностиці, повинно бути запропоновано консервативне медикаментозне лікування, що дозволить зберегти репродуктивну функцію жінки у майбутньому.

Основні результати розділу опубліковані у наукових працях автора [9, 25].

РОЗДІЛ 5

АКТИВНІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У КРОВІ ХВОРИХ З ЕКТОПІЧНОЮ ВАГІТНІСТЮ НА ФОНІ ТРАДИЦІЙНОГО ТА РОЗРОБЛЕНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ

5.1 Динаміка рівня гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну D, лужної фосфатази, АсАТ та АлАТ, загального білірубину, креатиніну, глюкози у хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю, які отримували лікування різними дозами метотрексату

Визначення рівня β -ХГЛ у сироватці крові було проведено у всіх пацієток з прогресуючою ПВ. В терміні 3-4 тижні вагітності рівень β -ХГЛ гормону становив $(476,25 \pm 11,86)$ МО/л, при позаматковій вагітності в терміні 4-5 тижнів – $(1536,14 \pm 132,16)$ МО/л, що не відповідало референтним значенням β -ХГЛ гормону при фізіологічному перебігу маткової вагітності у відповідному терміні.

З метою диференційної діагностики позаматкової вагітності та маткової вагітності в дуже ранньому терміні вивчали приріст β -ХГЛ. Приріст рівня β -ХГЛ менше, ніж в 1,6 рази або відсутність зростання рівня β -ХГЛ повторному аналізі через 48 годин свідчили на користь позаматкової вагітності.

Аналізуючи отримані нами данні, можна відмітити, що рівень ГЦ у плазмі крові хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю при поступленні в стаціонар складав $(9,36 \pm 0,13)$ мкмоль/л, що вірогідно перевищувало контрольні показники у здорових осіб $(8,92 \pm 0,08)$ мкмоль/л; ($p < 0,05$). Рівень ГЦ коливався у широких межах (табл. 5.1). Так, в 50,2% пацієнтів рівень ГЦ був помірно підвищеним (до 10 мкмоль/л), в 33,3% – підвищеним (від 11 мкмоль/л до 15 мкмоль/л) і в 16,5% – значно підвищеним (від 16 мкмоль/л до 35 мкмоль/л).

Таблиця 5.1 – Динаміка основних біохімічних показників під впливом одноразового та дворазового внутрішньо м'язового введення 100 мг метотрексату хворим з прогресуючою ектопічною вагітністю

Показник	Здорові (n=20)	До лікування (n=60)	Через 7 днів		Через 30 днів	
			ІА група (n=30)	ІБ група (n=30)	ІА група (n=30)	ІБ група (n=30)
			М1	М2	М1	М2
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,92 ± 0,08	9,36 ± 0,13	14,08 ± 0,41*, X	18,06 ± 0,17*, X	13,77 ± 0,42*	17,73 ± 0,26*, X, ∞
Фолієва к-та, Од/л	16,26 ± 0,43	15,74 ± 0,46	3,50 ± 0,36*, X	2,30 ± 0,14*, X	6,71 ± 0,31*, X	5,60 ± 0,19 *, X
25-(ОН)D, нг/мл	31,52 ± 1,09	20,55 ± 0,75	17,8 ± 0,34*	16,3 ± 0,43*	15,4 ± 0,23*, X	12,0 ± 0,58*, X
ЛФ, Од/л	62,90 ± 0,69	70,73 ± 0,41	71,10 ± 0,43	76,91 ± 0,54	67,28 ± 0,71	73,06 ± 0,40
Аст, Од/л	19,33 ± 1,26	20,40 ± 1,08	28,29 ± 1,84*,	38,90 ± 1,50*, X, ∞	23,13 ± 1,57	24,863 ± 1,40
Алт, Од/л	22,43 ± 1,65	18,01 ± 1,53	29,29 ± 1,91	35,10 ± 1,30*, X, ∞	19,90 ± 1,59	22,10 ± 1,49
Загальний біліру- бін, ммоль/л	11,98 ± 0,95	12,14 ± 1,26	11,60 ± 1,90	14,20 ± 3,03	10,30 ± 0,76	12,31 ± 1,26
Примітка 1. * – достовірність між показниками здорових та іншими групами.						
Примітка 2. X – достовірність між показниками до лікування та іншими групами.						
Примітка 3. ∞ – достовірність між показниками ІА та ІБ групи.						

Відомо, що гіпергомоцистеїнемія негативно впливає на зачаття та перебіг вагітності, а отже жінкам, яким призначали метотрексат, у період прегравідарної підготовки до наступної вагітності необхідно корегувати фолатний обмін.

З метою з'ясування впливу метотрексату на рівень гомоцистеїну та фолієвої кислоти було проведено порівняння показників рівнів ГЦ та ФК у хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю (рис. 5.1).

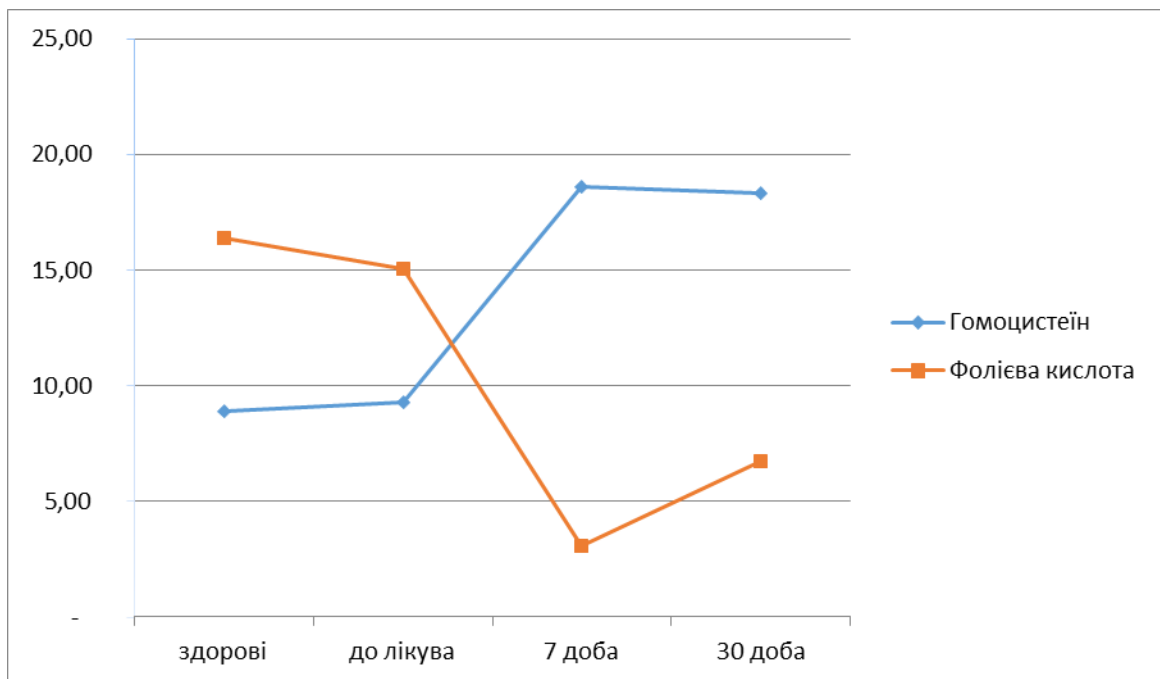


Рисунок 5.1 – Динаміка змін рівня гомоцистеїну та фолієвої кислоти під впливом однієї дози метотрексату у хворих з ектопічною вагітністю на 7 та 30 доби

При порівнянні динаміки вмісту ГЦ на тлі введення різних доз метотрексату через 7 та 30 днів відзначена стійка тенденція до зниження концентрації фолієвої кислоти у міру зростання дози цитостатика. Так, у хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю, рівень фолієвої кислоти становив $(15,74 \pm 0,46)$ ммоль/л, що майже не відрізнялося від показників контрольної групи $(16,26 \pm 0,43)$ ммоль/л. У хворих з позаматковою вагітністю на тлі дворазового введення 100 мг метотрексату на 7 день відзначалось виражене зниження рівня фолієвої кислоти до $(2,30 \pm 0,14)$ Од/л

та зростання рівня ГЦ до $(18,06 \pm 0,17)$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$), ця тенденція зберігалась і у пацієнтів, що отримували метотрексат одноразово ($(3,50 \pm 0,36)$ Од/л та $(14,08 \pm 0,41)$ ммоль/л, відповідно. Ці розбіжності носили вірогідний характер порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Через 30 днів після застосування метотрексату, як в І А так і в І Б групі достовірного зниження рівня ГЦ не відбулось ($(13,77 \pm 0,42)$ ммоль/л та $(17,73 \pm 0,26)$ ммоль/л, відповідно), ці значення майже у 1,5-2,0 рази перевищували показники у здорових жінок ($p < 0,05$).

Аналізуючи рівень вітаміну D при поступленні у стаціонар хворих з ектопічною вагітністю та здорових вагітних першого триместру можна зауважити відсутність відповідної різниці між цими показниками – $(20,55 \pm 0,75)$ нг/мл та $(21,89 \pm 0,85)$ нг/мл ($p > 0,05$), але ці показники є достовірно нижчими ніж у групі здопових пацієнтів ($(31,52 \pm 1,09)$ нг/мл $p < 0,05$). На 7 добу від використання метотрексату достовірної відмінності від одноразового чи дворазового метотрексату у рівні насиченості вітаміну D не відбулося ($(17,8 \pm 0,34)$ нг/мл та $(16,3 \pm 0,43)$ нг/мл ($p > 0,05$). Аналізуючи дані таблиці 5.1 можна зауважити, що на 30 добу від введення подвійної дози метотрексату рівень вітаміну D достовірно знижувався та становив $(12,0 \pm 0,58)$ нг/мл порівняно з показниками до лікування – $(20,55 \pm 0,75)$ нг/мл, $p < 0,05$). При одноразовому застосуванні метотрексату спостерігалась тенденція до зниження рівня вітаміну D порівняно з показником цієї групи на 7 добу ($(17,8 \pm 0,34)$ нг/мл, $p > 0,05$).

У пацієнтів з подвійним введенням метотрексату на 7 день достовірно вищими були показники цитолітичного синдрому: зростала активність АлАТ – $(35,10 \pm 1,30)$ Од/л проти $(22,43 \pm 1,65)$ Од/л у контролі ($p < 0,05$) та АсАТ $(38,90 \pm 1,50)$ Од/л проти $(19,33 \pm 1,26)$ Од/л відповідно ($p < 0,05$). На 30 день ІА групі та в ІБ групі з одноразовим застосуванням метотрексату АсАТ та АлАТ не перевищував норму ($p > 0,05$).

При вивченні холестатичного синдрому було встановлено, що у пацієнтів ІА та ІБ групи активність ЛФ на 7 добу достовірно зростала

((71,10 ± 0,43) Од/л та (76,9 ± 0,54) Од/л відповідно), щодо показників групи контролю – (62,90 ± 0,69) Од/л ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігалася і на 30 добу. Дворазове введення метотрексату на 30 добу зберігає високий рівень лужної фосфатази і становить (73,0 ± 0,40) Од/л ($p < 0,05$) порівняно з контролем – (62,90 ± 0,69) Од/л. Достовірної різниці між рівнем загального білірубину на 7 та 30 добу у ІА, ІБ групах та контролі виявлено не було ($p > 0,05$).

Аналізуючи отримані результати, можна вважати, що при дворазовому введенні метотрексату на 7 добу виникає вірогідне підвищення ферментів АсАТ, АлАт та ЛФ, тоді як одноразове застосування метотрексату не має цитолітичного впливу на печінкові клітини, не міняє рівень цитозольного ферменту лужної фосфатази та рівня загального білірубину, але з високою вірогідністю впливає на зростання рівня гомоцистеїну, фолієвої кислоти у плазмі крові як на 7 так і на 30 день і є дозозалежним (збільшується при дворазовому використанні метотрексату). Рівень фолієвої кислоти на тлі застосування метотрексату достовірно знижується, що, на нашу думку, вимагає застосування медикаментозного захисту безпосередньо після призначення подвійної дози метотрексату для профілактики цитолітичного синдрому та великих доз фолієвої кислоти для тривалої корекції фолатного обміну.

Отже, хворим з прогресуючою позаматковою вагітністю, при точній її діагностиці, повинно бути запропоновано консервативне медикаментозне лікування, що дозволить зберегти репродуктивну функцію жінки у майбутньому.

При застосуванні цитостатичної терапії ектопічної вагітності рекомендовано обов'язовий контроль біохімічних показників крові та визначення гомоцистеїну, фолієвої кислоти як чинників, що є клінічно значимі і можуть свідчити про порушення фолатного обміну. Хворим, що отримували цитостатик метотрексат в моно чи мультидозах як медикаментозне лікування ектопічної вагітності, в якості прегравідарної

підготовки рекомендована тривала комплексна терапія порушення фолатного обміну з його лабораторним контролем.

5.2 Динаміка показників гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітамін D, лужної фосфатази, АсАТ та АлАТ, загального білірубіну, креатиніну та глюкози у хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю, які отримували лікування різними дозами метотрексату та кальцію фолінату

Оцінюючи вплив кальцію фолінату на основні біохімічні показники на 7 добу після одноразового та дворазового введення метотрексату жінкам з ектопічною вагітністю, нами виявлено, що рівень ГЦ у плазмі крові хворих ПА групи склав ($13,64 \pm 0,52$) мкмоль/л, що було нижче ніж у групі ІА – ($14,8 \pm 0,41$) мкмоль/л ($p < 0,05$), але залишалось достовірно нижчим ніж у групі здорових жінок – ($8,92 \pm 0,08$) ммоль/л. Така ж тенденція була характерна і для дворазового застосування метотрексату у ІБ групі – ($18,06 \pm 0,17$) мкмоль/л та у ІІБ групі – ($16,47 \pm 0,40$) мкмоль/л ($p < 0,05$), що свідчить про токсичну дію мультидозы метотрексату на обмін гомоцистеїну і необхідності її подальшої корекції в період прегравідарної підготовки до наступної вагітності таких жінок.

Одноразове застосування метотрексату майже в 5 разів знижує рівень фолієвої кислоти хворих жінок ($3,50 \pm 0,36$) Од/л), тоді як двохразове застосування знижує цей показник майже у 8 разів ($2,30 \pm 0,14$) Од/л) на 7 добу ($p < 0,05$). Використанні кальцію калінату в якості таргетної терапії має захисну дію на фолатний обмін. Так у ПА та в ІІБ групах пацієнтів рівень фолієвої кислоти на 7 добу був лише в 2 рази нижче здорових жінок – ($8,33 \pm 0,16$) Од/л та ($7,64 \pm 0,25$) Од/л відповідно ($p < 0,05$). Ця протективна дія кальцію фолінату є недостатньою для повної нормалізації фолатного обміну і може слугувати маркером готовності жінки до повторної здорової вагітності.

Вірогідного захисного впливу кальцію фолінату на рівень вітаміну D не було. Як видно з даних таблиці 5.2 у ПА та ПБ групі показники вітаміну D не відрізнялися від показників ІА та ІБ групи на 7 добу.

Кальцію фолінат сприяє нормалізації рівня лужної фосфатази до показників здорових невагітних жінок на 7 добу спостереження у групі ПА і $(65,60 \pm 0,58)$ Од/л відповідно ($p > 0,05$) порівняно із контролем. У групі ПБ цей показник залишався достовірно вищими норми – $(73,70 \pm 0,45)$ Од/л у групі ПБ проти $(62,90 \pm 0,69)$ Од/л у групі контролю ($p < 0,05$)

Кальцію фолінат повністю блокує прояви цитолітичного синдрому на 7 добу застосування як одноразової так і подвійної дози метотрексату. Так рівень АлАт у ПА склав $(24,9 \pm 1,40)$ Од/л, а у ПБ – $(27,6 \pm 1,43)$ Од/л, що наближалось до показників здорових жінок ($p > 0,05$). Суттєвих відмінностей від контролю показників АсАТ на 7 добу при одноразовому та дворазовому введенні метотрексату та використанні захисної дії кальцію фолінату не було (ПА – $(21,05 \pm 1,40)$ Од/л та ПБ – $(23,13 \pm 1,46)$ Од/л ($p > 0,05$)) порівняно з контролем.

При вивченні холестатичного синдрому було встановлено, що у пацієнтів І та ІІ групи активність ЛФ мала лише тенденцію до зростання – $(77,48 \pm 2,95)$ Од/л щодо показників групи контролю – $(64,61 \pm 3,34)$ Од/л, ($p > 0,05$). Достовірної різниці між рівнем загального білірубину у І, ІІ групах та контролі виявлено не було ($p > 0,05$).

Достовірних коливань у рівні білірубину на фоні різних комплексів лікування виявлено не було. Аналізуючи дані таблиці 5.3 можна зауважити, що на 30 добу спостереження у групі хворих з одноразовим та дворазовим застосуванням метотрексату і використанням протекторної дії кальцію фолінату рівень гомоцистеїну та фолієвої кислоти залишався достовірно відмінним від групи здорових жінок.

Таблиця 5.2 – Динаміка основних біохімічних показників під впливом одноразового та дворазового введення 100 мг метотрексату та кальцію фолінату хворим другої групи з прогресуючою ектопічною вагітністю (через 7 днів)

Показник	Здорові (n=20)	До лікування (n=60)	Через 7 днів після		Через 7 днів після	
			ІА група (n=30)	ІБ група (n=30)	ІІА група (n=30)	ІІБ група (n=30)
			М1	М2	М1+кф	М2 +кф
Гомоцистеїн, ммоль/л	8,92 ± 0,08	9,36 ± 0,13	14,08 ± 0,41*, X	18,06 ± 0,17*, X	12,64 ± 0,52*	16,47 ± 0,40*, X, ∞
Фолієва к-та, Од/л	16,26 ± 0,43	15,74 ± 0,46	3,50 ± 0,36*, X	2,30 ± 0,14*, X	8,33 ± 0,16*, X	7,67 ± 0,25 *,X
25 (ОН) D нг/мл	31,52 ± 1,09	21,89 ± 0,85*	17,82 ± 0,34*, X	16,30 ± 0,43*, X	17,6 ± 0,45*, X	17,4 ± 0,33 *,X
ЛФ, Од/л	62,90 ± 0,69	70,73 ± 0,41	71,10 ± 0,43	76,91 ± 0,54	65,60 ± 0,58	73,7 ± 0,45*,∞
АсАТ, Од/л	19,33 ± 1,26	20,40 ± 1,08	28,29 ± 1,84*	38,90 ± 1,50*, X, ∞	21,05 ± 1,46	23,13 ± 1,46
АлАт, Од/л	22,43 ± 1,65	18,01 ± 1,53	29,29 ± 1,91	35,10 ± 1,30*, X, ∞	24,90 ± 1,40	27,62 ± 1,43
Заг. білірубін ммоль/л	11,98 ± 0,95	12,14 ± 1,26	11,60 ± 1,90	14,20 ± 3,03	10,10 ± 0,92	11,10 ± 0,29

Примітка 1. * – достовірність між показниками здорових та іншими групами.

Примітка 2. X – достовірність між показниками до лікування та іншими групами.

Примітка 3. ∞ – достовірність між показниками ІА та ІБ групи.

Таблиця 5.3 – Динаміка основних біохімічних показників під впливом одноразового та дворазового введення 100 мг метотрексату та кальцію фолінату хворим другої груп з прогресуючою ектопічною вагітністю (через 30 днів)

Показник	Здорові (n=20)	До лікування (n=60)	Через 30 днів		Через 30 днів	
			I Агрупа (n=30)	ІБ група (n=30)	II Агрупа (n=30)	II Б група (n=30)
			M1	M2	M1+кф	M2 +кф
Гомоцистеїн, ммоль/л	8,92 ± 0,08	9,36 ± 0,13	13,77 ± 0,42*	17,73 ± 0,26*, X, ∞	10,84 ± 0,27*	14,03 ± 0,46*, X, ∞
Фолієва к-та, Од/л	16,26 ± 0,43	15,74 ± 0,46	6,71 ± 0,31*, X	5,60 ± 0,19 *,X	11,50 ± 0,22*, X	11,30 ± 0,55 *,X
25 (ОН) D нг/мл	31,52 ± 1,09	21,89 ± 0,85*	15,40 ± 0,23*,X	12,0 ± 0,58 *,X	15,8 ± 0,23*, X	12,5 ± 0,53*, X
ЛФ, Од/л	62,90 ± 0,69	70,73 ± 0,41	67,28 ± 0,71	73,06 ± 0,40	66,50 ± 0,29	73,70 ± 0,45*, ∞
Аст, Од/л	19,33 ± 1,26	20,40 ± 1,08	23,13 ± 1,57	24,863 ± 1,40	22,43 ± 1,65	20,38 ± 2,10
Алт, Од/л	22,43 ± 1,65	18,01 ± 1,53	19,90 ± 1,59	22,10 ± 1,49	21,60 ± 1,65	23,10 ± 1,87
Заг. білірубін ммоль/л	11,98 ± 0,95	12,14 ± 1,26 *	10,30 ± 0,76	12,31 ± 1,26	10,50 ± 0,82	9,70 ± 0,99
Примітка 1. * – достовірність між показниками здорових та іншими групами. Примітка 2. X – достовірність між показниками до лікування та іншими групами. Примітка 3. ∞ – достовірність між показниками ІА та ІБ групи.						

Так, рівень гомоцистеїну у ПБ групі був у 1,7 раза перевищував норму, а рівень фолієвої кислоти становив 70 % від норми.

Рівень вітаміну D на 30 добу суттєво не мінявся на фоні введення кальцію фолінату і залишався достовірно нижче контролю – $(15,8 \pm 0,23)$ нг/мл та $(12,50 \pm 0,53)$ нг/мл відповідно у ПА та ПБ групі, $p > 0,05$. Застосування протектора кальцію фолінату призводить до нормалізації рівня лужної фосфатази на 30 добу спостереження у ПА та ПБ групі пацієнтів.

Така ж тенденція спостерігається для ендогенних ферментів АлАТ, АсАТ та білірубіну через 30 днів спостереження відповідали нормі не залежно від дози введення метотрексату.

Отже, аналізуючи отримані результати можна сказати, що медикаментозний захист клітин печінки після призначення подвійної дози метотрексату профілактує цитолітичний та холестатичний синдром та знижує токсичний вплив на фолатний обмін і рівень гомоцистеїну. Проте навіть на 30 добу після медикаментозного лікування ектопічної вагітності цитостатиком рівень фолієвої кислоти, гомоцистеїну та вітаміну D залишаються достовірно відмінними від контролю, що є передумовою розвитку важких ускладнень під час наступного гестаційного періоду. Така ситуація вимагає розробки патогенетично обґрунтованого комплексу прегравідарної підготовки хворих з обтяженим анамнезом до наступної вагітності.

5.3 Активність ранньої та пізньої фази апоптозу нейтрофілів крові у жінок з матковою вагітністю та у хворих з прогресуючою ектопічною вагітністю

Нами проведено аналіз результатів спеціальних методів дослідження і було обстежено 30 вагітних з прогресуючою матковою вагітністю в першому триместрі та 60 вагітних з прогресуючою позаматковою вагітністю,

лікованих метотрексатом, залежно від дози метотрексату хворі були поділені на 2 групи по 20 жінок. Перша група (IA – M1) отримали 75-100 мг (в розрахунку на кг ваги) метотрексату внутрішньомязево, а друга група (IIA – M2) отримали метотрексат в дозі 75-100 мг двічі через 7 днів (розділ 2).

Апоптозу належить важлива роль у регуляції як фізіологічних, так і патологічних процесів. І пригнічення, і неадекватне посилення апоптозу призводить до патологічних змін органів і тканин. Ослаблення апоптичної загибелі клітин (викликане, наприклад, мутацією гена, що кодує проапоптогенний білок p53) є один із найважливіших факторів проліферації [27, 32].

Приоритетні функціональні властивості нейтрофілів зумовили нас визначити їх роль також і у активізації програмованої смерті клітин, як маркера процесу апоптозу чи некрозу. Дослідження нейтрофілів крові вагітних проводилось методом проточної цитофлюориметрії. Проведено аналіз відсоткового значення нейтрофілів, що перебували в стадії раннього апоптозу та некрозу, взаємозв'язок цих показників при фізіологічному протіканні вагітності, у вагітних з матковою вагітністю та у вагітних з ектопічною вагітністю, що отримували цитостатик метотрексату для її лікування. Як видно з даних таблиці 5.4 у здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності на 3-4 тижні ранній апоптоз нейтрофілів крові знаходився в межах $(5,15 \pm 0,22)$ %, а у вагітних з ектопічною вагітністю – $(4,90 \pm 0,21)$ %. При цьому ступінь апоптозу нейтрофілів у цих групах практично не відрізнялися між собою ($p > 0,05$).

Одержані результати свідчать про те, що ранній апоптоз нейтрофілів не залежить від локалізації вагітності. Можна припустити, що при нідації трофобласта ектопічної вагітності у стінку маткової труби нейтрофіли, які за своєю природою відіграють ключову роль у підтриманні локального імунітету і першими реагують на антигени, не здатні діагностувати ектопічну вагітність як чужорідну. Організм не сприймає цю вагітність як патологічну, тому і не спрацьовує один із основних механізмів захисту – активація апоптозу.

Таблиця 5.4 – Активність ранньої та пізньої фази апоптозу нейтрофілів крові у жінок з матковою вагітністю та у хворих з прогресуючою ектопічною вагітністю

	Апоптоз ранній, %	Апоптоз пізній, некроз, %	Неуражені клітини, %
Маткова вагітність (n=30)	5,15 ± 0,22	6,02 ± 0,24 p>0,05	87,80 ± 0,80 p<0,05
Ектопічна вагітність (n=30)	4,90 ± 0,21	5,23 ± 0,22 p>0,05	88,90 ± 0,60 p<0,05
Примітка. p – достовірність різниці між показниками.			

Одержані результати свідчать про те, що ранній апоптоз нейтрофілів не залежить від локалізації вагітності. Можна припустити, що при нідації трофобласта ектопічної вагітності у стінку маткової труби нейтрофіли, які за своєю природою відіграють ключову роль у підтриманні локального імунітету і першими реагують на антигени, не здатні діагностувати ектопічну вагітність як чужерідну.

При оцінці апоптозу нейтрофільних гранулоцитів з використанням методу проточної лазерної цитофлюорометрії в крові хворих з ПВ ІА групи виявлено ознаки апоптозу у (15,20 ± 0,60) % нейтрофільних клітин, у той час як у хворих ІБ групи, апоптоз спостерігався у (24,70 ± 0,90) % клітин, що достовірно відрізнялося між собою та групою здорових вагітних (5,12 ± 0,31) %, p<0,001 (табл. 5.5).

Такі зрушення у кількості анексин-позитивних нейтрофілів відповідали активації ранньої фази апоптозу, тоді як при визначені стадії пізнього апоптозу нейтрофілів були виявлені зміни у (10,60 ± 0,38) % нейтрофільних гранулоцитів крові вагітних М1 групи, тоді як групі М2 цей показник становив (16,90 ± 0,38) % нейтрофілів. Порівняння отриманих результатів рівня пізнього апоптозу нейтрофілів показав зростання його в обох групах по відношенню до контролю (p<0,001).

Таблиця 5.5 – Активність ранньої та пізньої фази апоптозу нейтрофілів у крові вагітних ІА та ІБ груп

	Здорові вагітні (n=30)	ІА група (n=30)	ІБ група (n=30)
Анексин-позитивні нейтрофіли%	5,12 ± 0,31	15,20 ± 0,60 p<0,05	24,70 ± 0,90 p<0,01
Рівень пізнього апоптозу, некрозу нейтрофілів %	6,02 ± 0,24	10,60 ± 0,38 p<0,05	16,90 ± 0,38 p<0,05
Примітка. p – достовірність різниці між показниками різних груп.			

Патологічна проникливість мембрани запускає каскад цитокінового комплексу, активує високий рівень процесів апоптозу.

Таким чином, ці процеси запускаються в структурах клітин трофобласту плацентарного ложе, що швидко проліферують, його функція порушується, паралельно, насамперед, страждає ендотеліальна вистілка судин, що закладає основу до порушень та пошкоджень печінкових клітин, особливо, при подальшому прогресуванні ектопічної вагітності та застосуванні мультидоз метотрексату.

Показники рівня тумор-некротичного фактору та рецептора 1 до тумор-некротичного фактору можна використовувати в якості маркера активності цитотоксичної дії різних доз метотрексату для лікування прогресуючої позаматкової вагітності.

5.4 Рівень TNF- α та TNF-R-1 нейтрофілів крові у жінок з матковою вагітністю та у хворих з прогресуючою ектопічною вагітністю

Характер і вираженість патоморфологічних змін у структурі печінкових клітин, ендометрію, трофобласту, клітин крові універсальні і залежать від інтенсивності та природи ушкоджуючого впливу на них. Першою, найбільш уразливою ланкою є нейтрофільні клітини крові, які є одними із найчутливіших клітин організму та доступних для вивчення *in vivo* до дії цитостатиків [52]. Враховуючи те, що нейтрофіли постійно

циркулюють між кров'ю і тканинами, можна припустити, що стан нейтрофілів крові відображає сукупність впливу цитостатиків на рівні організму, що дозволяє оцінити глибину пошкодження клітин в цілому. Тому саме нейтрофіли і стали об'єктом нашого дослідження.

На нашу думку було цікавим вивчення взаємозв'язку тумор-некротичного фактору та рецептора 1 до тумор-некротичного фактору при фізіологічному протіканні маткової вагітності у першому триместрі та у вагітних з ектопічною вагітністю, що отримували різні дози цитостатику метотрексату для її лікування.

Як видно з даних таблиці 5.6, у здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності на 3-4 тижні рівень TNF- α у нейтрофілів крові знаходився в межах ($2,02 \pm 0,16$) нг/мл а у вагітних з ектопічною вагітністю – ($2,64 \pm 0,19$) нг/мл. При цьому показники у обстежуваних з матковою вагітністю та ектопічною вагітністю практично не відрізнялися між собою ($p > 0,05$).

Таблиця 5.6 – Активність TNF- α та TNF-R1 нейтрофілів крові у вагітних

	TNF- α (нг/мл), n=30	TNF-R1, n=30
Маткова вагітність	$2,02 \pm 0,16$	$8,30 \pm 0,17$
Ектопічна вагітність	$2,64 \pm 0,19$	$8,11 \pm 0,25$
	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Примітка. p – достовірність різниці між показниками.		

Пріоритетні функціональні властивості нейтрофілів зумовили нас визначити їх роль у активізації тумор-некротичного фактору та рецептора 1 до тумор-некротичного фактору, як маркера процесу цитотоксичної дії різних доз метотрексату для лікування прогресуючої позаматкової вагітності.

Подібна тенденція супроводжувала і зміни у крові вагітних Рівень TNF- α та TNF-R1 (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Рівень TNF- α та TNF –R1 у нейтрофілах крові у вагітних ІА та ІБ групи

Показник	При поступленні (n=30)	ІА група (n=30)	ІА група (n=30)
TNF- α , нг/мл	2,64 \pm 0,19	5,49 \pm 0,24 p<0,01	10,30 \pm 0,26 p<0,01
TNF–R1, нг/мл	8,11 \pm 0,25	11,16 \pm 0,30 p<0,05	16,26 \pm 0,43 p>0,05
Примітка. p – достовірність різниці між показниками різних груп.			

Аналізуючи рівні TNF- α та TNF-R1у цих групах хворих ми виявили схожі зміни (див. табл. 5.7). Так, в групі ІА рівень TNF- α дещо вищий ((5,49 \pm 0,24) нг/мл, p<0,01), ніж у групі жінок з ектопічною вагітністю до лікування ((2,64 \pm 0,19) нг/мл), тоді як в групі з повторним введенням метотрексату (ІА) цей показник збільшувався майже у 4 рази ((10,30 \pm 0,26) нг/мл), а в групі ІА – майже в 2,3 рази ((5,49 \pm 0,24) нг/мл).

Для глибшого вивчення ролі системи TNF- α цитофлюориметричним методом було проведено визначення кількості нейтрофілів, що несуть мембранні рецептори першого типу (TNF-R1). На сьогодні активація рецепторів першого типу на мембранах нейтрофілів є універсальним методом контролю за клітинним гомеостазом. Послідовність цитотоксичних реакцій, що індуковані різними патогенними чинниками на клітину, реалізується за рахунок активації TNF рецепторів першого типу.

Кількість активованих TNF-R1 нейтрофілів у групі ІА була (11,16 \pm 0,30) нг/мл, проти (16,26 \pm 0,43) нг/мл у групі ІА (p<0,05) (див. табл. 5.7). Високий рівень активованих рецепторів до тумор-некротичного фактору нейтрофілів крові може бути розцінений як адаптативна відповідь на активацію TNF- α , який опосередковано зв'язаний з рецепторною програмованою смертю клітин. Отже, можна припустити, що активація дегенеративних проапоптичних факторів, яка відбувається нейтрофілах у

відповідає тяжкості змін у структурах ектопічного розміщеного трофобласту плацентарного ложа при застосуванні різних доз метотрексату. Послідовність цитотоксичних реакцій, що індуковані метотрексатом як цитотоксичним патогенним чинником на клітину, реалізується за рахунок активації TNF рецепторів першого типу. Патологічна проникливість мембрани запускає каскад цитокінового комплексу, активує високий рівень процесів апоптозу. Організм не сприймає цю вагітність як патологічну, тому і не спрацьовує один із основних механізмів захисту – активація тумор-некротичного фактору.

Таким чином, ці процеси запускаються в структурах клітин трофобласту плацентарного ложа, що швидко проліферують, його функція порушується, паралельно, насамперед, страждає ендотеліальна вистілка судин, що закладає основу до порушень та пошкоджень печінкових клітин, особливо, при подальшому прогресуванні ектопічної вагітності та застосуванні мультидоз метотрексату. Отже, нейтрофільні клітини крові є чутливими клітинами організму для вивчення оцінки глибини дії цитостатиків на рівні організму в цілому. Показники рівня тумор-некротичного фактору та рецептора 1 до тумор-некротичного фактору можна використовувати в якості маркера активності цитотоксичної дії різних доз метотрексату для лікування прогресуючої позаматкової вагітності.

Основні результати розділу опубліковані у наукових працях автора [25, 76, 111, 116].

РОЗДІЛ 6

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ РІЗНИХ ВИДІВ ЛІКУВАННЯ ЕКТОПІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ

Беручи до уваги, що ектопічна вагітність супроводжується порушенням репродуктивної функції, порушенням балансу між ендокринною, імунною системами, змінами обміну гомоцистеїну, вітаміну D апоптозом клітин, лікування таких хворих повинно бути комплексним, а реабілітація – поетапною і направленою на відновлення гомеостазу організму та анатомо-функціонального стану статевих органів, порушених внаслідок перенесеного захворювання.

Ектопічна вагітність супроводжується неповноцінністю стероїдогенезу в гормонозалежних органах, пригнічення імунної активності, виснаженням системи антиоксидантного захисту та дисбалансу насичення вітамінів та фолатного обміну. Для профілактики рецидивів і ускладнень нами вважалось за доцільне розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів для цієї категорії жінок після виписки зі стаціонару, що включало поетапність реабілітації хворих: нормалізації дефіциту рівня вітаміну D, фолієвої кислоти та гомоцистеїнемії.

Метою наших подальших досліджень було оцінка віддалених результатів відновлення репродуктивної функції у обстежених жінок.

6.1 Особливості віддалених результатів стану прохідності маткових труб у жінок з перенесеною ектопічною вагітністю

Протягом перших шести місяців після виписки зі стаціонару та проведеного комплексного реабілітаційного лікування пацієнти проходили обстеження прохідності маткових труб.

Результати метросальпінгографії, що проводилась через 2-6 місяців після виписки зі стаціонару, представлені у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1 – Результати прохідності маткових труб за результатами метросальпінгографії

	I група	II група	III група, n=40		IV група, n=60	
	n=40	n=40	IIIА n=20	IIIБ n=20	IVА n=40	IVБ n=20
Прохідні	34 (85 %)*	32 (80 %)*	11 (55 %)	14 (70 %)*	8 (20 %)*	10 (50 %)
Частково прохідні	6 (15 %)	8 (20%)	4 (20 %)	4 (20 %)	18 (45 %)*	6 (30 %)
Непрохідні	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (15 %)	2 (10 %)	14 (35 %)*	4 (20 %)
Примітка 1. *– достовірність різниці між I та іншими групами (p<0,05). Примітка 2. # – достовірність різниці між II та іншими групами (p<0,05).						

Аналізуючи отримані результати числа жінок з прохідними, частково прохідними і непрохідними матковими трубами по результатах МСГ, виявлено, що у III А групі, де була виконана лапароскопічна операція з консервативним видаленням плідного яйця, кількість жінок з прохідними матковими трубами було 11 (55 %), тоді як у I групі, де був застосований метотрексат склало 34 (85 %), що свідчить про кращий результат у 30% жінок (p<0,05). У IIIБ групі (пацієнтам введено метотрексат, а потім проведено лапароскопічне втручання, консервативне видалення плідного яйця) жінки з прохідними матковими трубами склали 70 % (14 пацієнтів), що краще на 15 % (p<0,05) порівняно з даними IIIА групи, яким не вводився цитостатик. Частково прохідні труби виявилися по 4 пацієнти (20 %) жінок IIIА та IIIБ групи та 6 (15 %) пацієнтів I групи та 8 (20 %) пацієнтів II групи, різниця між цими показниками не є статистично достовірною (p>0,05), тоді як при лапаротомії часткова прохідність маткової труби у IVА групі діагностували у 45 % (18) пацієнтів, що достовірно відрізнялось від показників інших груп (p<0,05). Жінок з не прохідними матковими трубами

за результатами МСГ склало 3 (15 %) в IIIA групі і 2 (10 %) у IIIB групі ($p > 0,05$), тоді як у жінок I групи непрохідності маткових труб виявлено не було.

У жінок, яким проведено тубектомію прохідність оцінювали по єдиній матковій трубі, яка не була оперована. У IVA групі прохідною була труба у 8 жінок (20 %), тоді як в групі IVB при виконанні тубектомії лапароскопічним доступом прохідність єдиною маткової труби діагностована у 10 жінок (50 %), що порівняно з лапаротомним методом було більше на 30 % ($p < 0,05$). Частково прохідні маткові труби в IVA групі були у 18 (45 %) жінок, у IVB групі частково прохідною зберіглася не задіяна маткова труба в 6 жінок (30 %).

Жінок, яким в подальшому був виставлений діагноз трубно-перитонеальне неплоддя за результатами МСГ після лапаротомної тубектомії (IVA група), було у 14 хворих (35 %), що було найвищим показником порівняно зі всією вибіркою. У IVB групі було відзначено зменшення кількості трубної непрохідності відповідно до 20 % (4 хворих).

Отже, застосування метотрексату перед операцією у хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю високим рівнем β -ХГЛ (> 1500 МО/л) та плідним яйцем навіть більше 3,5 см та подальшим з консервативним видаленням плідного яйця лапароскопічним доступом, допомагає зберегти прохідність маткових труб в 70 % випадках за рахунок, на нашу думку, медикаментозного апоптозу клітин трофобласту, відділенням трофобласта від стінок маткової труби і тромбування місця прикріплення, що дозволяє уникнути масивної коагуляції під час операції і може бути рекомендовано до широкого застосування на противагу рекомендаціям протоколу МОЗ України по використанні метотрексату після операції з приводу консервативного видалення плідного яйця зі збереженням маткової труби. Запропоноване нами передопераційне введення виконує дві функції – покращує якість оперативного лікування та попереджає проліферацію трофобласту в оперованій матковій трубі після видалення плодового яйця.

Після застосування лапаротомного доступу результати прохідності маткових труб було відзначено у 20 % проти 50 % при лапароскопічному доступі відповідно, ($p < 0,05$). Найкращий результат показали пацієнти з позаматковою вагітністю, що були ліковані за допомогою метотрексату, яка проявлялась в зростанні на 20% кількості хворих з прохідними матковими трубами порівняно з оперативним методом лікування таких пацієнтів.

6.2 Ранні та пізні ускладнення від застосування різних доз терапії цитостатиком метотрексатом та захисна дія кальцію фоліната у жінок з позаматковою вагітністю

Основні переваги медикаментозного лікування полягають у відсутності ризику, пов'язаного з оперативним втручанням і загальною анестезією, простоті виконання та нижчій собівартості. Але цитостатик метотрексат має побічну дозу залежну токсичну дію на кістково-мозкове кровотворення, печінку, волосяні фолікули, слизові оболонки шлунково-кишкового тракту і шкірні покриви. За результатами наших досліджень побічний ефект застосування метотрексату був дозу залежний і проявлявся переліком ранніх та пізніх ускладнень, що представлені в таблиці 6.2.

Загальна слабкість супроводжувала 9 (30 %) пацієнток, що отримували одну дозу цитостатика, подвійна доза цитостатика викликає подібні зміни уже у кожній другій пацієнтки (15(50 %)). Застосування кальцію фолінату на 10 % знижує рівень загальної слабості у ПА групі та на 15 % у ПБ. Серед ускладнень лікування цитостатиком були анемія та лейкопенія, що зустрічалася у 6,7 % хворих при одноразовому введенні метотрексату та у 16,7 % при дворазовому його введенні. Застосування кальцію фолінату в 5 разів знижувало рівень цих ускладнень при дворазовому застосуванні метотрексату (3,3 %).

Таблиця 6.2 – Динаміка побічних ефектів метотрексату призначеної терапії та скарги пацієнок досліджуваних груп з урахування ефекту таргетної терапії кальцієм фолінатом

Скарги	ІА, n=30 (метотрексат 1 раз)		ІБ, n=30 (метотрексат 2 рази)		ІА, n=30 (метотр. 1 раз+ к.ф.)		ІБ, n=30 (метотрексат 2 рази+ к.ф.)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	Ранні ускладнення							
Нудота	4	13,3	7	23,3	1	3,3*	3	10,0#
Блювання	2	6,6	3	10,0	1	3,3*	1	3,3#
Стоматит	3	10,0	5	16,7	1	3,3*	2	6,6#
Діарея	5	16,7	7	23,3	2	6,6*	3	10,0#
Болі в шлунку	6	20	7	23,3	5	16,7	6	20,0
Гастрит	6	20	7	23,3	5	16,7	6	20,0
Гіпертермія	0	0	2	6,6	0	0	0	0
Заг. слабкість	9	30	15	50,0	6	20,0*	11	36,7#
Пізнні ускладнення								
Посилене випадіння волосся	0	0	2	6,7	0	0	0	0
Анемія	2	6,7	5	16,7	0	0	1	3,3#
Лейкопенія	2	6,7	5	16,7	0	0	1	3,3#
Тромбоцитопенія	1	3,3	3	10,0	0	0	1	3,3#
Примітка 1. * – достовірність різниці між І А та іншими групами (p<0,05). Прмітка 2. # – достовірність різниці між ІІ А та іншими групами (p<0,05).								

У кожної 5 хворої застосування цитостатика супроводжувалося болями та гастритом при одноразовому використанні метотрексату, тоді як дворазове застосування майже в кожній четвертій жінки (23,3%) викликало нудоту, діарею, гастрит, а у кожній шостій (16,7%) лейкопенію. Застосування кальцію фолінату вдвічі знижувало рівень нудоти, стоматиту, блювання, діареї та тромбоцитопенії у хворих ІБ групи, яким застосовувалася подвійна дозу метотрексату.

Гіпертермія та алопеція супроводжувала 6,7 % пацієнтів на фоні подвійної дози метотрексату, тоді як в групі із застосуванням таргетної терапії такі симптоми були відсутні.

Отже, застосування кальцію фолінату може бути рекомендовано в якості таргетної терапії медикаментозного лікування позаматкової вагітності для профілактики ранніх та пізніх ускладнень цитостатичної дії метотрексату.

6.3 Результати застосування прегравідарної підготовки та оцінка репродуктивної функції у жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі

Пацієнти I та II групи, які отримували метотрексат, відмічали пізніший початок наступної менструації – $(40,78 \pm 2,13)$ дні, що порівняно з IVA групою виросло на 29,2 % ($p < 0,05$), а з III групою – на 33,9 % ($p < 0,05$).

За результатами нашого дослідження у жінок IVA групи відновлення менструації після операції відбулось через $(31,56 \pm 2,09)$ днів. У жінок IIIA та IVB групи наступна менструація наступила через $(30,64 \pm 1,72)$ днів, порівняно з IVA групою менше на 3,54 %, що не є статистично достовірним ($p > 0,05$).

Отже, виявлено, що відновлення менструальної функції у пацієток, які отримували метотрексат було пізніше, ніж при механічному виділенні ектопічно розміщеного плідного яйця.

Цікавим виявився аналіз перебігу вагітностей у хворих з епізодом ектопічної вагітності, що лікувались за традиційною методикою та із застосуванням розробленого нами реабілітаційного комплексу.

Через два роки після виписки зі стаціонару нами проаналізовано настання вагітності у обстежених жінок (табл. 6.3).

Аналізуючи отримані дані можна вважати, що запропонований метод прегравідарної підготовки у жінок, що отримували розроблений комплекс лікування збільшував у 2 рази настання спонтанної вагітності (5 % у II групі,

проти 2,5 % у I групі хворих) протягом перших 6 міс, тоді як у III та IV групах жодної вагітності у цей період не настало.

Таблиця 6.3 – Кількість вагітностей, що настала у різних групах протягом 2 років

Група	Через 2-6 міс		Через 6-12 міс		Через 12-24 міс		Разом за 2 роки	
	n	n, %	n	n, %	n	n, %	n	n, %
I	40	1 (2,5)	39	8 (20,5)	29	4 (13,7)	40	13 (32,5)
II	40	2 (5)	38	9 (23,6)	29	4 (13,7)	40	15 (37,5)
III	40	0	40	3 (7,5)*	37	3 (8,1)	40	6 (15,0)*
IV	40	0	40	2 (5)*	38	3(7,8)	40	5 (12,5)*

Примітка. * – достовірність показників між групами.

Достовірно ці показники змінилися у період з 6 по 12 місяць – майже кожна 4 жінка (23,6-25 %) з II групи завагітніла у цей період проти кожної п'ятої (20,5 %) з I групи. При цьому в III групі хворих жінок, що завагітніло, було лише 3 (7,5 %), а у IV групі – 2 (5%), що достовірно ($p < 0,05$) нижче, ніж у I та II групі. Аналізуючи результати настання вагітності за 2 роки всього можна вважати, що розроблений комплекс застосування таргерної терапії кальцію фолінатом, що є агоністом цитостатика метотрексату збільшило на 5 % кількість вагітностей (15 (37,5 %) у II групі проти 13 (32,5 %) у I групі) і є достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж кількість вагітностей, що настала спонтанно в III групі (6 (15,0 %)) та IV групі (5 (12,5 %)).

Кількість народжених живими у другій групі (12 (30,0%)) перевищувала кількість народжених живими у першій групі (8 (20,0%)) на десять відсотків ($p < 0,05$). Причому відсоток викиднів зменшився у два рази (10 % у I групі, отримувала традиційне лікування метотрексатом проти 5 % у II групі, що отримувала розроблений нами комплекс лікування ($p < 0,05$)). Можна припустити, що застосування кальцію фолінату в якості терапії супроводу медикаментозного лікування ектопічної вагітності та комплексна

реабілітаційна схема прегравідарної підготовки дозволяє нормалізувати рівень гомоцистеїну та вітаміну D, що знижує відсоток викиднів у двічі (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Аналіз результатів предгравідарної підготовки у різних групах жінок із ПВ в анамнезі

Група	Клін.вагітність		Викидень		Повторн. ПВ		К-сть народ.жив.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I – 40	13	32,5	4	10,0	1	2,5	8	20,0
II – 40	15	37,5	2	5,0	1	2,5	12	30,0 *
III – 40	7	17,5 *#	2	5,0*	3	7,5*#	4	10,0 *#
IV – 40	5	12,5*	2	5,0*	2	5,0*	1	2,5
n – 160	42	26,2	10	6,2	7	4,3	27	16,8

Примітка 1. * – достовірність показників між I та II, III групами,.
Примітка 2. # – достовірність показників між II та III групами.

За умови консервативного видалення плідного яйця з маткової труби і збереження її прохідності відсоток настання природньої вагітності був майже у 1,4 рази вищим (у III групі вагітність настала у 7 (17,5 %) жінок проти 5 (12,5 %) у IV групі) і у 2 рази менше, ніж у II групі на фоні розробленої терапії. Застосування розробленого нами комплексу підвищує ефективність прегравідарної підготовки, сприяло збільшенню абсолютних значень клінічних вагітностей до 37,5 %, а народжених живими досягло 30,0 % від кількості хворих цієї групи, тоді як для хворих III групи кількість народжених живими склала лише 10 % і була в 3 рази меншою, ніж у групі, що отримувала розроблений комплекс реабілітаційної прегравідарної підготовки.

Кількість повторних позаматкових вагітностей достовірно зростала у III та IV групі до 7,5 %, що в тричі перевищувало показники у I та II групі неоперативного лікування позаматкової вагітності

Аналізуючи отримані результати можна вважати, що лікування жінки з прогресуючою позаматковою вагітністю, з розміром маткової труби навіть більше 3,5 см, що планують у подальшому вагітність, повинно включати введення метотрексату за 6-24 год перед операцією з подальшим з консервативним видаленням плідного яйця лапароскопічним доступом. Такий підхід допомагає зберегти прохідність маткових труб в 70% випадках.

Застосування таргерної терапії кальцію фолінатом хворих, що отримували різні дози цитостатика метотрексату для медикаментозного лікування ектопічної вагітності та комплексної прегравідатної підготовки у цій групі пацієнтів сприяло зростанню кількості вагітностей з фізіологічним перебігом та кількості дітей, що народились живими на 10 % більше, ніж у групі хворих, що лікувались лише метотрексатом, що свідчить про підвищення терапевтичної користі в 1,4 рази.

Основні результати розділу опубліковані в наукових працях автора [47, 76, 79, 108, 124].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Позаматкова вагітність є однією з основних причин, що ведуть до репродуктивних втрат у жінок і, зокрема, трубний фактор складає 39 % у структурі безпліддя [194, 204]. Особливо трагічно виглядає ситуація з ектопічним розміщенням першої вагітності, що, окрім негативного впливу на репродуктивну функцію, супроводжується емоційним стресом і страхом повторних позаматкових вагітностей [247, 261, 313]. Основні переваги медикаментозного лікування полягають у відсутності ризику, пов'язаного з оперативним втручанням і загальною анестезією, простоті виконання та нижчій собівартості [103, 151, 224]. Але цитостатик метотрексат має побічну дозозалежну дію на різні органи і системи організму (депресія кістково-мозкового кровотворення, печінкові розлади, подразнення сдизових, шлунково-кишкового тракту, волосяних фолікулів) [127, 132, 142, 146, 151]. Токсична дія метотрексату також проявляється в патологічних змінах фолатного обміну (рівні фолієвої кислоти, гомоцистеїну) та дефіциті вітаміну D.

Метою дослідження було збереження репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку шляхом підвищення ефективності медикаментозного лікування позаматкової вагітності, застосування протекторної дії кальція фолінату як терапії супроводу медикаментозного лікування прогресуючої трубної вагітності, вдосконалення комплексної прегравідарної підготовки для нормалізації рівня вітаміну D та фолатного обміну (гомоцистеїну, фолієвої кислоти).

Завдання дослідження:

1. Вивчити в експерименті особливості проявів інтегральних показників ендогенної інтоксикації, стану ред-окс системи, процесів апоптозу та некрозу, біохімічних показників крові, ефективність функціонування факторів імунологічної резистентності, морфофункціональні

особливості структурних змін матки та печінки експериментальних тварин при застосуванні різних доз метотрексату.

2. Оцінити в експерименті протекторну дію таргерного використання кальція фолінату при застосуванні різних доз метотрексату.

3. Провести ретроспективний аналіз репродуктивної функції у жінок після лапаротомного, лапароскопічного та медикаментозного лікування ектопічної вагітності, визначити найбільш значимі шанси ризиків розвитку цієї нозології та вивчити динаміку зміни структури лікування позаматкової вагітності.

4. Визначити рівень гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну D лужної фосфатази, АсАТ та АлАТ, загального білірубіну, глюкози, креатиніну у хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю, які отримували лікування різними дозами метотрексату та корекцію цих порушень кальцієм фолінатом.

5. Розробити та апробувати патогенетично обгрунтовану лікувально-реабілітаційну програму прегравідарної підготовки жінок з позаматковою вагітністю та проаналізувати їх репродуктивну функцію у віддаленому періоді у жінок після лапаротомного, лапароскопічного та медикаментозного лікування ектопічної вагітності.

Дослідження складалось з експериментальної та клінічної частини.

Експериментальна частина роботи була присвячена вивченню морфологічних змін в тканині ендометрію, печінки, стані ред-окс системи, біохімічних показників крові та гомогенатів печінки, активності апоптозу в експериментальних тварин під впливом різних доз метотрексату та вивчення захисної дії кальцію фолінату на токсичну дію метотрексату.

Робота виконана на 90 лабораторних білих щурах, які утримувались у стандартних умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Були відібрані статевозрілі не вагітні самки з масою тіла (220 ± 5) г.

Залежно від лікування, що застосовувалось, всі тварини були поділені на 5 груп: контрольна – 10 здорових статевозрілих не вагітних самок

(інтактна група тварин), та чотири експериментальні - по 10 тварин. Першій групі тварин вводився метотрексат в дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово. Другій групі тварин вводився метотрексат двічі, через 7 днів після першої ін'єкції у вищезазначеній дозі. Третій групі тварин – проводилася корекція кальцій фолінатом в дозі 0,1 мг/кг через 24 год після одноразової ін'єкції метотрексату в дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово. Четверту групу склали щури, яким дворазово вводився метотрексат внутрішньом'язово в дозі 1 мг/кг (повторно через 7 днів після першої ін'єкції в дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово) та кальцій фолінат в дозі 0,1 мг/кг через 24 год після кожної ін'єкції метотрексату. Після виведення тварин з експерименту проводилось вскриття черевної порожнини, забір крові та органів для гістологічних та біохімічних досліджень.

Для оцінки впливу таргерної терапії нами проведено співставлення параметрів крові експериментальних тварин, що піддавались лише впливу цитостатиків та комплексу цитостатиків та таргерної терапії. Для реалізації даної мети нами проведено дослідження основних біохімічних маркерів роботи печінки, активності ред-окс системи, маркерів ендогенної інтоксикації, факторів гуморальної ланки імунної системи, вираженості факторів апоптозу та некрозу у експериментальних тварин.

За умов експериментального застосування різних доз метотрексату в організмі піддослідних тварин відмічено значні відхиленнями показників функціонального стану печінки (при одноразовому та дворазовому введенні метотрексату рівень аланінамінотрансферази зростав у 1,62–1,77 рази відповідно ($p < 0,05$), аспартатамінотрансферази – в 1,23–1,44 рази, ($p < 0,05$), активність кислої фосфатази зростала в 2,01–2,10 рази, ($p < 0,05$); лужної фосфатази – в 1,59–1,62 рази, $p < 0,05$); наростанням ендотоксикозу (у 1,69–1,94 рази (збільшується еритроцитарний індекс інтоксикації ($p < 0,05$), зростає вміст фракцій молекул середньої маси в 1,72–1,90 рази, $p < 0,05$); оксидативним стресом (підвищується вміст малонового діальдегіду в 2,0–2,3 рази ($p < 0,05$) та дієнових конюгатів у 2,15–2,57 рази, $p < 0,05$);

функціональною неспроможністю антиоксидантного захисту (знижується активність ферментів антиоксидантного захисту: концентрація церулоплазміну зменшується в 1,69–1,95 рази ($p < 0,05$), відновленого глутатіону – в 1,52–1,69 рази ($p < 0,05$), супероксиддисмутази – в 1,41–1,64 рази ($p < 0,05$), каталази (в 1,8–5,26 рази ($p < 0,05$), глутатіонпероксидази – в 1,67–2,09 рази ($p < 0,05$), глутатіонредуктази – в 1,34–1,18 рази ($p < 0,05$); рівень глюкози, креатиніну та білірубину достовірно не змінювався ($p > 0,05$). В умовах цитотоксичної дії метотрексату відмічалися істотні зміни гуморальної ланки імунної системи (вміст Ig A зростав в 1,51–1,89 рази ($p < 0,05$), Ig M – в 1,38–1,72 рази ($p < 0,05$), Ig G – в 1,39–1,72 рази ($p < 0,05$), TNF- α – у 2,01–2,49 рази ($p < 0,05$), ЦІК – в 1,49–1,67 рази ($p < 0,05$)), зростала активність апоптично- та некротично змінених нейтрофілів у крові в 2,01–2,35 рази ($p < 0,05$), відбувалися дозозалежні морфофункціональні порушення структурних змін матки і печінки під дією одно- та дворазового використання метотрексату.

Таргетне використання кальція фолінату сприяло нормалізації біохімічних показників та проявів цитолітичного синдрому (при одноразовому та дворазовому введенні метотрексату рівень аланінамінотрансферази зменшився на 21 % та 16 % ($p < 0,05$), аспартатамінотрансферази – на 16 % та 12 % ($p < 0,05$), активність кислій фосфатази знизилась на 27 % та 43 % ($p < 0,05$), лужної фосфатази – на 21 % та 59 %); зниженню ендотоксикозу (на 30 % та 53 %); послабленню оксидативного стресу (знижувався рівень малонового діальдегіда на 56% та 82 %; дієнових конюгатів на 22 % та 65 %, $p < 0,05$); активізації антиоксидантного захисту (зростав рівень церулоплазміну на 42 % та 77 % ($p < 0,05$), відновного глутатіону на 16 % та 24 % ($p < 0,05$), активність глутатіонпероксидази на 39 % та 87 % ($p < 0,05$), супероксиддисмутази на 24 % та 38 % ($p < 0,05$)); активізації імунного статусу (зростав рівень Ig A на 26 % та 56 % ($p < 0,05$), Ig M на 11 % та 12 % ($p < 0,05$), Ig G на 38 % та 67 % ($p < 0,05$), TNF- α в 2,0–2,1 раза ($p < 0,05$), ЦІК на 20 % та 40 % ($p < 0,05$)). На

фоні нормалізації біохімічних показників покращувалась морфофункціональна структура матки та печінки експериментальних тварин при застосуванні різних доз метотрексату і таргерному використанні кальція фолінату.

Проведені мікроскопічні дослідження печінки тварин при одноразовому введенні препарату метотрексату показали, що патогенний чинник змінює всі структурні компоненти органу. Спостерігаються зміни компонентів судинного русла, центральні, підчасточкові та вени триад мають розширені, кровонаповнені просвіти. В складі часточок у частині балок відмічаються пошкоджені гепатоцити, особливо у перипортальних ділянках. Порушується упорядковане розташування печінкових клітин, вони мають базафільні, зменшеної площі ядра. У цитоплазмі частини гепатоцитів наявна вакуольна дистрофія. Субмікроскопічні дослідження печінки при експериментальному одноразовому введенні метотрексату також встановили виражені зміни у печінці. Спостерігаються кровонаповнені синусоїдні капіляри. Ендотеліоцити мають світлу набряклу цитоплазму, в ній наявні нечисельні змінені органели. Особливо яскраво це виражається при подвійному введенні метотрексату- в каріоплазмі ядер рідко виявляються ядерця, є грудки гетерохроматину. Ядерні мембрани місцями нечіткі, між ними збільшений перинуклеарний простір. Канальця гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі нерівномірно потовщені та частково фрагментовані. У гепатоцитах наявна гетерогенність розмірів у мітохондріях спостерігається гомогенізація матриксу та руйнування крист. Застосування кальцію фолінату позитивно впливає на структуру гепатоцитів. Гепатоцити усіх ділянок часточки є менш зміненими. Цитоплазма більшості клітин має звичайне оксифільне забарвлення, круглі ядра чітко контуровані. Проте по периферії часточок наявні гепатоцити з просвітленими ділянками цитоплазми. В просвітах помірно розширених синусоїдів виявляються еритроцити та макрофаги .

Електронно-мікроскопічно таргерна терапія викликає у біліарному полюсі цитоплазми короткі каналці агранулярної ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі пухірці і вакуолі. Частина мітохондрій гіпертрофована, проте є невеликі органели, що свідчить про їх гіперплазію. У мітохондріальному матриксі кристи чітко контуровані. У цитоплазмі мало, порівняно з клітинами печінки інтактних тварин, грудок глікогену. Просвіти жовчних капілярів неширокі, в них спостерігається багато мікроворсинок

Субмікроскопічно виявлено позитивний вплив кальцій фолінату на структуру синусоїдних гемокапілярів, ядер і органел цитоплазми гепатоцитів. Реорганізація структур компонентів печінки, відносно їх відновлення свідчить про покращення функціональних можливостей органу.

Проведені мікроскопічні дослідження матки тварин як при одноразовому так і при дворазовому введенні метотрексату показали, що патогенний чинник змінює структурні компоненти органу. Спостерігається набряк цитоплазми епітеліоцитів ендометрію, вони виглядають більш об'ємними. Ядра частини клітин мають неправильну форму внаслідок інвагінацій каріолеми, окремі пікнотично змінені. Відмічається інфільтрація епітеліальної пластинки лейкоцитами, переважно у базальних ділянках між епітеліоцитами наявні лімфоцити та нейтрофіли. Спостерігається кровонаповнення судин, особливо вен і гемокапілярів, потовщеною виглядає стінка артерій. У стромальній сполучній тканині збільшується вміст аморфного компоненту, що відображає її набряк.

Мікроскопічні дослідження матки тварин за умов дворазового застосування препарату метотрексат та корекції кальцій фолінатом встановили покращення структурної організації органу, проте ефективність препарату не так значна, як при одноразовому використанні метотрексату та застосуванні кальцію фолінату. Частина епітеліоцитів ендометрію мають просвітлену набряклу цитоплазму, наявні ядра з нерівними контурами каріолеми. Клітин з пікнотичними ядрами та ознаки значної деструкції цитоплазми не виявляється. Інфільтрація епітеліальної пластинки

лейкоцитами помірна, у базальних ділянках між епітеліоцитами наявні лімфоцити та нейтрофіли.

Отже, проведені експериментальні дослідження встановили, що застосування метотрексату негативно впливає на гістологічну та морфологічну організацію ендометрію та міометрію піддослідних тварин.

Одноразове та дворазове введення метотрексату призводить до деструктивних змін в клітинах ендометрію та міометрію. Напівтонкі зрізи виявляють ділянки з міоцитами, що включають базофільні неправильної форми ядра та нечіткі плазмолемі. Очевидно цитостатик запускає апоптоз через механізм пошкодження клітинних та внутріклітинних структур. Застосування кальцій фолінату при одноразовому використанні цитостатику нівелює негативну дію препарату та наближає гістологічну організацію стінки матки до стану здорових тварин. Після дворазового використання метотрексату захисна дія кальцій фолінату не настільки виражена, прослідковується набряк стромальної сполучної тканини та периваскулярного простору, але більшість кровоносних судин залишаються не змінені. Особливо значимим, на нашу думку, є те, що ядра клітин міоцитів зберігають еліпсоїдну форму і пошкоджених ядерних структур клітин ендометрію виявлялось значно менше порівняно з групою тварин, що отримували тільки метотрексат без кальція фоліната. Отже, введення метотрексату, окрім лікувального впливу на перебіг ектопічної вагітності, має ще й негативну дію на структуру ендометрію і запускає процеси апоптозу не лише в слизовій оболонці матки, але й ядерному апараті міоцитів, що вимагає додаткового застосування цитопротекторів та відстрочення у часі настання наступної вагітності з повноцінним відновленням ендометрію для інвазії заплідненої яйцеклітини.

Другим етапом дослідження було проведення обстеження хворих і застосування таргетної терапії кальцію фолінату в клінічних умовах та розробка і апробація патогенетично обгрунтованої прегаравідатної

комплексної підготовки хворих з ектопічною вагітністю до реалізації репродуктивних планів.

Обстеження жінок проводилося відповідно до вимог клінічних протоколів МОЗ України № 417 і № 676. Контрольну групу склало 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності першого триместру.

Критерії включення хворих у дослідження: верифікований діагноз позаматкової вагітності, репродуктивний вік та бажання жінки завагітніти.

Критеріями виключення були: відсутність репродуктивних планів у хворої, злоякісні захворювання будь-якої локалізації, тяжка хронічна екстрагенітальна патологія, відмова пацієнток від участі у дослідженні.

Відповідно до мети та завдань дослідження нами проведено ретроспективний аналіз 350 історій хворих з позаматковою вагітністю. Групи були підібрані відповідно до поставлених мети і завдань нашого дослідження та із дотриманням принципу рандомізації для адекватної оцінки результатів обстежень.

На другому етапі дослідження нами обстежено 240 пацієнток, які були поділено на 4 групи, залежно від виду застосованого лікування. Групи були підібрані відповідно до поставлених мети і завдань нашого дослідження та із дотриманням принципу рандомізації для адекватної оцінки результатів обстежень. Контрольну групу склало 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності першого триместру. Метотрексат був застосований за умови діаметру плідного яйця не більше 3,5 см в області додатків матки за даними УЗД та рівеня β -ХГЛ не більше 1500 МО/л, що визначався на аналізаторі ECLIA і тест-системі Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

До першої групи ввійшло 60 хворих з прогресуючою позаматковою вагітністю, що отримували медикаментозне лікування традиційним методом, відповідно до протоколу МОЗ України №676 від 2004 року [66], цитостатиком метотрексат внутрішньом'язево у дозі 75-100 мг відповідно до площі тіла (за інструкцією до препарату). Якщо ефект від застосування однієї дози метотрексату був повний – хворі належали до підгрупи I A (M1, 30

хворих). Якщо метотрексат вводився повторно – хворі потрапляли у підгрупу ІБ (М2, 30 хворих).

Пацієнти другої групи (60 хворих: ІІ А (М1+кф) та ІІ Б (М2+кф)) отримували розроблений нами комплекс лікування: через 24 години після введення метотрексату, хворі додатково отримували кальцію фолінат в дозі 3 мл на 200 мл фізіологічного розчину одноразово (10 мг/мл) (Патент України на корисну модель №130539 «Спосіб профілактики ускладнень застосування метотрексату при видаленні плідного яйця у жінок з прогресуючою позаматковою вагітністю» [76].

Хворим 2 групи в програмі прегравідарної підготовки додатково застосовували вітамін D в дозі 4000 МО на добу та фолієву кислоту в дозі 1000 мкг щоденно до нормалізації контрольного рівня вітаміну D та фолатного обміну (рівня гомоцитеїну, фолієвої кислоти) та для досягнення позитивного впливу на гормональний та антиоксидантний статус, що є патогенетично доцільними для відновлення репродуктивної функції у жінок, що перенесли позаматкову вагітність.

Поєднання вище перелічених препаратів у одній програмі лікування ектопічної вагітності раніше не застосовували, що відкриває нові перспективи у збереженні репродуктивного потенціалу жінки.

Пацієнти третьої та четвертої групи лікували оперативно (групи порівняння). До третьої групи (60 хворих) ввійшли пацієнти, яким проводили оперативне лікування позаматкової вагітності зі збереженням маткової труби, а до четвертої (60 хворих) – пацієнти з видаленням маткової труби.

До підгрупи ІІІ Б ввійшло 30 хворих, яким був застосований метотрексат перед оперативним втручанням, але ефекту від медикаментозного лікування не було, ектопічна вагітність продовжувала розвиватись (позитивної динаміки падіння рівня хоріального гонадотропіну не було, не змінювалась ультразвукова картина розмірів плідного яйця), і тоді цим хворим проводили оперативне лікування лапароскопічним доступом зі збереженням маткової труби.

Четверту групу (60 хворих) склали пацієнтки з позаматковою вагітністю, яким проведено оперативне лікування з видаленням маткової труби, яка складалась з 2 підгруп: IV А (40 хворих) – були оперовані лапаротомним доступом, IV Б (20 хворих) – була виконана тубектомія лапароскопічним доступом.

Спеціальні обстеження хворих першої та другої груп проводились при поступленні жінок в стаціонар до введення метотрексату, на 7 та 30 добу спостереження.

Ефективність лікування, прохідність маткових труб та моніторинг настання вагітностей оцінювалась протягом 12-24 місяців післяопераційного періоду.

За результатами статистичних звітів протягом 2005 – 2015 років в умовах гінекологічного стаціонару Тернопільської комунальної міської лікарні 2. Абсолютна кількість позаматкових вагітностей в 2010 році перевищувала показники у 2005 на 49,4%, а порівняно з 2010 роком – на 28,9 %.

Ми провели аналіз різних методів лікування позаматкової вагітності в динаміці по роках. За звітній період в структурі методів лікування позаматкових вагітностей відбулися значні зміни, які показані на рис.4.2. Так, в 2005 та в 2006 році частка лапаротомних операцій складала 86,88% та 83,33% відповідно, а медикаментозне лікування – лише 13,16% і 16,67% відповідно. У 2015 році кількість хворих, лікованих метотрексатом становила більше половини, а саме 51,35 %, що порівняно з 2010 і 2005 роком збільшилося на 16,97 % та 38,19 % відповідно, а лапаротомних операцій зменшилося від 86,88 % в 2005 році до 18,92 % в 2015 році. Лапароскопічний доступ переважав лапаротомний доступ у 2015 році майже у два рази (29,73 % і 18,92 % відповідно).

Ми провели ретроспективний аналіз історій хвороб 350 хворих з позаматковою вагітністю, що знаходились на лікуванні протягом останніх 10 років порівняно з 30 гінекологічно здоровими пацієнтками. Для уточнення

ролі анамнестичних чинників в виникненні позаматкової вагітності ми проаналізували характер і особливості менструальної, генеративної функції, перебіг захворювання та наявність екстрагенітальної патології. Для порівняння було обстежено 30 здорових невагітних жінок віком від 18 до 28 років. За соціальним положенням переважна більшість були студентами (27 (90,0 %)), решта – домогосподині (3 (10,0 %)). Перші місячні розпочались в 13-14 років у 28 (93,3 %) обстежених, в 15-16 років – 2 (6,7 %). Статевим життям жили 27 (90,0 %) обстежених, 3 (10,0 %) – не жили статевим життям та не були в шлюбі. У 9 (30,0 %) були одні, а у 2 (6,6 %) – двоє нормальних пологів.

При проведенні ретроспективного дослідження встановлено ранній початок статевого життя у 72,6 % жінок з ектопічною вагітністю проти 16,7% у контрольній групі (OR=7,60; 95 % CI: (3,29-17,28); $p<0,05$). Тому ця ознака можливо є одним із шансів ризику розвитку позаматкової вагітності. З анамнезу встановлено, що дитячими інфекціями (кір, коклюш, паротит, вітряна віспа) хворіло та 285 (81,40 %) та пацієток з позаматковою вагітністю та 5 (16,15 %) жінок контрольної групи. (OR=8,8; 95% CI: (3,29-23,49); $p<0,05$).

Частими були скарги на захворювання сечовидільної системи – пієлонефриту, циститу та сечокам'яної хвороби. Нами було виявлено досить висока частота – 44,5 % хвороб сечовидільної системи в групі з позаматковою вагітністю та значимо відрізнялось від групи контролю – 1 (3,3 %) ($p<0,05$), (OR=6,50; 95 % CI: (2,22-19,81). В анамнезі на проведеній артифіціальний аборт вказувало 25 пацієток (7,1 %) та 1 (3,3 %) жінок контрольної групи. (OR=2,22; 95 % CI: (0,29-7,08); $p<0,05$).

Шкідливі звички (зловживання алкоголем, наркотиками) заперечували всі жінки, але 73 (20,9 %) хворих з позаматковою вагітністю та 2 жінки (6,7 %) групи контролю курили до вагітності (OR=3,68; 95 % CI: (0,85-15,84); $p<0,05$).

Важливим фактором ризику виникнення позаматкової вагітності є перенесені запальні захворювання жіночих статевих органів: в обстежуваній групі -245 (70,0 %) та 1 жінка (3,3 %) групи контролю. (OR=7,66; 95 % CI: (3,19-18,41); $p<0,05$).

Таким чином, ретроспективний аналіз історій хвороб визначив найбільш значимі шанси ризику виникнення позаматкової вагітності: раннє статеве життя (OR=7,60; 95 % CI: (3,29-17,28); $p<0,05$); високий інфекційний індекс у дитинстві (OR=8,8; 95 % CI: (3,29-23,49); $p<0,05$); внутрішньоматкові контрацептиви (OR=3,94; 95 % CI: (1,09-6,01); $p<0,05$); медичні аборти в анамнезі (OR=2,22; 95 % CI: (0,29-7,08); $p<0,05$); шкідливі звички – паління (OR=3,68; 95 % CI: (0,85-15,84); $p<0,05$), запальні захворювання жіночих статевих органів (аднексити, кольпіти) (OR=7,66; 95 % CI: (3,19-18,41); $p<0,05$).

Вплив цитостатика метотрексату на організм хворих жінок є дозозалежним (при дворазовому введенні метотрексату на 3 та 7 добу спостерігається вірогідне підвищення рівня аспартатамінотрансферази, аланінаміно-трансферази, креатиніну та активності лужної фосфатази, кислої фосфатази, тоді як одноразове застосування метотрексату не має цитолітичного впливу на печінкові клітини, не змінює рівень загального білірубину, глюкози, але достовірно впливає на зростання рівня гомоцистеїну ((14,08 ± 0,41) мкмоль/л, $p<0,05$), зниження рівня вітаміну D ((12,0 ± 0,58) нг/мл, $p<0,05$), фолієвої кислоти ((3,50 ± 0,36) Од/л, $p<0,05$) у плазмі крові. На 30 добу після медикаментозного лікування ектопічної вагітності цитостатиком та кальцієм фолінатом рівень фолієвої кислоти, гомоцистеїну та вітаміну D залишаються достовірно відмінними від контролю ($p<0,05$). Застосування кальцій фолінату у хворих при одноразовому та дворазовому використанні метотрексату блокує прояви цитолітичного та холестатичного синдрому, дещо знижує токсичний вплив на фолатний обмін ((6,71 ± 0,31) Од/л, $p<0,05$) і рівень гомоцистеїну ((13,77 ± 0,42) мкмоль/л, $p<0,05$) та вітаміну D ((15,4 ± 0,23) нг/мл, $p<0,05$). Ранній та

пізній апоптоз нейтрофілів є дозозалежним, не залежить від локалізації вагітності і достовірно зростає на фоні застосування метотрексату ($p < 0,05$).

Медикаментозне лікування позаматкової вагітності метотрексатом порівняно з оперативним втручанням дозволяє в 2,5 рази ефективніше зберігати прохідність маткових труб ($p < 0,05$). Застосування кальцію фолінату в якості терапії супроводу медикаментозного лікування ектопічної вагітності та комплексна реабілітаційна схема прегравідарної підготовки дозволяє усунути токсичну дію цитостатика (втричі зменшує відсоток хворих з анемією та лейкопенією, ($p < 0,05$)), нормалізувати рівень фолієвої кислоти, гомоцистеїну, вітаміну Д, знижує відсоток викиднів у 2 рази, ($p < 0,05$), сприяє збільшенню абсолютних значень клінічних вагітностей до 37,5 %, а народжених живими до 30,0 %, що на 10 % більше, ніж у групі хворих, що лікувались лише метотрексатом.

Отже, з метою профілактики виникнення позаматкової вагітності у жінок фертильного віку у практику жіночих консультацій та гінекологічних стаціонарів запропоновано оцінювання шансів ризику настання ектопічної вагітності, що дозволяє формувати групи ризику розвитку даної патології.

З метою збереження прохідності маткової труби, пошкодженої ектопічною вагітністю з критеріями, що перевищують допустимі відповідно протоколу МОЗ України №676 (внутрішній діаметр плідного яйця більше 3,5 см, зовнішній більше 4,0 см; вихідний рівень хоріонічного гонадотропіну вище 1500 МО/мл) за умови гемодинамічно стабільного стану пацієнтки; згоди жінки на маніпуляцію, за 12-24 год до оперативного видалення плідного яйця рекомендується призначити метотрексат в дозі 75-100 мг (залежно від площі тіла відповідно до інструкції).

Для профілактики токсичних ускладнень усім хворим з позаматковою вагітністю через 24 години після введення метотрексату, рекомендовано призначити терапію супроводу – кальцію фолінат в дозі 3 мл на 200 мл фізіологічного розчину одноразово (10 мг/мл) (Патент України на корисну модель № 130539 «Спосіб профілактики ускладнень застосування

метотрексату при видаленні плідного яйця у жінок з прогресуючою позаматковою вагітністю»).

В програмі комплексної прегравідарної підготовки в післяопераційному періоді хворим з ектопічною вагітністю, які отримували метотрексат, додатково застосовувати вітамін D в дозі 4000 МО на добу та фолієву кислоту в дозі 1000 мкг щоденно до нормалізації контрольного рівня вітаміну D та фолатного обміну (рівня гомоцистеїну, фолієвої кислоти) для досягнення позитивного впливу на гормональний та антиоксидантний статус, що є патогенетично доцільними для відновлення репродуктивної функції у жінок, що перенесли позаматкову вагітність. Поєднання вище перелічених препаратів у одній програмі лікування ектопічної вагітності відкриває нові перспективи у збереженні репродуктивного потенціалу жінки.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено експериментальне з'ясування патогенетичної ролі метаболічних процесів у розвитку ендогенної токсемії зумовленої метотрексатом, протекторної ролі кальцію фолінату та наведено нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у застосуванні терапії супроводу медикаментозного лікування прогресуючої трубної вагітності та вдосконаленні комплексної прегравідарної підготовки жінок з ектопічною вагітністю з метою збереження репродуктивного здоров'я.

1. За умов експериментального застосування різних доз метотрексату в організмі піддослідних тварин відмічено значні відхилення показників функціонального стану печінки: рівень аланінамінотрансферази (відповідно при одноразовому та дворазовому введенні метотрексату) зростав у 1,62 та 1,77 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), аспаратамінотрансферази – в 1,23 та 1,44 рази ($p < 0,05$), кислої фосфатази – у 2,01 та 2,10 рази ($p < 0,05$), лужної фосфатази – в 1,59 і 1,62 рази ($p < 0,05$); еритроцитарний індекс інтоксикації (як прояв наростання ендотоксикозу) збільшувався в 1,69 та 1,94 рази ($p < 0,05$), вміст фракцій молекул середньої маси зростав в 1,72 і 1,90 рази ($p < 0,05$). Токсичність дії метотрексату маніфестувала оксидативним стресом (підвищувався вміст малонового діальдегіду в 2,0 та 2,3 рази ($p < 0,05$) та дієнових кон'югатів у 2,15 і 2,57 рази ($p < 0,05$)); функціональною неспроможністю антиоксидантного захисту (знижувалась активність ферментів антиоксидантного захисту: концентрація церулоплазміну зменшувалася в 1,69 та 1,95 рази ($p < 0,05$), відновленого глутатіону – в 1,52 і 1,69 рази ($p < 0,05$), супероксиддисмутази – в 1,41 та 1,64 рази ($p < 0,05$), каталази – в 1,8 і 5,26 рази ($p < 0,05$), глутатіонпероксидази – в 1,67 та 2,09 рази ($p < 0,05$), глутатіонредуктази – в 1,34 і 1,18 рази ($p < 0,05$)); рівень глюкози,

креатиніну та білірубіну достовірно не змінювався ($p > 0,05$). В умовах цитотоксичної дії метотрексату відмічалися істотні зміни гуморальної ланки імунної системи (вміст Ig A зростав в 1,51 і 1,89 рази ($p < 0,05$), Ig M та в 1,38 і 1,72 рази ($p < 0,05$), Ig G – в 1,39 та 1,72 рази ($p < 0,05$), TNF- α – у 2,01 і 2,49 рази ($p < 0,05$), циркулюючих імунних комплексів – в 1,49 та 1,67 рази ($p < 0,05$)), зростала активність апоптично- та некротично змінених нейтрофілів у крові в 2,01 і 2,35 рази ($p < 0,05$). Під дією одно- та дворазового використання метотрексату відбувалися дозозалежні морфофункціональні порушення структурних змін матки і печінки.

2. Таргетне використання кальцію фолінату сприяло нормалізації біохімічних показників та проявів цитолітичного синдрому (при одноразовому та дворазовому введенні метотрексату рівень аланінамінотрансферази зменшився на 21 % та 16 % ($p < 0,05$), аспартатамінотрансферази – на 16 % та 12 % ($p < 0,05$), активність кислої фосфатази знизилась на 27 % та 43 % ($p < 0,05$), лужної фосфатази – на 21 % та 59 %); зниженню ендотоксикозу (на 30 % та 53 %); послабленню оксидативного стресу (знижувався рівень малонового діальдегіда на 56 % та 82 %; дієнових конюгатів на 22 % та 65 %, $p < 0,05$); активізації антиоксидантного захисту (зростав рівень церулоплазміну на 42 % та 77 % ($p < 0,05$), відновного глутатіону на 16 % та 24 % ($p < 0,05$), активність глутатіонпероксидази на 39 % та 87 % ($p < 0,05$), супероксиддисмутази на 24 % та 38 % ($p < 0,05$)); нормалізації імунного статусу (зростав рівень Ig A на 26 % та 56 % ($p < 0,05$), Ig M на 11 % та 12 % ($p < 0,05$), Ig G на 38 % та 67 % ($p < 0,05$), TNF- α у 2,0 та 2,1 рази ($p < 0,05$), циркулюючих імунних комплексів на 20 % та 40 % ($p < 0,05$)). На фоні нормалізації біохімічних показників покращувалася морфофункціональна структура матки і печінки експериментальних тварин при застосуванні різних доз метотрексату і таргетному використанні кальцію фолінату.

3. При ретроспективному аналізі анамнезу визначено найбільш значимі шанси ризику виникнення позаматкової вагітності: раннє статеве життя (OR=7,60; 95 % CI: (3,29-17,28); $p<0,05$); високий інфекційний індекс у дитинстві (OR=8,8; 95 % CI: (3,29-23,49); $p<0,05$); внутрішньоматкові контрацептиви (OR=3,94; 95 % CI: (1,09-6,01); $p<0,05$); медичні аборти в анамнезі (OR=2,22; 95 % CI: (0,29-7,08); $p<0,05$); шкідливі звички – паління (OR=3,68; 95 % CI: (0,85-15,84); $p<0,05$), запальні захворювання жіночих статевих органів (аднексити, кольпіти) (OR=7,66; 95 % CI: (3,19-18,41); $p<0,05$).
4. Вплив цитостатика метотрексату на організм хворих жінок є дозозалежним (при дворазовому введенні метотрексату на 3 та 7 добу спостерігається вірогідне підвищення рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, креатиніну та активності лужної фосфатази, кислої фосфатази, тоді як одноразове застосування метотрексату не має цитолітичного впливу на печінкові клітини, не змінює рівень загального білірубіну, глюкози, але достовірно впливає на зростання рівня гомоцистеїну ($(14,08 \pm 0,41)$ мкмоль/л, $p<0,05$), зниження рівня вітаміну D ($(12,0 \pm 0,58)$ нг/мл, $p<0,05$), фолієвої кислоти ($(3,50 \pm 0,36)$ Од/л, $p<0,05$) у плазмі крові. На 30 добу після медикаментозного лікування ектопічної вагітності цитостатиком та кальцієм фолінатом рівень фолієвої кислоти, гомоцистеїну та вітаміну D залишаються достовірно відмінними від контролю ($p<0,05$). Застосування кальцій фолінату у хворих при одноразовому та дворазовому використанні метотрексату блокує прояви цитолітичного та холестатичного синдрому, дещо знижує токсичний вплив на фолатний обмін ($(6,71 \pm 0,31)$ Од/л, $p<0,05$) і рівень гомоцистеїну ($(13,77 \pm 0,42)$ мкмоль/л, $p<0,05$) та вітаміну D ($(15,4 \pm 0,23)$ нг/мл, $p<0,05$). Ранній та пізній апоптоз нейтрофілів є дозозалежним, не залежить від локалізації вагітності і достовірно зростає на фоні застосування метотрексату ($p<0,05$).

5. Медикаментозне лікування позаматкової вагітності метотрексатом порівняно з оперативним втручанням дозволяє в 2,5 рази ефективніше зберігати прохідність маткових труб ($p < 0,05$). Застосування кальцію фолінату в якості терапії супроводу медикаментозного лікування ектопічної вагітності та комплексна реабілітаційна схема прегравідарної підготовки дозволяє усунути токсичну дію цитостатика (втричі зменшує відсоток хворих з анемією та лейкопенією, ($p < 0,05$)), нормалізувати рівень фолієвої кислоти, гомоцистеїну, вітаміну D, знижує відсоток викиднів у 2 рази, ($p < 0,05$), сприяє збільшенню абсолютних значень клінічних вагітностей до 37,5 %, а народжених живими до 30,0 %, що на 10 % більше, ніж у групі хворих, що лікувались лише метотрексатом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої постановки діагнозу прогресуюча позаматкова вагітність рекомендовано оцінити шанси розвитку патології та формувати групи ризику в практику роботи лікарів жіночих консультацій.

2. Обстеження жінок з груп ризику ектопічної вагітності доцільно розпочинати з комплексного використання методів трансвагінального ультразвукового сканування у поєднанні з динамічним визначенням рівня хоріонічного гонадотропіну у периферичній крові, що дозволяє з максимальною точністю своєчасно визначити прогресуючу позаматкову вагітність.

3. З метою збереження прохідності маткової труби, пошкодженої ектопічною вагітністю з критеріями, що перевищують допустимі відповідно протоколу МОЗ України № 676 (внутрішній діаметр плідного яйця більше 3,5 см, зовнішній більше 4,0 см; вихідний рівень хоріонічного гонадотропіну вище 1500 МО/мл) за умови гемодинамічно стабільного стану пацієнтки; згоди жінки на маніпуляцію, за 12-24 год до оперативного видалення плідного яйця рекомендується призначити метотрексат в дозі 75-100 мг (залежно від площі тіла відповідно до інструкції).

4. Для профілактики токсичних ускладнень усім хворим з позаматковою вагітністю через 24 години після введення метотрексату, рекомендовано призначити терапію супроводу – кальцію фолінат в дозі 3 мл на 200 мл фізіологічного розчину одноразово (10 мг/мл) (Патент України на корисну модель №130539 «Спосіб профілактики ускладнень застосування метотрексату при видаленні плідного яйця у жінок з прогресуючою позаматковою вагітністю»).

5. В програмі комплексної прегравідарної підготовки в післяопераційному періоді хворим з ектопічною вагітністю, які отримували метотрексат, додатково застосовувати вітамін D в дозі 4000 МО на добу та

фолієву кислоту в дозі 1000 мкг щоденно до нормалізації контрольного рівня вітаміну D та фолатного обміну (рівня гомоцистеїну, фолієвої кислоти) для досягнення позитивного впливу на гормональний та антиоксидантний статус, що є патогенетично доцільними для відновлення репродуктивної функції у жінок, що перенесли позаматкову вагітність. Поєднання вище перелічених препаратів у одній програмі лікування ектопічної вагітності відкриває нові перспективи у збереженні репродуктивного потенціалу жінки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авакимян Х. В., Мельник Е. Г. Факторы риска внематочной беременности. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 11-4. С. 581–582.
2. Агафонов М. А. Изучение влияния рН и состава биорелевантных сред на фармакологически значимые свойства метотрексата. *Вестник молодых ученых ИвГУ*. 2018. Вып. 18. С. 21–23.
3. Активность процесса перекисного окисления липидов у женщин разных популяций с бесплодием / Л. И. Колесникова и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012. № 8. С. 165–167.
4. Акушерство и гинекология : клинические рекомендации / под. ред. Г. М. Савельевой и др. 4 изд., испр. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с.
5. Алгоритм ультразвукового исследования с применением компрессионной соноэластографии в диагностике эктопической беременности / Н. А. Воронцова и др. *Практическая медицина*. 2014. № 3. С. 125–129.
6. Анализ эффективности различных схем применения метотрексата / Л. С. Круглова, Е. С. Пониц, А. В. Осина, Н. В. Грязева. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017. № 3. С. 662–667.
7. Антосюк О. Н., Мухаметзянова А. Ш. Воздействие метотрексата на изменение интенсивности клеточной гибели в яичниках *Drosophila melanogaster*. *Вопросы онкологии*. 2019. № 2. С. 308–311.
8. Бахневич Р. М., Пелина Е. Н., Вдовиченко Е. А. Анализ результатов консервативного ведения внематочной беременности. *Евразийский Союз Ученых*. 2015. № 7–3 (16). С. 25–28.
9. Бойчук А. В., Коптюх В. И., Якимчук Ю. Б. Дифференцированный подход к ведению бесплодия трубно-перинонеального генеза после внематочной беременности в анамнезе. *Биология ва тиббиет муаммоларию*. 2017. № 3 (96). С. 28–34.

10. Влияние искусственного прерывания беременности на репродуктивные возможности женщин / А. Г. Алехина, Ю. А. Петров, А. Е. Блесманович, Е. М. Галущенко. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2019. № 1. С. 15–19.

11. Влияние реамберина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов, индуцированных противоэпилептическими средствами / Н. В. Смирнова и др. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019. № 10. С. 25–29.

12. Влияние экзогенного аммиака на функциональное состояние печени и уровень содержания витамина D в организме женщин, работающих на химическом производстве / А. М. Игнатъев и др. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2018. Т. 7, № 1. С. 51–60.

13. Внематочная беременность. *Гинекология: национальное руководство* / под ред. Г. М. Савельевой и др. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 643–651.

14. Возможности современной эхографии в диагностике внематочной беременности различной локализации / А. И. Давыдов, Т. Е. Кузьмина, Е. В. Рубина, М. Н. Шахламова. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015. Т. 14, № 6. С. 69–78.

15. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности / Женева: ВОЗ, 2017 г. – Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. World Health Organization. Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy. Geneva. WHO (2017). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

16. Волощук Т. О., Олексієвець Д. А. Використання консервативної терапії метотрексатом у жінок з позаматковою вагітністю. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : зб. тез доп. V Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 20-21 квіт. 2017 р. / відп. за вип. М.В. Погорєлов. Суми : СумДУ, 2017. С. 373.

17. Габриелян Н. И., Левицкий Е. Р., Дмитриев А. А. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях : Методические рекомендации. М., 1985. 22 с.

18. Гармаш О. И., Алиев Л. Л., Сколотенко Т. С. Динамика показателей протеолиза и перекисного окисления липидов под влиянием санаторнокурортного лечения у детей с ювенильным ревматоидным артритом, получавших базисную терапию метотрексатом. *Вестник восстановительной медицины*. 2017. № 3. С. 66–70.

19. Гудцева С. В., Хуснутдинова Г. А. Критерии и сложности диагностики эктопической беременности. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2014. № 2. С. 48–49

20. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К., Лисицына Е. Ю. Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития. *Consilium Medicum*. 2012. № 6. С. 34–40.

21. Давыдов А. И., Попова В. С. Клиническое значение некоторых биологических маркеров беременности в диагностике трубного аборта. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011. Т. 10, № 1. С. 18–23.

22. Давыдов А. И., Рубина Е. В., Пашков В. М. Оценка биохимических маркеров гестации в сыворотке крови больных с эктопической беременностью. *X Юбилейный конгресс по репродуктивной медицине : материалы конгресса, 19-22 янв., 2016 г. Москва, 2016*. С. 88–89.

23. Демиденко О. Д. Лікування прогресуючої трубної вагітності метотрексатом і наступна реабілітація хворих із використанням кріоконсервованої плацентарної тканини : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Харківський державний медичний університет. Харків, 2002. 17 с.

24. Демидов В. Н., Саркисов С. Э., Демидов А. В. Брюшная беременность – клиника, диагностика, исходы. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 12. С. 94–99.

25. Деякі аспекти медикаментозного лікування ектопічної вагітності / А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук, В. І. Коптюх, О. І. Хлібовська. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. № 5 (49). С. 54–57.
26. Дивакова Т. С., Сачек Ю. А. Эктопическая беременность (этиология, диагностика, современные представления о хирургическом и медикаментозном лечении). *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2004. № 2. С. 5–12.
27. Дубиков А. И., Капиниченко С. Г., Матеева Н. Ю. Апоптоз как фактор организации аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2019. № 3. С. 95–101.
28. Дынник В. А., Дынник А. А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с аномальными маточными кровотечениями. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2016. № 3. С. 19–20.
29. Ермола Ю. А. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при развитии экспериментального перитонита. *Патология*. 2012. № 2. С. 92–94.
30. Ермоленко Т. А. Коррекция изменений костной ткани при гиперпролактинемии. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 1. С. 34–56.
31. Жабченко І. А. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем. *Репродуктивна ендокринологія* 2019. № 2 (46). С. 57–61.
32. Жуков В. И., Ткаченко А. С. Система перекисного окисления липидов и активность апоптоза при экспериментальном хроническом гастроэнтероколите. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013. № 18, вып. 23. С. 138–141.
33. Зайченко А. В. Фолаты и омега-3-ПНЖК в акушерстве: больше чем профилактика дефектов нервной трубки. *Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія*. 2018. № 1. С. 1–4.
34. Интерстициальная беременность – трудности диагностики / Л. Е. Фетищева и др. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017. № 2. С. 55–58.

35. Иштутина Н. А. Активность фосфолипазы а2 и состояние процессов перекисного окисления липидов в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией. *Успехи современного естествознания*. 2013. № 2. С. 12-14.

36. Иштутина Т. М. Инструментальные методы диагностики эктопической беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. Т. 64, № 5. С. 77–86.

37. Катаева Е. Ю., Асымбекова Г. У., Сарымсакова Т. А. Результаты консервативного лечения и органосохраняющих операций при внематочной беременности. *Вестник КРСУ*. 2012. Т. 12. № 9. С. 68–70.

38. Кащенко С. А., Захаров А. А. Особенности строения гонад половозрелых животных в условиях метотрексат-индуцированной иммуносупрессии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018. № 3. С. 160–165.

39. Кливленд Г. О., Ключаров И. В. Современный взгляд на лечение метотрексатом внематочной беременности ранних сроков. *Практическая медицина*. 2013. № 7. С. 48–51.

40. Климко У. В., Смирнова Т. А. Диагностика внематочной беременности на различных этапах. *Наука через призму времени*. 2018. № 3 (12). С. 75–77.

41. Клинический случай беременности в интерстициальном отделе маточной трубы / И. С. Захаров и др. *Гинекология*. 2017. Т. 19, № 1. С. 66–67.

42. Клинический случай лечения интерстициальной трубной беременности мифепристоном и мизопростолом / А. А. Малышева и др. *Педиатр*. 2017. Т. 8, № 6. С. 114–117.

43. Клиническое наблюдение шеечной беременности с применением современных органосохраняющих методов лечения у пациентки репродуктивного возраста / А. Н. Чехоева и др. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. № 4. С. 122–124.

44. Клиническое течение и прогнозирование внематочной беременности «NearMiss» / Л. Е. Фетищева, В. Г. Мозес, И. С. Захаров, Т. М. Соколова // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018. Т. 3, № 2. С. 42–50.

45. Курмачева Н. А. Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? *Гинекология. Эндокринология*. 2015. № 14 (115). С. 49–54.

46. Комбинированное лечение шеечной беременности с сочетанным применением эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий / Апресян С. В. и др. *Медицинский совет*. 2017. № 13. С. 180–183.

47. Коптюх В. І., Якимчук Ю. Б. Стан репродуктивного здоров'я жінки після оперативного чи консервативного лікування позаматкової вагітності. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. Вип. 1 (41). С. 107–111.

48. Краснова И. А., Шишкина Ю Т., Аксенова В. Б. Ультразвуковая эластография – критерии диагностики трубной беременности. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2017. № 3. С. 32–46.

49. Королюк М. А. Метод определения активности каталази/ *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–18.

50. Коржов В. И., Жадан В. Н., Коржов М. В. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы). *Журнал АМН України*. 2007. Т. 13, № 1. С. 2–19.

51. Колб В. С. Камишников В.С. Определение активности церулоплазмينا в крови. Москва : Белорусь, 1976. 312 с.

52. Лісничук Н. Є. дослідження параметрів вільнорадикального окислення на стан антиоксидантної системи білих щурів з експериментальним токсичним ураженням печінки. *Вісник проблем біології та медицини*. 2007. № 2. С. 83–86.

53. Лебедев В. А., Шахламова М. Н., Давыдов А. И. Редкие формы эктопической беременности. *Трудный пациент*. 2016. Т. 14, № 8–9. С. 13–18.

54. Лечение шеечной беременности методом эмболизации маточных артерий с внутриартериальным введением метотрексата и вакуум-аспирацией плодного яйца / Ю. Э. Доброхотова, И. И. Гришин, Д. М. Ибрагимова, Л. В. Сапрыкина. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2014. № 4. С. 58–61.

55. Лившиц И. В., Рыбалка А. Н., Сулима А. Н. Эктопическая беременность в фаллопиевой трубе контралатеральной по отношению к яичнику. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2011. № 3–4. С. 79–82.

56. Майоров М. В., Жученко С. И., Черняк О. Л. Внематочная беременность: современные методы диагностики и лечения. *Медицинские аспекты здоров'я женщины*. 2013. № 3. С. 35–42.

57. Мащенко И. С. Інтерлейкіни при генералізованому парадонтиті. *Вісник стоматології*. 2002. № 1. С. 15–18.

58. Макухина Т. Б., Пенжоян Г. А. Внематочная беременность: анализ изменений структуры факторов риска, диагностических и лечебных алгоритмов как інструмент снижения репродуктивных потерь. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения*. 2019. № 2. С. 51–57.

59. Матвеев А. М. Современные технологии и эктопическая беременность. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 4. URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2016/4/25032.pdf>

60. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 417 від 16.07.2011 р. «Організація амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>.

61. Мещанинов В. Н., Щербаков Д. Л. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии

у крыс разного возраста. *Казанский медицинский журнал*. 2015. № 5. С. 843–849.

62. Морфологические изменения половых желез крыс при адьювант-индуцированном артрите и лечении метотрексатом / Е. М. Соболева, Н. Н. Каладзе, Е. Ю. Зяблицкая, Т. П. Макалиш. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2019. № 1. С. 46–55.

63. Морфофункциональная организация надпочечников при коррекции метотрексат-индуцированного иммунодефицита / С. Н. Семенчук, С. А. Кашенко, М. Д. Кравцева, А. В. Мошта. *Актуальные проблемы гистологии, цитологии и эмбриологии* : матер. науч.-практ. конф, посв. 60-летию организации кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ, 22 июня 2018 г. / отв. ред. С. М. Зиматкин. Гродно, 2018. С. 133–136.

64. Мультидисциплинарный подход в лечении шеечноперешеечной и шеечной беременности с применением современных малоинвазивных рентгенэндоваскулярных технологий / А. Е. Митичкин и др. *Медицинский совет*. 2018. № 13. С. 185–191.

65. Мультипараметрическое исследование матки и придатков в диагностике внематочной беременности / А. В. Поморцев, О. В. Астафьева, Ю. Ю. Дьяченко, Е. Д. Худорожкова. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017. № 3 (8). С. 71–72.

66. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-04#Text>.

67. Нарушения баланса цитокинов и активность процессов перекисного окисления липидов при позднем гестозе / А. Н. Трунов и др. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2011. № 1. С. 78–82.

68. Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я / Т. Ф. Татарчук, О. В. Булавенко, І. М. Капшук, В. О. Тарнопольська. *Український медичний часопис*. 2015. № 5. С. 56–61.

69. Олина А. А., Садыкова Г. К., Лазарькова Н. Л. Внематочная беременность в структуре репродуктивных потерь. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. № 2. С. 88–92.

70. Оперативная гистероскопия в диагностике и лечении шеечной беременности / Е. В. Рубина А. И. Давыдов, М. Н. Шахламова. *X Юбилейный конгресс по репродуктивной медицине* : материалы конгресса, 19-22 янв. 2016 г. Москва, 2019. С. 347–348.

71. Опыт органосохраняющего лечения шеечной беременности / Р. И. Габидуллина, М. А. Мингазетдинов, Л. И. Сирматова, И. М. Шестакова. *Журнал международной медицины*. 2015. № 1 (12). С. 59–62.

72. Опыт применения селективной эмболизации маточных артерий в лечении шеечной беременности / В. В. Артюшков и др. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017. № 2 (163). С. 12–14.

73. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / Л. И. Колесникова и др. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9 (ч. 5). С. 829–832.

74. Особливості гомоцистеїнемії у молодих жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників / Т. Л. Архипкіна. *Світ медицини та біології*. 2015. № 1 (48). С. 9–13.

75. Павлишин Г. А., Шульгай А.-М. А. Вітамін D-статус у патогенезі розвитку захворювань дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. № 1. С. 25–31.

76. Пат. № 130539 Україна, МПК А61К 35/00 20060101CFI20181010ВНUA, А61Р 15/00 20060101CLN20181010ВНUA. Спосіб профілактики ускладнень застосування метотрексату при видаленні плідного яйця у жінок з прогресуючою позаматковою вагітністю / Бойчук А. В., Коптюх В. І., Якимчук Ю. Б., Сопель В. В., Бегош Б. М., Хлібовська О. І., Якимчук О. М., Шадріна В. С., Якимчук М. М., Павлишин А. В., № u201807060 ; заявл. 23.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. 23/2018.

77. Перспективное исследование клинического случая «Near Miss» при приеме препарата «Метотрексат» / В. П. Полякова и др. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2017. № 03(98), ч. II. С. 113–115.

78. Петрова Е. В. Внематочная беременность в современных условиях. *Акушерство и гинекология*. 2008. № 1. С. 31–33.

79. Прегравідарна підготовка жінок, які перенесли позаматкову вагітність / Ю. Б. Якимчук, В. І. Коптюх, І. М. Маланчин, Д. М. Дуве. *Актуальні питання періатрії, акушерства і гінекології*. 2018. № 1. С. 137–139.

80. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей / Е. П. Евсютина, Ю. В. Диникина. М. Б. Белогурова, Ю. С. Александрович. *Педиатр*. 2019. Вып. 2. С. 89–98.

81. Разикова К. Х., Бабаджанова Г. С., Саттарова К. А. Оценка эффективности лапароскопического метода в лечении внематочной беременности. *Биология и интегративная медицина*. 2019. № 1. С. 14–20.

82. Различный подход к консервативному органосохраняющему лечению шеечной беременности в зависимости от результатов ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием / Л. Е. Терегулова и др. *Практическая медицина*. 2013. № 7. С. 72–77.

83. Редкие формы эктопической беременности / С. Н. Буянова, Н. В. Пучкова, М. В. Мгелиашвили, Р. А. Барто. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017. Т. 17, № 6. С. 53–56.

84. Резникова Д. В. Исследование показателей перекисного окисления липидов, активности ферментов антиоксидантной защиты, некоторых показателей липидного обмена в печени и сыворотке крови крыс с экспериментальным сахарным диабетом: дипломная работа. Минск, 2017. 43 с.

85. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням / А-М. А. Шульгай, Г. А. Павлишин. *Світ медицини та біології*. 2019. № 2 (68). С. 148–153.

86. Рубина Е. В. Системный подход к выбору тактики лечения больных с внематочной беременностью : дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Москва, 2019. 158 с.

87. Рубина Е. В., Давыдов А. И., Пашков В. М. Отдаленные результаты оперативной гистероскопии при шеечной беременности. *Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний* : материалы XXIX Международного конгресса с курсом эндоскопии, 7-10 июня 2016 г. Москва, 2016. С. 166–167.

88. С. Г. Чернєвська, Н. М. Рожковська, В. Г. Марічереда, Т. О. Єрмоленко Клінічні ефекти введення імуноглобуліну людини у жінок із сенсibiliзацією резусом на догравідної стадії. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2. С. 12–16.

89. Садовников В. И. Допплерография. Интерпретация спектров артериального кровотока : руководство для врачей. Москва : СТРОМ, 2018. 192 с.

90. Саркисов С. Э., Демидов А. В., Демидов В. Н. Клинико-ультразвуковые признаки старой внематочной беременности. *Пренатальная диагностика*. 2014. № 1. С. 57–60.

91. Содержание активина а в крови при внематочной беременности / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова, С. В. Павлович, Ш. М. Расулова. *Акушерство и гинекология*. 2012. № 8–1. С. 25–31.

92. Солин А. В., Ляшев Ю. Д. Влияние опиоидных пептидов на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов у крыс, перенесших плавательный стресс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015. № 8. С. 929–935.

93. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун, Р. М. Карибжанова. *Лабораторное дело*. 1988. № 9. С. 22–24.

94. Ставинская О. А. Апоптоз моноцитов в условиях общего охлаждения у лиц с фоновым моноцитозом. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2019. Т. 16, № 2. С. 202–208.

95. Сучасний погляд акушера-гінеколога на полівітамінні комплекси для вагітних / О. В. Булавенко, О. В. Фурман, О. А. Таран, О. Л. Льовкіна. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. № 3. С. 64–67.

96. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога / О. В. Булавенко, Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Коньков, О. В. Фурман. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 1. С. 38–44.

97. Третьякова Д. С., Хайдуков С. В., Водовозова Е. Л. Влияние липофильного пролекарства метотрексата в мембране липосом на взаимодействия с субпопуляциями лейкоцитов крови человека. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018. Т. 17. Спецвып. С. 73.

98. Трудности и ошибки диагностики внематочной беременности на догоспитальном этапе / И. Б. Манухин, С. С. Рамазанова, С. В. Фириченко, С. О. Смирнова. *Акушерство и гинекология*. 2018. № 8. С. 98–105.

99. Фетищева Л. Е., Мозес В. Г. Оценка фертильности у женщин после лапароскопической сальпингостомии с эвакуацией плодного яйца при органосохраняющем лечении внематочной трубной беременности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2019. № 1. С. 49–53.

100. Фетищева Л. Е., Ушакова Г. А., Петрич Л. Н. Внематочная беременность: факторы риска, проблемы диагностики, лечения, восстановления фертильности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017. № 1. С. 16–24.

101. Флуориметрическое определение метотрексата на уровне терапевтических концентраций в растворе, имитирующем состав плазмы крови / Е. Ускова, Е. Окина, М. Езопова, А. Руденко. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2018. № 18. С. 26–28.

102. Цыдендамбаева С. Использование милацина для снижения побочного действия метотрексата. *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018* : сб. тезисов Всеросс. конгресса с международным участием, 1-3нояб. 2018 г. / под ред. Мазурова В. И., Трофимовой Е. А. Санкт-Петербург, 2018. С. 243–244.

103. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

104. Чернова И. С. Современные подходы к лечению женщин с эктопической беременностью различной локализации : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.01.01. Москва, 2011. 25 с.

105. Шахсуварян С. Г. Малоинвазивные репродуктивно-сохраняющие технологии в лечении трубной беременности. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014. № 4. С. 275.

106. Шишкина Т. Ю. Значимость современных методов ультразвуковой диагностики внематочной беременности : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.01.01. Москва, 2018. 21 с.

107. Эффективность противоспаечного барьера на основе карбоксиметилцеллюлозы 5 мг и натрия гиалуроната 2,5 мг при различных органосохраняющих методиках хирургического лечения внематочной трубной беременности / Л. Е. Фетищева, В. Г. Мозес, И. С. Захаров, К. Б. Мозес. *Гинекология*. 2019. № 2. С. 71–75.

108. Якимчук Ю. Б. Сучасні принципи діагностики, лікування та реабілітації хворих з позаматковою вагітністю (огляд літератури). *Актуальні питання періатрії, акушерства і гінекології*. 2014. № 2. С. 178–180.

109. Якимчук Ю. Б. Вплив різних доз метотрексату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх корекція кальцій фолінатом в експерименті на щурах. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1. С. 154–156.

110. Якимчук Ю. Б. Рівень ендогенної інтоксикації в експерименті на тлі різних доз метотрексату та захисна дія кальцію фолінату. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1. С. 202–204.
111. Якимчук Ю. Б., Коптюх В. І., Якимчук О. М. Корекція метаболічних порушень при консервативному лікуванні позаматкової вагітності. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 3. С. 88–91.
112. A large intrauterine vascular lesion developing after the successful treatment of a cesarean scar pregnancy with methotrexate injection / J. W. Song et al. *J. Clin. Ultrasound*. 2018. Vol. 46, № 3. P. 222–226.
113. A multi-centre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial of combination methotrexate and gefitinib versus methotrexate alone to treat tubal ectopic pregnancies (GEM3): trial protocol / J. May et al. *Trials*. 2018. Vol. 19, № 1. P. 643.
114. A Pilot Study: Effects of Decreasing Serum Insulin with Diazoxide on Vitamin D Levels in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome / J. E. Nestler et al. *Jr. Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2012. Vol. 123. P. 209–220.
115. ACOG Practice Bulletin No. 191 Summary: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 131, № 2. P. 409–411.
116. ACOG Practice Bulletin No. 193 Summary: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 131, № 3. P. 613–615.
117. ACR Appropriateness Criteria® First Trimester Vaginal Bleeding / D. L. Brown et al. *J. Am. Coll. Radiol.* 2018. Vol. 15, № 5S. P. S69–S77.
118. Ades A., Parghi S. Laparoscopic Resection of Cesarean Scar Ectopic Pregnancy. *J. Minim Invasive Gynecol.* 2017. Vol. 24, № 4. P. 533–535.
119. Ahmed M. R., Sayed Ahmed W. A., Mohamed T. Y. Day 1 change in maternal serum β -HCG levels as an early predictor of successful medical therapy in ectopic pregnancies. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019. P. 1–5.
120. Akkaya H., Uysal G. Can hematologic parameters predict treatment of ectopic pregnancy? *Pak. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 33, № 4. P. 937–942.

121. Alammari R., Thibodeau R., Harmanli O. Vaginal Hysterectomy for Treatment of Cervical Ectopic Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 129, № 1. P. 63–65.
122. Api M., Api O. Laparoscopic cornuotomy in the management of an advanced interstitial ectopic pregnancy: a case report. *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26, № 3. P. 208–212.
123. Baekelandt J., Vercammen J. IMELDA transvaginal approach to ectopic pregnancy: diagnosis by transvaginal hydrolaparoscopy and treatment by transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 107, № 1. P. e1–e2.
124. Boychuk A. V., Khlibovska O. I., Yakymchuk Y. B. Ectopic pregnancy and its long-term results. *Wiadomosci Lekarskie.* 2020. T. LXXIII, № 1. S. 139–144.
125. Boza A. Md., Boza B. Md., Api M. Md. PhD. Cesarean Scar Pregnancy Managed with Conservative Treatment. *Iran. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 41, № 5. P. 450–455.
126. Brady P. C. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2017. Vol. 72. № 10. P. 618–625.
127. Brown N. E., Singer S. A., Suyama J. Delayed Detection of Spontaneous Bilateral Tubal Ectopic Pregnancies After Methotrexate Treatment. *J. Emerg. Med.* 2017. Vol. 53, № 4. P. 563–567.
128. Buskmiller C. The Ethics of Interstitial and Cesarean Scar Ectopic Pregnancies: Four Case Studies and a Review of the Literature. *Linacre Q.* 2018. Vol. 85, № 3. P. 252–269.
129. Caesarean scar ectopic pregnancy successfully treated with methotrexate and mifepristone / M. T. Gómez García et al. *J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 35, № 1. P. 105–106.
130. Caesarian Scar Pregnancy- a Diagnostic Dilemma / P. Gupta, A. Huria, D. Kaur, R. Mehra. *JNMA J. Nepal. Med. Assoc.* 2016. Vol. 54, № 202. P. 88–90.

131. Can early β hCG change and baseline progesterone level predict treatment outcome in patients receiving single dose Methotrexate protocol for tubal ectopic pregnancy? / J. Brunello et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019. Vol. 299, № 3. P. 741–745.

132. Capmas P., Fernandez H. Effectiveness of gefitinib in combination with methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Int. J. Womens Health.* 2015. Vol. 7. P. 673–676.

133. Carusi D. Pregnancy of unknown location: Evaluation and management. *Semin. Perinatol.* 2019. Vol. 43, № 2. P. 95–100.

134. Cervical ectopic pregnancy treated with systemic methotrexate and following successful term pregnancy: case report / M. G. Piccioni, M. Framarino-dei-Malatesta, N. F. Polidori, E. Marcoccia. *J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 35, № 6. P. 654–655.

135. Cervical Pregnancy Masquerading as an Incomplete Abortion- A Learning Lesson / N. Kumar, S. Agrawal, V. Das, A. Agrawal. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017. Vol. 11, № 3. P. QD04–QD05.

136. Cesarean scar ectopic pregnancy: imaging features, current treatment options, and clinical outcomes / R. M. Riaz, T. R. Williams, B. M. Craig, D. T. Myers. *Abdom. Imaging.* 2015. Vol. 40, № 7. P. 2589–2599.

137. Cesarean Scar Ectopic Pregnancy: Laparoscopic Resection and Total Scar Dehiscence Repair / S. Mahgoub et al. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2018. Vol. 25, № 2. P. 297–298.

138. Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options / S. Maheux-Lacroix et al. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2017. Vol. 24, № 6. P. 915–925.

139. Cesarean scar pregnancy – a new challenge for obstetricians / P. Pędraszewski, E. Właźlak, W. Panek, G. Surkont. *J. Ultrason.* 2018. Vol. 18, № 72. P. 56–62.

140. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies / K. Birch Petersen, E. Hoffmann, C. Rifbjerg Larsen, H. Svarre Nielsen. *Fertil Steril*. 2016. Vol. 105, № 4. P. 958–967.
141. Cesarean scar pregnancy; Diagnosis and management between 2003 and 2015 in a single center / Kim S. Y. et al. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 57, № 5. P. 688–691.
142. Chemotherapy in the Emergency Department? There Is a Role for That: Methotrexate for Ectopic Pregnancy / K. A. Weant et al. *Adv. Emerg. Nurs. J.* 2017. Vol. 39, № 1. P. 18–25.
143. Cheung V. Y. Local Methotrexate Injection as the First-line Treatment for Cesarean Scar Pregnancy: Review of the Literature. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015. Vol. 22, № 5. P. 753–758.
144. Cheung V. Y. Reply to Letter to the Editor: Methotrexate Treatment for Cesarean Scar Ectopic Pregnancy: Learning Lessons. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015. Vol. 22, № 6. P. 1116–1117.
145. Chinese Herbs Combined Three-stage Sequential Therapy for Conservative Treatment of Ectopic Pregnancy / Y. H. Qiu et al. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2016. Vol. 36, № 9. P. 1051–1054.
146. Clinical predictors of failing one dose of methotrexate for ectopic pregnancy after in vitro fertilization / P. C. Brady, S. A. Missmer, L. V. Farland, E. S. Ginsburg. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017. Vol. 34, № 3. P. 349–356.
147. Combined Systemic and Hysteroscopic Intra-Amniotic Injection of Methotrexate Associated with Hysteroscopic Resection for Cervical Pregnancy: A Cutting-Edge Approach for an Uncommon Condition / A. Di Spiezio Sardo et al. *Eurasian. J. Med.* 2017. Vol. 49, № 1. P. 66–68.
148. Comparison of alternative β hCG follow-up protocols after single-dose methotrexate therapy for tubal ectopic pregnancy / Y. E. Şükür et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017. Vol. 296, № 6. P. 1161–1165.

149. Comparison of management regimens following ultrasound diagnosis of nontubal ectopic pregnancies: a retrospective cohort study / J. Ramkrishna et al. *BJOG*. 2018. Vol. 125, № 5. P. 567–575.

150. Comparison of the pregnancy outcomes between the medical and surgical treatments in tubal ectopi pregnancy / A. Yousefnezhad et al. *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd)*. 2018. Vol. 16, № 1. P. 31–34.

151. Comparison of Two Different Protocols of Methotrexate Therapy in Medical Management of Ectopic Pregnancy / N. Saadati et al. *Iran Red. Crescent. Med. J*. 2015. Vol. 17, № 12. P. e20147.

152. Comparison on efficacy between the different timings of methotrexate administration combined with laproscopy in the treatment of salpingocycosis / F. Cui et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015. Vol. 95, № 45. P. 3663–3666.

153. Compliance With Follow-Up Among Patients Treated With Methotrexate for Suspected Ectopic Pregnancy in an Urban Community Setting / D. Fridman et al. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2015. Vol. 22, № 6S. P. S158.

154. Concomitant ultrasound-guided intra-gestational sac methotrexate-potassium chloride and systemic methotrexate injection in the recurrent cesarean scar pregnancy / J. H. Lee et al. *Obstet. Gynecol. Sci*. 2016. Vol. 59, № 3. P. 245–248.

155. Conservative Management of Cervical Ectopic Pregnancy / A. Murji, K. Garbedian, J. Thomas, B. Cruickshank. *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2015. Vol. 37, № 11. P. 1016–1020.

156. Conservative management of cervical ectopic pregnancy: Single-center experience / S. Z. Uludag, M. S. Kutuk, E. M. Aygen, Y. Sahin. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2017. Vol. 43, № 8. P. 1299–1304.

157. Conservative management of interstitial pregnancies: experience of a single centre / S. Z. Uludag et al. *J. Obstet. Gynaecol*. 2018. Vol. 38, № 6. P. 848–853.

158. Conservative Management of Retroperitoneal Ectopic Pregnancy by Computed Tomographic-guided Methotrexate Injection in the Gestational Sac: 2

Case Reports and Literature Review / X. Huang et al. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2019. Vol. 26, № 6. P. 1187–1192.

159. Conservative treatment of abnormally located intrauterine pregnancies (cervical and cesarean scar pregnancies): a multicenter analysis (Polish series) / T. Jachymski et al. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018. P. 1–6.

160. Cornual pregnancy: Management and subsequent fertility / K. Nikodijevic et al. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016. Vol. 44, № 1. P. 11–16.

161. Czuczwar P. The role of ultrasonography in methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *J. Ultrason.* 2018. Vol. 18, № 73. P. 158–161.

162. Debulking Surgery for Pelvic Recurrence After Surgically-treated Tubal Gestational Choriocarcinoma – A Case Report and Literature Review / N. Bacalbasa, I. Balescu, V. Brasoveanu, A. F. Anca. *Anticancer. Res.* 2018. Vol. 38, № 1. P. 423–426.

163. Deng M. X., Zou Y. Evaluating a magnetic resonance imaging of the third-trimester abdominal pregnancy: What the radiologist needs to know. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, № 48. P. e8986.

164. Density of tubal ring vascularization: A new marker for prediction of success of medical treatment in tubal ectopic pregnancy / S. Aydoğmuş, H. Aydoğmuş, S. Gençdal, S. Kelekçi. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 217. P. 113–118.

165. Desai A. A., Andreotti R. F., Fleischer A. C. The Sonographic Appearance of Ectopic Pregnancy After Treatment With Methotrexate. *Ultrasound Q.* 2016. Vol. 32, № 4. P. 373–375.

166. Development of pseudoaneurysm in cesarean section scar pregnancy: a case report and literature review / S. Kiyokawa et al. *J. Med. Ultrason. (2001)*. 2018. Vol. 45, № 2. P. 357–362.

167. Diagnosing ectopic pregnancy in the emergency setting / R. Lee et al. *Ultrasonography.* 2018. Vol. 37, № 1. P. 78–87.

168. Diagnosis and management of primary hepatic pregnancy: literature review of 31 cases / J. Wang et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 298, № 2. P. 235–242.
169. Diagnosis and surgical therapy of the retroperitoneal ectopic pregnancy: A case report / Y. Yang et al. *Int. J. Surg. Case. Rep.* 2018. Vol. 49. P. 21–24.
170. Ding W., Zhang X., Qu P. An Efficient Conservative Treatment Option for Cervical Pregnancy: Transcatheter Intra-Arterial Methotrexate Infusion Combined with Uterine Artery Embolization Followed by Curettage. *Med. Sci. Monit.* 2019. Vol. 25. P. 1558–1565.
171. Direct Methotrexate Injection into the Gestational Sac for Nontubal Ectopic Pregnancy: A Review of Efficacy and Outcomes from a Single Institution / S. B. Gilbert, R. J. Alvero, L. Roth, A. J. Polotsky. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020. Vol. 27, № 1. P. 166–172.
172. Disparities in the management of ectopic pregnancy / J. Y. Hsu et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 217, № 1. P. e1–49.
173. Distinguishing between intramural pregnancy and choriocarcinoma: A case report / S. Su et al. *Oncol. Lett.* 2017. Vol. 13, № 4. P. 2129–2132.
174. Double Balloon Cervical Ripening Catheter for Control of Massive Hemorrhage in a Cervical Ectopic Pregnancy / N. Zambrano, J. Reilly, M. Moretti, N. Lakhi. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 2017. P. 9396075.
175. Dziedzic J. M., Patel P. V. Cervical Ectopic Pregnancy: A Rare Site of Implantation. *J. Emerg. Med.* 2019. Vol. 56, № 6. P. e123–e125.
176. Early prediction of the success of methotrexate treatment success by 24-hour pretreatment increment in HCG and day 1-4 change in HCG / G. Levin et al. *Reprod. Biomed. Online.* 2019. Vol, 39, № 1. P, 149–154.
177. Ectopic pregnancies: a retrospective cohort analysis in a tertiary reference center in the Northeast Region of Brazil / F. D. E. Cordeiro, G. J. A. Alves, E. Araujo Júnior, L. E. E. Feitosa. *Ceska Gynekol. Winter.* 2018. Vol. 83, № 6. P. 434–439.

178. Ectopic pregnancy incidence in the Republic of Korea in 2009-2015: A population-based cross-sectional study / J. E. Park et al. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, № 1. P. 17308.
179. Ectopic pregnancy: Review of 80 cases / S. K. Kathpalia, D. Arora, N. Sandhu, P. Sinha. *Med. J. Armed. Forces. India.* 2018. Vol. 74, № 2. P. 172–176.
180. Effect of Methotrexate or Salpingectomy for Ectopic Pregnancy on Subsequent In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Outcomes / N. Pereira et al. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015. Vol. 22, № 5. P. 870–876.
181. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a double-blind randomized trial / P. M. Silva et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 291, № 4. P. 939–943.
182. Effects of methotrexate on the quality of oocyte maturation in vitro / N. Tian et al. *Eur. Biophys. J.* 2018. Vol. 47, № 3. P. 249–260.
183. Egger E. Recurrent Interstitial Pregnancy: a Review of the Literature. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017. Vol. 77, № 4. P. 335–339.
184. Evaluation of a follow-up customized strategy for women treated with methotrexate for an ectopic pregnancy: An observational study / M. Barbier et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019. Vol. 236. P. 32–35.
185. Factors Predicting the Success Rate of a Single Dose of Systemic Methotrexate for the Treatment of Ectopic Pregnancy / W. Chong et al. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2015. Vol. 22, № 6S. P. S89–S90.
186. Faden M. S., Khayat S., Brown R. N. Pregnancy of Unknown Location: A Survey-Based Evaluation of When and Why Physicians Intervene? *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2017. Vol. 39, № 5. P. 335–340.
187. Failure rate of single dose methotrexate in management of ectopic pregnancy / F. Sendy et al. *Obstet. Gynecol. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 902426.
188. Fatal methotrexate toxicity in a patient treated for an ectopic pregnancy / E. Gaïes et al. *Therapie.* 2016. Vol. 71, № 3. P. 348–350.

189. Fields L., Hathaway A. Key Concepts in Pregnancy of Unknown Location: Identifying Ectopic Pregnancy and Providing Patient-Centered Care. *J. Midwifery. Womens. Health.* 2017. Vol. 62, № 2. P. 172–179.

190. Frequency and related factors of tubal patency after methotrexate treatment in women with ectopic pregnancy / F. Seyedoshohadaei, R. Mohammadbeigi, A. Tahmuri, E. Ghaderi. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016. Vol. 42, № 3. P. 286–290.

191. Goralskiy L. P., Homich V. T., Kononskiy O. I. Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in norm and in pathology. Житомир : Полісся, 2011. 288 с.

192. Hendriks E., MacNaughton H., MacKenzie M. C. First Trimester Bleeding: Evaluation and Management. *Am. Fam. Physician.* 2019. Vol. 99, № 3. P. 166–174.

193. Herchelroath D., Miller J. L., Wang K.C. Novel Management of Ectopic Pregnancy in a Noncommunicating Rudimentary Horn of a Unicornuate Uterus. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2018. Vol. 118, № 9. P. 623–626.

194. Histopathology and clinical aspects of extrauterine pregnancy / L. C. Horn, S. Opitz, R. Handzel, C. E. Brambs. *Pathologe.* 2018. Vol. 39, № 5. P. 431–444.

195. Hughes M., Lupo A., Browning A. Ruptured ectopic pregnancy with a negative urine pregnancy test. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2017. Vol. 30, № 1. P. 97–98.

196. Human chorionic gonadotropin value and its change prior to methotrexate treatment can predict the prognosis in ectopic tubal pregnancies / K. Watanabe et al. *Reprod. Med. Biol.* 2018. Vol. 18, № 1. P. 51–56.

197. Hysteroscopic Intact Removal of an Angular Pregnancy with a 5Fr Electrode / A. Mollo et al. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019. Vol. 26, № 1. P. 32–33.

198. Inal Z. O., Inal H. A. Comparison of Four Methods of Treating Ectopic Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018. Vol. 78, № 1. P. 70–77.

199. Indications for methotrexate in gynecology outside the first-line treatment of ectopic tubal pregnancies / H. Misme, A. Agostini, G. Dubernard, C. Tourette. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2015. Vol. 44, № 3. P. 220–229.

200. Interstitial and Cornual Ectopic Pregnancy: Conservative Surgical and Medical Management / M. Dagar et al. *J. Obstet. Gynaecol. India*. 2018. Vol. 68, № 6. P. 471–476.

201. Interstitial ectopic pregnancy managed with local methotrexate / A. Mações, S. Fernandes, C. Rodrigues, M. Branco. *BMJ Case Rep*. 2015. Vol. 2015. pii: bcr2015212563.

202. Interstitial Pregnancy: From Medical to Surgical Approach-Report of Three Cases / L. Di Tizio et al. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 2018. P. 2815871.

203. Interstitial, angular and cornual pregnancies: Diagnosis, treatment and subsequent fertility / M. Nadi et al. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2017. Vol. 45, № 6. P. 340–347.

204. Interventional radiology and endovascular surgery in the treatment of ectopic pregnancies / V. A. Fornazari, D. Szejnfeld, J. Elito Júnior, S. M. Goldman. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015. Vol. 13, № 1. P. 167–169.

205. Jabeen K., Karuppaswamy J. Non-surgical management of caesarean scar ectopic pregnancy – a five-year experience. *J. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 38, № 8. P. 1121–1127.

206. Jan Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy / J. Kim, Y. M. Jung, D. Y. Lee, B. C. Jee. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017. Vol. 60, № 1. P. 79–86.

207. Jiang F., Xiang Y., Guo L. N. Laparoscopic diagnosis and treatment of an isolated epithelioid trophoblastic tumor in recto-uterine pouch. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018. Vol. 44, № 5. P. 960–965.
208. Jo E. J., Cha H. H., Seong W. J. Delayed diagnosis of a cesarean scar pregnancy: a case report. *J. Med. Case. Rep.* 2019. Vol. 13, № 1. P. 53.
209. Joshi S. D., Momin S. A., Shetty D. An Unusual Case of Live Caesarean Scar Ectopic Pregnancy: A Common Entity in an Uncommon Location. *Pol. J. Radiol.* 2017. Vol. 82. P. 296–298.
210. Kasaven L. S., Shah A., Sadoon S. Chronic tubal ectopic pregnancy following clinically successful methotrexate treatment for an acute ectopic: a review of the literature. *J. Obstet. Gynaecol.* 2019. Vol. 39, № 4. P. 562–563.
211. Katler Q., Pflugner L., Martinez A. Management of Bilateral Ectopic Pregnancies after Ovulation Induction Using Unilateral Salpingectomy and Methotrexate for the Remaining Ectopic with Subsequent Intrauterine Pregnancy. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 2018. P. 7539713.
212. Kumar V., Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin. Evid.* 2015. Vol. 2015. pii: 1406.
213. Kurt-Mangold M., Van Voorhis B. J., Krasowski M. D. Persistent Human Chorionic Gonadotropin After Methotrexate Treatment and an Emergency Surgical Procedure for Ectopic Pregnancy. *Lab. Med.* 2015. Vol. 46, № 3. P. 254–258.
214. Lagarce L., Zenut M., Lainé-Cessac P. Methotrexate pharmacology. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris).* 2015. Vol. 44, № 3. P. 203–211.
215. Laparoscopic excision of coexisting left tubal and right pseudotubal pregnancy after conservative management of previous ectopic pregnancy with methotrexate: an unusual clinical entity / P. Xiromeritis, C. Margioulas-Siarkou, D. Miliaras, I. Kalogiannidis. *Case Rep. Surg.* 2015. Vol. 2015. P. 645826.
216. Laparoscopic management of interstitial pregnancy and fertility outcomes after ipsilateral salpingectomy – three case reports / C. Manea et al. *Front. Surg.* 2014. Vol. 5, № 1. P. 34.

217. Laparoscopic Resection of Cesarean Scar Ectopic Pregnancy after Unsuccessful Systemic Methotrexate Treatment / L. Pirtea et al. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2019. Vol. 26, № 3. P. 399–400.

218. Leite Jde F., Fraietta R., Elito Júnior J. Local management with methotrexate of cesarean scar ectopic pregnancy with live embryo guided by transvaginal ultrasound: A case report. *Rev. Assoc. Med. Bras. (1992)*. 2016. Vol. 62, № 2. P. 184–185.

219. Levin G., Chill H. H. Rottenstreich A Transverse myelitis following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a case report. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2017. Vol. 22, № 6. P. 476–478.

220. Levin G., Rottenstreich A. The predictive role of serum hCG 0-4 days after methotrexate treatment for ectopic pregnancy is yet to be determined. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 143, № 2. P. 260.

221. Magnetic Resonance Imaging and 3-dimensional Computed Tomographic Angiography for Conservative Management of Proximal Interstitial Pregnancy by Hysteroscopic Resection After Transcatheter Arterial Chemoembolization / A. Takeda et al. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2015. Vol. 22, № 4. P. 658–662.

222. Mahmoud O. A., Mahmoud M. Z. A rare case of ectopic pregnancy in a caesarean section scar: a case report. *BJR Case Rep.* 2017. Vol. 3, № 4. P. 20170010.

223. Management of caesarean scar pregnancy with high dose intravenous methotrexate infusion therapy: 10-year experience at a single tertiary centre / K. Tanaka et al. *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 2019. Vol. 237. P. 28–32.

224. Management of uterine ectopic pregnancy – local vs. systemic methotrexate / M. Koch et al. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018. Vol. 97, № 7. P. 824–829.

225. Management options for interstitial ectopic pregnancies: A case series / I. Kahramanoglu et al. *Pak. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 33, № 2. P. 476–482.

226. Marret H. Methotrexate in ectopic pregnancy is almost allowed! *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016. Vol. 44, № 6. P. 313–314.
227. Martino A., Towner M. N. W., Towner J. E. Fetal Myelomeningocele After Maternal Methotrexate Administration: A Case Report. *J. Reprod. Med.* 2016. Vol. 61, № 11–12. P. 609–611.
228. Medical management of cesarean scar pregnancy at advanced age: case report and literature review / Ö. Birge, C. Karaca, D. Arslan, E.Kinali. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 43, № 1. P. 140–142.
229. Medical management of ectopic pregnancy with single-dose and 2-dose methotrexate protocols: human chorionic gonadotropin trends and patient outcomes / M. C. Mergenthal et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 215, № 5. P. e1–590.
230. Methotrexate Administration to Patients With Presumed Ectopic Pregnancy Leads to Methotrexate Exposure of Intrauterine Pregnancies / D. Fridman et al. *J. Ultrasound Med.* 2019. Vol. 38, № 3. P. 675–684.
231. Methotrexate for the treatment of unruptured tubal ectopic pregnancy / K. Hawrylyshyn, S. L. McLeod, J. Thomas, C. Varner. *CJEM.* 2018. Vol. 21, № 3. P. 391–394.
232. Methotrexate Therapy for Ectopic Pregnancies: A Tertiary Center Experience / O. Ozyuncu, A. Tanacan, S. A. Duru, M. S. Beksac. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2018. Vol. 40, № 11. P. 680–685.
233. Methotrexate treatment for ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: A case-control study / A. Ohannessian et al. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016. Vol. 44, № 6. P. 341–344.
234. Methotrexate treatment in progressive tubal ectopic pregnancies and hCG-related clinicosurgical implications / A. Dogan et al. *Kaohsiung. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 2, № 6. P. 317–322.
235. Methotrexate-induced pancytopenia in a patient with ectopic pregnancy / S. C. Shao, Y. K. Yang, P. S. Chien, E. C. Lai. *Arch. Med. Sci.* 2018. Vol. 14, № 2. P. 475–476.

236. Methotrexate-treated ectopic pregnancy: beta human chorionic gonadotropin serum changes as a success predictor using a mathematical model validation / A. Kovaleva et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 210. P. 35–38.

237. Michels R. A., Wactavski-Wende J., Mills J. L. Folate, homocysteine heart defects. *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32, № 8. P. 1743–1750.

238. Moawad G. N., Abi Khalil E. D. A Case of Recurrent Rudimentary Horn Ectopic Pregnancies Managed by Methotrexate Therapy and Laparoscopic Excision of the Rudimentary Horn. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 2016. P. 5747524.

239. Morbid obesity and outcome of ectopic pregnancy following capped single-dose regimen methotrexate / L. R. Hoyos et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017. Vol. 295, № 2. P. 375–381.

240. Multidosing Intramuscular Administration of Methotrexate in Interstitial Pregnancy With Very High Levels of β -hCG: A Case Report and Review of the Literature / V. Conti et al. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 363.

241. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis / C. Yang, J. Cai, Y. Geng, Y. Gao. *Reprod. Biomed. Online*. 2017. Vol. 34, № 4. P. 383–391.

242. Occult abnormal pregnancies after first post-embryo transfer serum beta-human chorionic gonadotropin levels of 1.0-5.0 mIU/mL / B. S. Maslow et al. *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105, № 4. P. 938–945.

243. Optimal treatment for women with a persisting pregnancy of unknown location, a randomized controlled trial: The ACT-or-NOT trial / K. T. Barnhart et al. *Contemp. Clin. Trials*. 2018. Vol. 73. P. 145–151.

244. Optimal use of peri-operative human chorionic gonadotrophin concentrations to identify persistent ectopic pregnancy after laparoscopic

salpingostomy: a retrospective cohort study / A. N. Morse, W. Si, S Qin, H. Liang. *Reprod. Biomed. Online*. 2018. Vol. 36, № 3. P. 361–368.

245. Outcomes of conception subsequent to methotrexate treatment for an unruptured ectopic pregnancy / R. Svirsky et al. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2017. Vol. 139, № 2. P. 170–173.

246. Outpatient endometrial aspiration: an alternative to methotrexate for pregnancy of unknown location / I. G. Insogna et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 217, № 2. P. 185. e1–185.e9.

247. Overview and guidelines of off-label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF / H. Marret et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016. Vol. 205. P. 105–109.

248. Pan Y., Liu M. B ,The value of hysteroscopic management of cesarean scar pregnancy: a report of 44 cases. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 56, № 2. P. 139–142.

249. Pantoja Garrido M., Cabezas-Palacios M. N., Tato-Varela S. Multidose treatment of methotrexate in cornual ectopic pregnancy. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2016. Vol. 84, № 5. P. 319–323.

250. Parker V. L., Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016. Vol. 294, № 1. P. 19–27.

251. Parks M. A., Barnhart K. T., Howard D. L. Trends in the Management of Nonviable Pregnancies of Unknown Location in the United States. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018. Vol. 83, № 6. P. 552–557.

252. Patel C., Feldman J., Ogedegbe C. Complicated abdominal pregnancy with placenta feeding off sacral plexus and subsequent multiple ectopic pregnancies during a 4-year follow-up: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2016. Vol. 10. P. 37.

253. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin d deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine / A.-M. A. Shulhai, H. A. Pavlyshyn, O. M. Shulhai. *Archives of the Balkan Medical Union* . 2019. Vol. 54, № 1. P. 57–63.

254. Predicting success of methotrexate treatment by pretreatment HCG level and 24-hour HCG increment / G. Levin et al. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 141, № 1. P. 70–73.

255. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases / L. Bonin et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 208. P. 23–30.

256. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study / C. Pulatoglu et al. *North. Clin. Istanbul.* 2018. Vol. 5, № 3. P. 227–231.

257. Predictors of failure of the commonly used single-dose methotrexate protocol for treating tubal ectopic pregnancies: time to change conventional treatment and follow-up protocols / E. S. Ozyurek et al. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 56, № 6. P. 755–760.

258. Pregnancy outcome after preconceptional exposure to methotrexate for ectopic pregnancy / L. Lagarce et al. *Therapie.* 2016. Vol. 71, № 4. P. 389–394.

259. Primary Gastric Choriocarcinoma Presenting as a Pregnancy of Unknown Location / A. Larish, A. Kumar, S. Kerr, C. Langstraat. *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 129, № 2. P. 281–284.

260. Primary Ovarian Monochorionic Twin Ectopic Pregnancy. A Case Report / Semih Zeki Uludag, et al. *J. Reprod. Med.* 2016. Vol. 61, № 9–10. P. 516–518.

261. Problems of modern approaches to management of early pregnancy failure / M. Namlı Kalem et al. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 12, № 4. P. 230–236.

262. Radzinskiy V. E., Ryabinkina T. S., Bril Y. A., Simonovskaya K. Y. Correction of the diet for pregnant women: evidence data (newsletter). *Editorial board of Status Praesens Journal.* 2018. P. 28.

263. Ranji G. G., Usha Rani G., Varshini S. Ectopic Pregnancy: Risk Factors, Clinical Presentation and Management. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2018. Vol. 68, № 6. P. 487–492.

264. Recurrent Cesarean Scar Ectopic Pregnancy Treated with Systemic Methotrexate / C. Ndubizu, R. A. Jr. McLaren, McCalla S., M. Irani. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 2017. P. 9536869.

265. Relation of carbohydrate exchange markers with vitamin D status in adolescents with overweight and obesity / A.-M. Shulhai, H. Pavlyshyn, O. Shulhai. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2019. Vol. 25, № 4. P. 169–176.

266. Relationship Between Ultrasonographic and Biochemical Markers of Tubal Ectopic Pregnancy and Success of Subsequent Management / B. Nadim et al. *J. Ultrasound. Med.* 2018. Vol. 37, № 12. P. 2899–2907.

267. Rigopoulos P., Dardalas I., Pourzitaki C. Emphasis on the off-label use of methotrexate for ectopic pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 220, № 6. P. 611–612.

268. Risk factors and human chorionic gonadotropin trends in patients with ruptured tubal ectopic pregnancies despite methotrexate treatment / A. P. Hutchinson et al. *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35, № 1. P. 49–52.

269. Robotic-assisted laparoscopic removal of cesarean scar ectopic and hysterotomy revision / M. T. Siedhoff et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212, № 5. P. 681. e1-4.

270. Robson D., Lusink V., Campbell N. Persistent omental trophoblastic implantation following salpingostomy, salpingectomy and methotrexate for ectopic pregnancy: A case report. *Case Rep. Womens Health.* 2019. Vol. 21. P. e00095.

271. Role of day 4 HCG as an early predictor of success after methotrexate therapy for ectopic pregnancies / S. Girija et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 215. P. 230–233.

272. Role of various complete blood count parameters in predicting the success of single-dose Methotrexate in treating ectopic pregnancy / A. G. Kanmaz, A. H. Inan, E. Beyan, A. Budak. *Pak. J. Med. Sci.* 2018. Vol. 34, № 5. P. 1132–1136.

273. Routine β -Human Chorionic Gonadotropin Monitoring for Single-Dose Methotrexate Treatment in Ectopic Pregnancy / Y. Dai et al. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2017. Vol. 24, № 7. P. 1195–1199.

274. Ruptured ectopic pregnancy with a negative urinary pregnancy test after methotrexate treatment – challenges of diagnosis in the emergency department / H. Qayyum, S. Ramlakhan, R. Keriakos, B. Gunasekaran. *J. Obstet. Gynaecol.* 2017. Vol. 37, № 7. P. 958–959.

275. Safety and Efficacy of Uterine Artery Embolization in Ectopic Pregnancies Refractory to Systemic Methotrexate Treatment: A Single-Center Study / J. H. Kwon et al. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017. Vol. 40, № 9. P. 1351–1357.

276. Schmitt A., Crochet P., Agostini A. Robotic-Assisted Laparoscopic Treatment of Residual Ectopic Pregnancy in a Previous Cesarean Section Scar: A Case Report. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2017. Vol. 24, № 3. P. 342–343.

277. Schyum A. C., Rosendal B. B., Andersen B. Peritoneal reimplantation of trophoblastic tissue following laparoscopic treatment of ectopic pregnancy: A case report and review of literature. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2019. Vol. 48, № 3. P. 213–216.

278. Serum β -hCG levels post-treatment of ectopic pregnancy with a single dose of intramuscular methotrexate / I. E. Hadinata et al. *J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 55, № 2. P. 181–184.

279. Severe methotrexate toxicity after treatment for ectopic pregnancy: A case report / S. Soysal, G. Anık İlhan, M. Vural, B. Yıldızhan. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 13, № 4. P. 221–223.

280. Shokeir T. Methotrexate Treatment for Cesarean Scar Ectopic Pregnancy: Learning Lessons. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015. Vol. 22, № 6. P. 1116.

281. Sholapurkar S. L. Methotrexate for ectopic pregnancy: success rates and avoidance of embryopathy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212, № 1. P. 121–122.

282. Significant increase in serum hCG levels following methotrexate therapy is associated with lower treatment success rates in ectopic pregnancy patients / R. Mashiach et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol Reprod. Biol.* 2018. Vol. 231. P. 188–191.

283. Simultaneous cul-de-sac and tubal pregnancy following in vitro fertilization / C. E. Hsieh, Y. M. Hwu, S. H. Li, R. K. Lee. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 56, № 2. P. 250–252.

284. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial / D. Jurkovic et al. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 49, № 2. P. 171–176.

285. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial / T. Song et al. *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31, № 2. P. 332–328.

286. Smith E. S., Gala R. B. Successful Management of Cesarean Scar Pregnancy Complicated by an Arteriovenous Malformation. *Ochsner. J.* 2015. Vol. 15, № 3. P. 268–271.

287. β -hCG and prediction of therapeutic success in ectopic pregnancies treated with methotrexate, results from a prospective observational study / E.M. Orozco et al. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015. Vol. 28, № 6. P. 695–699.

288. Success rates of single-dose methotrexate and additional dose requirements among women with first and previous ectopic pregnancies / D. A. Cirik et al. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016. Vol. 133, № 1. P. 49–52.

289. Successful conservative treatment of a cervical ectopic pregnancy at 13 weeks / S. Kadija et al. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 43, № 2. P. 291–293.

290. Successful management of cesarean scar pregnancy with vacuum extraction under ultrasound guidance / G. Sel, S. Sucu, M. Harma, M. İ. Harma. *Acute Med. Surg.* 2018. Vol. 5, № 4. P. 358–361.

291. Successful Treatment of a Pararenal Pregnancy Using High-Dose Methotrexate Regimen: A Case Report / K. Y. Tse et al. *J. Reprod. Med.* 2016. Vol. 61, № 11–12. P. 592–594.

292. Successful Treatment of a Recurrent Cesarean Scar Pregnancy by Transvaginal Cesarean Scar Pregnancy Lesion Resection: A Case Report / L. Zong, Y. Liu, Y. Zhou, S.Luo. *J. Reprod. Med.* 2016. Vol. 61, № 11-12. P. 595–597.

293. Successful Treatment of Caesarean Scar Pregnancies by Local Treatment Only / S. Tanigaki et al. *Obstet. Gynecol. Int.* 2017. Vol. 2017. P. 9543570.

294. Suction curettage as first line treatment in cases with cesarean scar pregnancy: feasibility and effectiveness in early pregnancy / I. Polat et al. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016. Vol. 29, № 7. P. 1066–1071.

295. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy / J. S. Yuk et al. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 141, № 3. P. 295–303.

296. Tadesse W. G., Von Bunau G. A Combination of Surgery and Methotrexate for Successful Treatment of a Caesarean Scar Pregnancy. *Ir. Med. J.* 2018. Vol. 111, № 6. P. 774.

297. Tahmina S., Daniel M., Solomon P. Clinical Analysis of Ectopic Pregnancies in a Tertiary Care Centre in Southern India: A Six-Year Retrospective Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016. Vol. 10, № 10. P. QC13–QC16.

298. Takeda K., Mackay J., Watts S. Successful Management of Cervical Ectopic Pregnancy with Bilateral Uterine Artery Embolization and Methotrexate. *Case Rep. Emerg. Med.* 2018. Vol. 2018. P. 9593824.

299. Tanaka K., Baartz D., Khoo S. K. Management of interstitial ectopic pregnancy with intravenous methotrexate: An extended study of a standardised regimen. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 55, № 2. P. 176–180.

300. Tang J., Sobel M. L., Murji A. Arteriovenous Malformation Following Conservative Management of Cervical Pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2018. Vol. 40, № 9. P. 1186–1189.

301. Tanos V., ElAkhras S., Kaya B. Hysteroscopic management of cervical pregnancy: Case series and review of the literature. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2019. Vol. 48, № 4. P. 247–253.

302. Tas E. E., Akcay G. F., Avsar A. F. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Our experience from 2010 to 2015. *Pak. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 33, № 1. P. 13–17.

303. 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 / S. Bobdiwala et al. *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 7. P. 1425–1435.

304. The effect of parental 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase 677C/T and 1298A/C gene polymorphisms on response to single-dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy / M. S. Kutuk et al. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2017. Vol. 30, № 10. P. 1232–1237.

305. The efficacy of the systemic methotrexate treatment in caesarean scar ectopic pregnancy: A quantitative review of English literature / S. Bodur, Ö. Özdamar, S. Kılıç, I. Gün. *J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 35, № 3. P. 290–296.

306. The impact of expectant management, systemic methotrexate and surgery on subsequent pregnancy outcomes in tubal ectopic pregnancy / E. Demirdag et al. *Ir. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 186, № 2. P. 387–392.

307. The impact of salpingectomy and single-dose systemic methotrexate treatments on ovarian reserve in ectopic pregnancy / C. Sahin et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016. Vol. 205. P. 150–152.

308. The role of HCG increment in the 48h prior to methotrexate treatment as a predictor for treatment success / A. Cohen et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 211. P. 103–107.

309. The role of nitric oxide in apoptosis modulation in newborns with pneumonia / H. Pavlyshyn, I. Sarapuk. *Signa Vitae.* 2017. Vol. 13, № 1. P. 84–88.

310. TNF- α and TNF-R-1 level in pregnancy with ectopic pregnancy / Yu. B. Yakymchuk, A. V. Boychuk, A. Yu. Franchuk, V. I. Koptyuk. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, № 12. P. 131.
311. Tong S., Skubisz M. M., Horne A. W. Molecular diagnostics and therapeutics for ectopic pregnancy. *Mol. Hum. Reprod*. 2015. Vol. 21, № 2. P. 126–135.
312. Trail C. E., Watson A., Schofield A. M. Case of hepatic flexure ectopic pregnancy medically managed with methotrexate / *BMJ Case Rep*. 2018. Vol. 2018. pii: bcr-2017-220480.
313. Treatment of cervical pregnancy with ultrasound-guided local methotrexate injection / M. Yamaguchi et al. *Ultrasound. Obstet. Gynecol*. 2017. Vol. 50, № 6. P. 781–787.
314. Treatment of Intramyometrial Pregnancy by In Situ Injection of Methotrexate / J. Cohen et al. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2017. Vol. 24, № 3. P. 335–337.
315. Treatment of tubal ectopic pregnancy by methotrexate / M. Lesavre et al. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2015. Vol. 44, № 3. P. 212–219.
316. Treatment of unruptured cornual pregnancies by local injections of methotrexate or potassium chloride under transvaginal ultrasonographic guidance / G. Tuncay, A. Karaer, E. I. Coskun, R. Melekoglu. *Pak. J. Med. Sci*. 2018. Vol. 34, № 4. P. 1010–1013.
317. Trends in serum human chorionic gonadotropin levels 0-4 days after methotrexate administration for predicting tubal ectopic pregnancy treatment success / L. Wong, L. W. Y. Fung, C. W. Cheung, T. T. Lao. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2018. Vol. 141, № 2. P. 245–249.
318. Triaging pregnancies of unknown location: the performance of protocols based on single serum progesterone or repeated serum hCG levels / S. Guha et al. *Hum. Reprod*. 2014. Vol. 29, № 5. P. 938–945.
319. Tubal ectopic pregnancy: our experience from 2000 to 2013 / R. Berretta et al. *Acta Biomed*. 2015. Vol. 86, № 2. P. 176–180.

320. Tubal hydatidiform mole treated with salpingotomy: A case report / T. Zhao, X. Hou, C. Su, Q. Wu. *Clin. Case Rep.* 2019. Vol. 7, № 4. P. 653–655.
321. Tubal rupture in ectopic pregnancy: is it predictable? / R. S. Karadeniz et al. *Minerva Ginecol.* 2015. Vol. 67, № 1. P. 13–19.
322. Tug N., Sargin M. A., Yassa M. Multidose Methotrexate Treatment of Ectopic Pregnancies with High initial β -Human Chorionic Gonadotropin: Can Success Be Predicted? *Gynecol. Obstet. Invest.* 2019. Vol. 84, № 1. P. 56–63.
323. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis / S. Alur-Gupta et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 221, № 2. P. 95–108.
324. Unilateral Salpingectomy and Methotrexate Are Associated With a Similar Recurrence Rate of Ectopic Pregnancy in Patients Undergoing In Vitro Fertilization / M. Irani, A. Robles, V. Gunnala, S. D. Spandorfer. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2017. Vol. 24, № 5. P. 777–782.
325. Unilateral twin tubal pregnancy: a case report and review of the literature / M. Betti et al. *Acta Biomed.* 2018. Vol. 89, № 3. P. 423–427.
326. Update on Current Care Guidelines: Ectopic pregnancy / J. Mäkinen et al. *Duodecim.* 2015. Vol. 131, № 1. P. 90–91.
327. Use of methotrexate in the ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location / J. Racková et al. *Ceska Gynekol.* 2016. Vol. 81, № 2. P. 140–146.
328. Uterine Artery Embolization and Methotrexate Infusion as Sole Management for Caesarean Scar and Cervical Ectopic Pregnancies: A Single-Center Experience and Literature Review / A. H. Elmokadem, R. M. Abdel-Wahab, A. A. El-Zayadi, M. M. Elrakhawy. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2019. Vol. 70, № 3. P. 307–316.
329. Uterine artery embolization combined with local infusion of methotrexate and 5-fluorouracil in treating ectopic pregnancy: A CONSORT-compliant article / J. Gao et al. *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, № 5. P. e9722.

330. Various BhCG monitoring protocols for predicting the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy / A. G. K. Kanmaz, A. Hamdi Inan, E. Beyan, A. Budak. *J. Obstet. Gynaecol.* 2019. Vol. 39, № 6. P. 811–815.

331. Vitamin D and aspects of female fertility / N. Voulgaris et al. *Hormone (Athens)*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 5–21.

332. Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review / M. P. Michelle et al. *Assist. Reprod. Genet.* 2015. Vol. 32, № 3. P. 323–335.

333. Wang Z. M., Zhou B., Nie Z. L. Folate and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 22, № 10. P. 890–899.

334. Wong L., Lao T. T. The predictive role of serum hCG 0-4 days after methotrexate treatment for ectopic pregnancy is yet to be determined-Authors' response. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 143, № 2. P. 261.

335. Zhou Q., Young D., Vingan H. Uterine artery embolization for cervical ectopic pregnancy. *Radiol. Case Rep.* 2015. Vol. 10, № 4. P. 72–75.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача за темою дисертації:

1. Якимчук Ю. Б. Сучасні принципи діагностики, лікування та реабілітації хворих з позаматковою вагітністю (огляд літератури). *Актуальні питання періатрії, акушерства і гінекології*. 2014. № 2. С. 178–180.
2. Якимчук Ю. Б. Рівень ендогенної інтоксикації в експерименті на тлі різних доз метотрексату та захисна дія кальцію фолінату. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1. С. 202–204.
3. Якимчук Ю. Б. Вплив різних доз метотрексату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх корекція кальцій фолінатом в експерименті на щурах. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1. С. 154–156.
4. Якимчук Ю. Б., Коптюх В. І., Якимчук О. М. Корекція метаболічних порушень при консервативному лікуванні позаматкової вагітності. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 3. С. 88–91.
5. Бойчук А. В., Коптюх В. И., Якимчук Ю. Б. Дифференцированный подход к ведению бесплодия трубно-перитонеального генеза после внематочной беременности в анамнезе. *Биология ва тиббиет муаммоларию*. 2017. № 3 (96). С. 28–34.
6. Прегравідарна підготовка жінок, які перенесли позаматкову вагітність / Ю. Б. Якимчук, В. І. Коптюх, І. М. Маланчин, Д. М. Дуве. *Актуальні питання періатрії, акушерства і гінекології*. 2018. № 1. С. 137–139.
7. Коптюх В. І., Якимчук Ю. Б. Стан репродуктивного здоров'я жінки після оперативного чи консервативного лікування позаматкової вагітності. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 1 (41). С. 107–111.

8. Деякі аспекти медикаментозного лікування ектопічної вагітності / А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук, В. І. Коптюх, О. І. Хлібовська. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. № 5 (49). С. 54–57.

9. TNF- α and TNF-R-1 level in pregnancy with ectopic pregnancy / Yu. B. Yakymchuk, A. V. Boychuk, A. Yu. Franchuk, V. I. Koptiuk. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, № 12. P. 131–134.

10. Boychuk A. V., Khlibovska O. I., Yakymchuk Y. B. Ectopic pregnancy and its long-term results. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. T. LXXIII, № 1. S. 139–144.

11. Бойчук А. В., Коптюх В. І., Якимчук Ю. Б., Сопель В. В., Бегош Б. М., Хлібовська О. І., Якимчук О. М., Шадріна В. С., Якимчук М. М., Павлишин А. В. Спосіб профілактики ускладнень застосування метотрексату при видаленні плідного яйця у жінок з прогресуючою позаматковою вагітністю : пат. № 130539, Україна, МПК А61К 35/00 20060101CFI20181010ВНUA, А61Р 15/00 20060101CLN20181010ВНUA. № u201807060 ; заявл. 23.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. 23/2018.

12. Якимчук Ю. Б. Захисна дія кальція фолінату на рівень ендогенної інтоксикації у експерименті при використанні метотрексату. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LVIII підсумкової наук.-практ. конф., 17.06.2015 р. Тернопіль, 2015. С. 228–229.

13. Шадріна В. С., Ониськів Б. О., Якимчук Ю. Б. Погляд на ведення жінок з позаматковою вагітністю через призму відновлення їхньої репродуктивної функції в майбутньому. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LIX підсумкової наук.-практ. конф., 15.06.2016 р. Тернопіль : ТДМУ, 2016. С. 208—209.

14. Коптюх В. І., Якимчук Ю. Б. Лікування позаматкової вагітності: сучасні уявлення та попередній досвід. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXI підсумкової наук.-практ. конф., 07.06.2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 180–181.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 3-4 квітня 2014 р.) (*стендова доповідь*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 16-17 квітня 2015 р.) (*публікація і доповідь*);
- LVIII підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 17 червня 2015 р.) (*публікація і стендова доповідь*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 7-8 квітня 2016 р.) (*публікація і доповідь*);
- LIX підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 15 червня 2016 р.) (*публікація і стендова доповідь*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 6-7 квітня 2017 р.) (*доповідь*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, 10-11 травня 2018 р.) (*стендова доповідь*);
- LXI підсумкової науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», (м. Тернопіль 07 червня 2018 р.) (*публікація і стендова доповідь*);
- Пленум Асоціації акушер-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції» (м. Київ, 20-21 вересня 2018 р.) (*публікація*);

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (м. Яремче, 29-30 листопада 2018 р.) *(доповідь)*;

- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, 10-11 травня 2019 р.) *(доповідь)*;

- LXII підсумкової науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», (м. Тернопіль 13 червня 2019 р.) *(стендова доповідь)*;

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Буковель, 12-13 грудня 2019 р.) *(доповідь)*.

ДОДАТОК В.1

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар
[Підпис]
керівник установи, в якій проведено впровадження¹
«19» *[Підпис]* 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Бойчук А.В., Якимчук Ю.Б., Бегош Б.М.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 2 (38) 2016 С.53-60.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2016р.³ в

5. Строки впровадження⁴ з 03.2016 по 03.2017

6. Загальна кількість спостережень⁴ 25 жінок з ектопічною вагітністю

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань	69%	70%

8. Зауваження, додатки⁴

"12" 04.17 р. Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється усановою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.



ДОДАТОК В.2

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Головний лікар
 Керівник установи, яка проводить впровадження¹
 «Центр»
 36121268
 * УКРАЇНА *

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі І.

автори: Бойчук А.В., Якимчук Ю.Б., Бегош Б.М.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело інформації Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 2 (38) 2016 С.53-60.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2016р.⁴ в

5. Строки впровадження⁴ з 03.2016 по 03.2017

6. Загальна кількість спостережень⁴ 25 жінок з ектопічною вагітністю

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань	69%	

8. Зауваження, додатки⁴

Контроль зростає В.Т.

" 10 " 04 2017 р

Відповідальний за впровадження

Зав. кат. та мед. істор. ф-т

посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.3

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Головний лікар
 КЗ Сумської обласної ради
 «Сумський обласний
 клінічний перинатальний центр»
 Кузьменська М.Л.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Бойчук А.В., Якимчук Ю.Б., Бегош Б.М.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 2 (38) 2016 С.53-60.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2016р.³ в

5. Строки впровадження⁴ з 03.2016 по 03.2017

6. Загальна кількість спостережень⁴ 25 жінок з ектопічною вагітністю

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань	69%	70%

8. Зауваження, додатки⁴

"18" 04 2017р.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ПІБ

ДОДАТОК В.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань»

назва пропозиції для впровадження

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Якимчук Ю.Б., Бойчук А.В., Коптюх В.І., Бегош Б.М.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів

3. Джерело інформації Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 2 (38) 2016 С.60-66.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2016р. в

гінекологічному відділенні

5. Строки впровадження з 03.2018 по 03.2019

6. Загальна кількість спостережень 60 жінок з позаматковою вагітністю

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань	70%	65%

8. Зауваження, додатки

Звернула увагу на невідповідність даних

Відповідальний за впровадження

Григорівна Найманська

посада, підпис, ПІБ

"18" 04 19 р.

ДОДАТОК В.5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань»

назва пропозиції для впровадження

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Якимчук Ю.Б., Бойчук А.В., Коптюх В.І., Бегош Б.М.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів

3. Джерело інформації Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 2 (38) 2016 С.60-66.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2018 р. в

5. Строки впровадження з 01.10.2017 по 10.05.2018 рр

6. Загальна кількість спостережень 55 жінок з позаматковою вагітністю

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань	70%	68%

8. Зауваження, додатки Зауважень і пропозицій немає.

"10" квітня 2018р.

Відповідальний за впровадження

Заступник головного лікаря по лікувальній роботі

посада, підпис, ПІБ

Пантьо В.А.

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється усановою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник установи

КНЗ «ВМЖІ та Д»

Присяжний В.П.



2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Бойчук А.В., Якимчук Ю.Б., Бегош Б.М.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело інформації Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 2 (38) 2016 С.53-60.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 20__р.³ в5. Строки впровадження⁴ з

20.02.2017

по

10.12.2018

6. Загальна кількість спостережень⁴ 25 жінок з ектопічною вагітністю

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань	69%	

8. Зауваження, додатки⁴ немає

" 3 " 12 2018 р. Відповідальний за впровадження

Заступник головного лікаря з медичної частини

проф. Чечуга С.Б.

посада, підпис, ПІБ

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Комунальне некомерційне підприємство

«Міський пологовий будинок №1»

Харківської міської ради

Б. Благовещенський



Харківська міська рада, в якій проведено впровадження¹
 15. 04. 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

2. «Динаміка якості і кількості зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань»

назва пропозиції для впровадження²

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори : Якимчук Ю.Б., Бойчук А.В., Коптих В.І., Бегош Б.М.

установа-розробник і поштовий індекс, ПІБ авторів³

3. Джерело інформації Збірник наукових праць асоціації акушерів – гінекологів України випуск 2(38)2016 С. 60-66.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Динаміка якості і кількості зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2016р³ в Комунальному некомерційному підприємстві «Міський пологовий будинок №1» Харківської міської ради

5. Строки впровадження⁴ з 03.2018 по 03.2019

6. Загальна кількість спостережень⁴ 15 жінок з позаплідковою вагітністю

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Динаміка якості і кількості зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Динаміка якості і кількості зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань	70%	70%

8. Зауваження, додатки⁴

« 8 » 04 19 р.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ПІБ

Мурзіна Л.О.

1 Узагальнені акти, впровадження затверджує зам завідуючого відділом охорони здоров'я

2 Заповнюється розробником

3 Тільки по пропозиціях, включених до республіканського плану впровадження

4 Заповнюється установою, яка проводила впровадження

5 До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.8

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Заступник головного лікаря
 КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
 ім. М.І.Склясовського ПОР»
 з акушерства і гінекології Вашенко В.Л.

«18» жовтня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Удосконалення лапароскопічних технологій лікування ектопічної вагітності з урахуванням змін у структурі гінекологічних захворювань»
 назва пропозиції для впровадження²
2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, 46000, м.Тернопіль, Майдан Волі 1.
 автори: Якимчук Ю.Б., Бойчук А.В., Коптюх В.І., Бегош Б.М.
 установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²
3. Джерело інформації Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України випуск 2 (38) 2016 С.60-66.
 назва, рік видання методичних рекомендацій
- Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань
 інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо
4. Впроваджено за ПРВ 2016р.³ в
5. Строки впровадження⁴ з 09.2018 по 09.2019
6. Загальна кількість спостережень⁴ 25 жінок з позаматковою вагітністю
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)
 Динаміка якісної і кількісної зміни ектопічної вагітності у структурі гінекологічних захворювань

показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Удосконалення лапароскопічних технологій лікування ектопічної вагітності з урахуванням змін у структурі гінекологічних захворювань	70%	67%

" 17 " 10. 2019 р.

Відповідальний за впровадження
 Зав.гінекологічним відділенням
 ПОКЛ Масальська О.С.

посада, підпис, ПІБ



ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ТНМУ імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
проф. А.Г.Шульгай

26 12 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційній роботі в навчальний процес

Назва роботи «Особливості прегравідарної підготовки та реабілітації хворих після консервативного та оперативного лікування позаматкової вагітності»

1. Автор: аспірант кафедри акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України Якимчук Юлія Богданівна

2. Пропозиції до впровадження: Сучасні принципи діагностики, лікування та реабілітації хворих з позаматковою вагітністю

3. Установа-розробник: кафедра акушерства та гінекології ННІ післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України

4. Джерела інформації:

1. Якимчук Ю. Б. Рівень ендогенної інтоксикації в експерименті на тлі різних доз метотрексату та захисна дія кальцію фолінату [Електронний ресурс] / Ю. Б. Якимчук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2015. - № 1. - С. 202-204.

2. Якимчук Ю. Б., Коптюх В. І., Маланчин І. М., Дуве Д. М. Прегравідарна підготовка жінок, які перенесли позаматкову вагітність / Ю. Б. Якимчук, В. І. Коптюх, І. М. Маланчин, Д. М. Дуве // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2018. - № 1. - С.137-139.

3. Коптюх В.І., Якимчук Ю.Б. Стан репродуктивного здоров'я жінки після оперативного чи консервативного лікування позаматкової вагітності / В.І. Коптюх, Ю.Б. Якимчук // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2018. -№ 1. С.107-111.

5. Установа, що проводить впровадження: кафедра акушерства та гінекології №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України

6. Термін впровадження: 2019-2020 навчальний рік

7. Форми впровадження: В навчальний процес на кафедрі акушерства та гінекології №2: у матеріалах лекцій, практичних, семінарських занять.

8. Пропозиції та зауваження: _____

Відповідальний за впровадження:

Зав.кафедри акушерства
і гінекології №2

проф. С.М.Геряк

ДОДАТОК В.10

ПРЕСЕРТОВАНО
 «ПРИЙНЯТО ТА ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 ТНМУ імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
 проф. А.Г.Шульгай
 26.12 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційній роботі в навчальний процес

Назва роботи «Особливості прегравідарної підготовки та реабілітації хворих після консервативного та оперативного лікування позаматкової вагітності»

1. Автор: аспірант кафедри акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України Якимчук Юлія Богданівна

2. Пропозиції до впровадження: Сучасні принципи діагностики, лікування та реабілітації хворих з позаматковою вагітністю

3. Установа-розробник: кафедра акушерства та гінекології ННІ післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України

4. Джерела інформації:

1. Якимчук Ю. Б. Рівень ендогенної інтоксикації в експерименті на тлі різних доз метотрексату та захисна дія кальцію фолінату [Електронний ресурс] / Ю. Б. Якимчук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2015. - № 1. - С. 202-204.

2. Якимчук Ю. Б., Коптюх В. І., Маланчин І. М., Дуве Д. М. Прегравідарна підготовка жінок, які перенесли позаматкову вагітність / Ю. Б. Якимчук, В. І. Коптюх, І. М. Маланчин, Д. М. Дуве // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2018. - № 1. - С.137-139.

3. Коптюх В.І., Якимчук Ю.Б. Стан репродуктивного здоров'я жінки після оперативного чи консервативного лікування позаматкової вагітності / В.І. Коптюх, Ю.Б. Якимчук // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2018. -№ 1. С.107-111.

5. Установа, що проводить впровадження: кафедра акушерства та гінекології ННІПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України

6. Термін впровадження: 2019-2020 навчальний рік

7. Форми впровадження: В навчальний процес на кафедрі акушерства та гінекології ННІП: у матеріалах лекцій, практичних, семінарських занять.

8. Пропозиції та зауваження: _____

Відповідальний за впровадження:

Завуч кафедри акушерства
і гінекології №2

доц. О.І.Хлібовська