

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

В статье рассмотрены вопросы современной диагностики всех форм внематочной беременности. Приведены данные об эффективности использования сочетания ультразвукового метода и количественного определения хорионического гонадотропина в диагностике прогрессирующих форм эктопической беременности.

Диагностика всех форм эктопической беременности (ЭБ) (прогрессирующей, трубного аборта, разрыва маточной трубы) сложна и основывается на данных клинической картины, подробно описанной многими авторами [2, 4, 5, 17, 35]. Однако в настоящее время у большинства больных наблюдается стертость клинических проявлений заболевания, и окончательный диагноз возможно установить только с использованием дополнительных методов исследования [30, 32, 40, 41].

Для верификации диагноза ЭБ существует ряд дополнительных методов исследования [2, 7, 13], наиболее современными и информативными из которых являются определение в сыворотке крови и в моче хорионического гонадотропина (ХГ) или его β -субъединицы (β -ХГ) и ультразвуковое исследование органов малого таза.

Хорионический гонадотропин - специфический гормон беременности, появляющийся в крови и моче только во время беременности и исчезающий вскоре после ее прерывания или после родов. Молекула ХГ имеет сложную гликопротеиновую структуру и состоит из двух связанных субъединиц, α -субъединица ХГ идентична для всех гликопротеидов (лютропина, фоллитропина, тиреотропина, ХГ); β -субъединица специфична для ХГ. Во многих современных тестах на беременность используются антитела не к нативному ХГ, а к его β -субъединице [13, 16, 17]. При этом, во-первых, исключаются ложноположительные результаты, обусловленные пере-

крестной реакцией с α -единицей других полипептидов; во-вторых, в моче беременных преобладает β -субъединица; в-третьих, в эктопическом трофобласте нарушается продукция β -, а не α -субъединицы [18, 43].

Проба на определение в сыворотке крови β -субъединицы ХГ положительна во всех случаях, тогда как проба на ХГ в моче положительна лишь у половины беременных [43]. В настоящее время существует много способов определения ХГ. Все современные лабораторные методы диагностики беременности обладают высокой специфичностью: от 92 до 100% уже с 7-12-го дня после оплодотворения яйцеклетки. Однако они устанавливают лишь факт существования беременности без уточнения ее локализации и характера течения [9, 50]. В литературе, однако, встречаются единичные сообщения о β -ХГ-негативных вариантах течения как внутриматочной, так и эктопической беременностей [20, 30].

Латексовые тесты - прототипы биологических проб на ХГ - отличаются невысокой чувствительностью и специфичностью. По данным N. Kadar (1990), при ЭБ положительный результат теста наблюдался лишь в 47% наблюдений, что, по мнению автора, обусловлено невысокой чувствительностью тестов и сниженной продукцией ХГ эктопическим трофобластом.

Во многих современных тестах на определение ХГ в моче реализован принцип иммуноферментного анализа. Метод является

полуколичественным и отличается достаточно высокой чувствительностью (25-50 МЕ/л). По мнению А.Н. Стрижакова и др. [17], именно простота, доступность и высокая скорость реакции обосновывают целесообразность ее использования в неопложной гинекологии. Чувствительность данного метода диагностики беременности достигает 99,7% [33, 34].

Благодаря наиболее высокой специфичности и чувствительности в настоящее время предпочтение отдают количественному определению β -ХГ в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа (РИА) [17, 34]. Самые чувствительные РИА-тесты позволяют определять концентрацию ХГ уже с 1МЕ/мл, тогда как иммунологические - с 1МЕ/мл. Чувствительность РИА при ЭБ колеблется от 88 до 100%, а частота ложноположительных результатов не превышает 2% [35, 36]. Разновидностью РИА является иммунорадиометрический анализ (ИРМА, ELISA), основанный на определении антигена с помощью меченых антител. Чувствительность ИРМА достигает 0,01 нг/мл, благодаря чему впервые удается обнаружить присутствие ХГ в сыворотке крови на 9-й день, а в моче - на 13-е сутки после овуляции [43, 47].

В конце 80-х - начале 90-х годов во всех лабораториях мира для количественного определения ХГ в сыворотке крови использовался Второй Международный Стандарт (2nd IS). Позднее он был замещен Международным эталонным препаратом (IRP, International Reference Preparation). Эта система отличалась от 2nd IS тем, что в ней использовалась очищенная форма ХГ без значительного количества примесей свободных α - и β -субъединиц гормона. Соотношение показателей данных счетных систем выражается формулой: 2 МЕ 2nd IS = 1 МЕ IRP. В 1997 году

2nd IS был заменен стандартом 3rd IS, который имеет значение, численно равное IRP, и отличается степенью очистки эталона [27, 32].

В настоящее время тестированию β -субъединицы ХГ в сыворотке крови отводится важное значение в системе обследования больных с подозрением на ЭБ [12, 49]. Однако многие клиницисты отмечают ряд важных особенностей: наличие ХГ лишь констатирует факт беременности, не указывая на ее локализацию; отклонения в динамике роста ХГ наблюдаются не только при ЭБ, но и при самопроизвольном аборте или несостоявшемся выкидыше; нарушение продукции ХГ наблюдается при ЭБ и на стадии прогрессирования; использование в тестах антител к ХГ нередко является причиной ложноположительных результатов из-за перекрестных реакций с лютеинизирующим гормоном [17].

Однократное определение содержания β -ХГ в крови (без использования инструментальных методов диагностики) не имеет большого диагностического значения, если только его уровень не превышает 6000-6500 МЕ/мл. По данным М.М. Катгева, М. Таурног, М. J. Berger и др. (1983), в 94% всех случаев ЭБ уровень β -ХГ не превышает 6500 МЕ/мл. Согласно результатам исследований Ю.Г. Федорова (1977), около 70% пациенток с подозрением на ЭБ имеют уровень ХГ ниже средних показателей при физиологической беременности соответствующих сроков.

Основным дифференциальным лабораторным признаком нормальной беременности от патологической (внематочной, замершей) является различие в скорости нарастания β -ХГ. Если при нормальной беременности (на ранних сроках, в том числе и многоплодной) уровень β -ХГ удваивается каждые 44-68 часов, либо увеличивается не менее чем на

66% за двое суток (см. таблицу), то при ЭБ отмечается его замедленный рост (удвоение за 5-7 суток) [39]. Исследования К. Barnhart и др. (1994) показали, что в 81% случаев уровень β -ХГ в сыворотке крови при ЭБ был ниже 5000 МЕ/мл, при этом снижение ХГ в динамике было отмечено у 57% больных, замедленный рост - у 36% и у 7% уровень ХГ не отличался от уровня при нормальной беременности. Несмотря на относительно высокую чувствительность мониторинга концентрации ХГ в сыворотке крови, данный метод требует наличия временного интервала 2-3 суток для оценки скорости нарастания или снижения концентрации гормона, что неприемлемо в диагностике ургентной патологии [39]. Ряд авторов указывает на то, что при ЭБ уровень ХГ не коррелирует с размерами плодного яйца, в отличие от физиологической беременности [19, 22].

По мнению А.Н. Стрижакова и др. (1998), для ЭБ не существует патогномичного гормонального профиля. Это вызвано несколькими факторами: ЭБ отличается многообразием гормональной активности трофобласта; прогностические величины титра ХГ широко варьируют в зависимости от используемых реактивов; интерпретация тестов проводится главным образом с учетом задержки менструации, которая наблюдается не у всех пациенток с ЭБ.

Выбор метода определения ХГ зависит от клинической ситуации: для дифференциальной диагностики причин «острого живота» более приемлемы качественные методы, тогда как при подозрении на ЭБ предпочтение отдают количественным методам (РИА, ИРМА) [23]. По мнению некоторых авторов, определение уровня ХГ является вспомогательным методом диагностики, результаты которого должны оцениваться в соответствии с

Число дней после овуляции	Один плод, среднее значение	Двойня, среднее значение
14	48	66
15	59	70
16	95	110
17	192	211
18	292	302
19	303	432
20	522	644
21	1061	1245
22	1287	1567
23	2034	2470
24	2637	3200

клинической симптоматикой, объективными данными и особенностями ультразвуковой картины органов малого таза [26, 27].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является широко распространенным неинвазивным методом, который в сочетании с определением β -ХГ может обеспечить высокую диагностическую чувствительность и специфичность. Впервые результаты эхографической диагностики ЭБ были опубликованы М. Kobayashi [1969] - авторы описали акустические признаки ЭБ, разделив их на маточные (увеличение матки, отсутствие в полости матки плодного яйца) и внематочные (визуализация патологических образований придатков, эктопически расположенная головка плода). Использование современных УЗИ-установок с высокой разрешающей способностью позволяет визуализировать эктопическое плодное яйцо со срока 20-25 дней гестации, а внутриматочную беременность - уже с полутора недель после оплодотворения; при этом чувствительность метода достигает 97% [35].

По результатам исследований А.И. Давыдова и А.Н. Стрижакова (1991), средний срок гестации, при котором плодное яйцо

выявляется трансабдоминальным (ТА) УЗИ-датчиком, составляет 7-8 нед.; прерывание эктопической гестации происходит в 90% случаев на сроке 6-7 недель [9, 23]. S.R. Goldstein и др. (1988) указывают на то, что ТА УЗИ у 83% пациенток не позволяет подтвердить диагноз ввиду низкой диагностической чувствительности данного метода на ранних сроках развития ЭБ.

С внедрением в клиническую практику трансвагинальной (ТВ) эхографии чувствительность метода по сравнению с ТА УЗИ значительно возросла. При УЗИ, проводимом при помощи трансвагинального датчика, плодное яйцо в полости матки можно обнаружить уже при уровне β -ХГ 1500-2000 мМЕ/мл, что соответствует 6 нед. беременности, и позволяет обнаружить эктопическое расположение плодного яйца на 4-6 дней раньше, чем при трансабдоминальной эхографии [16, 24, 25, 46]. К несомненным преимуществам ТВ УЗИ, по мнению А.Н. Стрижакова (1998), относятся: отсутствие необходимости в специальной подготовке пациентки, абсолютная безопасность и простота, высокая разрешающая способность, позволяющая обнаружить незначительные патологи-

ческие расширения МТ, возможности проведения "прицельного" кульдоцентеза под контролем УЗИ-датчика.

Основными направлениями дифференциальной эхографической диагностики ЭБ, по мнению многих авторов, являются:

- оценка прямых и косвенных признаков ЭБ;
- определение локализации плодного яйца (внутриматочная, эктопическая);
- дифференциальная диагностика "истинного" и "ложного" плодовместилищ [2, 3, 8, 24, 27].

Прямым ультразвуковым признаком трубной беременности Н.В. Азлина и др. (1990) считают наличие рядом с маткой жидкостного образования округлой формы с плотным включением - эмбрионом, у которого визуализируются двигательная активность или сердцебиение (встречается в 8-20% случаев). Косвенными признаками являются: неравномерно эхоплотное образование придатков, увеличение матки при отсутствии в ее полости плодного яйца, наличие свободной жидкости в брюшной полости. Авторы также указывают на значительное число (20-30%) ложноположительных результатов УЗИ.

По мнению А.Н. Стрижакова и др. (1998), патогномичным ультразвуковым (УЗ) критерием ЭБ необходимо считать сочетание следующих УЗ-симптомов: увеличение матки при отсутствии органических изменений миометрия или маточной беременности, утолщение срединного М-эха, выявление в проекции придатков матки образования с негомогенной эхоструктурой и повышенным уровнем звукопоглощаемости, обнаружение свободной жидкости в углублениях малого таза. Изучение прогностической ценности УЗ-признаков ЭБ, проведенное авторами, показало, что сочетание всех перечисленных признаков наблюдается лишь у 22,3% пациенток с ЭБ. Наиболее часто (в 25% случаев) встречается сочетание утолщения М-эха, увеличения маточной трубы и появления свободной жидкости.

По данным И.Б. Цраевой и др. (1999), у 66% пациенток диагноз ЭБ был подтвержден однократным ТВ УЗИ. В 31% наблюдений в проекции придатков было выявлено эктопическое плодное яйцо (58% из которых - с признаками сердцебиения), у 58% визуализировалось образование неоднородной эхоструктуры, у 14% - расширенная МТ. В 60% случаев в малом тазу визуализировалась свободная жидкость. Авторы указывают на то, что в 92% исследований данные УЗИ позволяют заподозрить ЭБ, причем у 63% на сроке 3-5 нед. беременности.

В.С. Карпан и др. (1996) придерживаются мнения, что при подозрении на ЭБ единственным УЗ-критерием, позволяющим исключить этот диагноз, является четкая визуализация ТВ-датчиком внутриматочно расположенного плодного яйца с желточным мешком и признаками жизнедеятельности эмбриона (движения, сердцебиение). Любое несоответствие УЗ-картине, приведенной авторами, является показанием для наблюдения в стационаре и

дальнейшего обследования.

Дифференциальная диагностика "истинного" и "ложного" плодovместилищ основывается на обнаружении эмбриона, признаков его жизнедеятельности и идентификации желточного мешка с элементами децидуальной оболочки. В 1,6% случаев признаки жизнедеятельности эктопического эмбриона сочетаются с УЗ-проявлениями нарушенной ЭБ (появление свободной жидкости в прямокишечно-маточном пространстве), что интерпретируется многими авторами как начавшийся трубный аборт [11, 28, 27, 29]. Наибольшее значение на этом этапе имеет цветное доплеровское картирование, позволяющее определять специфичные цветовые сигналы трофобластического кровотока [12, 42, 46, 49].

Наличие перитубарной гематомы часто затрудняет дифференциальную диагностику ЭБ; при этом на эхограммах выявляется образование в придатках неправильной формы, с неоднородной внутренней структурой и пониженным уровнем звукопроводимости [49]. Использование УЗИ-аппаратов с высокой разрешающей способностью позволяет выявить гиперэхогенный "трофобластический" ободок, выстилающий расширенный участок МТ [17, 28, 48].

Данные литературы показывают, что УЗ-диагностика прогрессирующей ЭБ возможна лишь в 5-8% наблюдений. В своих работах И.Б. Цраева и др. (1999) указывают на то, что ТВ УЗИ позволяет поставить диагноз ЭБ только на основании ее прямого УЗИ-признака менее чем в трети случаев. Причинами, обуславливающими низкую выявляемость, являются позднее обращение пациенток, сложность диагностики эктопической нидации трофобласта на ранних этапах его развития и отсутствие мониторинговых методов контроля за развитием беременности на ранних

сроках (до выявления при УЗИ) [15, 25, 50].

Основной проблемой УЗ-диагностики ЭБ, по мнению В. Durham, В. Lane и др. (1997), является интерпретация "неопределенной" УЗ-картины органов малого таза - отсутствия признаков как внутриматочной, так и эктопической беременности, что предполагает наличие либо физиологической беременности менее 4 нед. гестации, ЭБ, либо спонтанного аборта. Jafri S.Z.H., Longinsky J.S. и др. [31] указывают на то, что у 20-30% пациенток с ЭБ на УЗИ не выявляется какой-либо патологии. В большинстве случаев для подтверждения диагноза требуется сочетание УЗИ и количественного определения ХГ сыворотки крови. F.F. Tilden и R.D. Powers [49] пишут, что, когда и ТВ и ТА УЗИ указывают на наличие внутриматочной беременности независимо от уровня ХГ, а клиническая картина и результаты вагинального обследования предполагают ЭБ, пациентке необходимо выполнить диагностическую лапароскопию для исключения гетеротопической беременности.

Сочетание УЗИ и количественного определения ХГ считают "золотым стандартом", обеспечивающим высокую чувствительность (92-98%) и специфичность (73-95%) диагностики ЭБ [17, 32]. Введение понятия "дискриминаторной зоны" - уровня ХГ, выше которого физиологическая беременность хорошо визуализируется на УЗИ, - значительно улучшило диагностические возможности рассматриваемых методик. При пороговом уровне $bb\text{-ХГ}$ 6000-6500 мМЕ/мл (дискриминаторная зона для ТА УЗИ) маточную беременность выявляют ТА-датчиком при сроке 6-7 нед.; внедрение ТВ-датчиков позволило отодвинуть порог до 1200-1500 мМЕ/мл и 3-4 нед. [14, 31, 47]. Концентрацию ХГ более 1500 мМЕ/мл (трансвагиналь-

ЛИТЕРАТУРА

ное) или более 6000 мМЕ/мл (трансабдоминальное сканирование) при отсутствии плодного яйца в полости матки следует рассматривать как косвенный признак эктопической nidации плодного яйца [18]. Многие авторы считают, что применение современных ТВ УЗ-датчиков позволяет сдвинуть дискриминаторную зону для ХГ до 750-1000 мМЕ/мл [12, 44, 45].

По данным Р. Sladkevicius (1999), Т.У. Leung и др. (1999), использование современных высокотехнологичных УЗ-методик (спиральная трехмерная ультразвуковая доплерография) и усовершенствованных гибких УЗ-датчиков, позволяющих проводить операционное интраперитонеальное лапароскопическое УЗИ в случаях сомнительной лапароскопической картины, позволяет повысить информативность диагностики ЭБ.

Несмотря на все достижения современной диагностической техники и развитие оригинальных методик, при первом посещении врача-гинеколога ошибки в диагностике ЭБ наблюдаются в 60% случаев [10]. Многие гинекологи указывают на то, что в дифференциальной диагностике ЭБ решающее значение имеют не показатели чувствительности и специфичности отдельных диагностических методов, а их сочетание, позволяющее сводить на нет их недостатки и приумножать достоинства [6, 8, 37]. Исследования L.N. Weckstein и др. (1985) показали, что наибольшее число диагностических ошибок возникает по причине недостаточно тщательно полученных физикальных данных обследования, данных анамнеза и сопоставления их с результатами дополнительных методов обследования.

1. Азлина Н.В., Жарская Е.К., Доржиев Д.Д. К вопросу о диагностике трубной беременности//Акуш. и гинекол., 1990. - №3. - С. 68-69.
2. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии//НГМА, Нижний Новгород. 1997, 171 с.
3. Акушерство и гинекология/ Под ред. Савельевой Г.М. и Сичинава Л.Г., М., Гэотар, 1997. - 719 с.
4. Александров М.С., Шинкарева Л.Ф. Внематочная беременность// М., Медгиз. 1961, 219 с.
5. Аловский А.Д. Клиника внематочной беременности//Л., Медицина. 1945, 180 с.
6. Бакулева Л.П., Перельман В.М. Селективная сальпингография в диагностике трубной беременности//Акуш. и гинекол. - 1988-№1. - С.53-54.
7. Бурчик В.К., Гурьева Р.А. Особенности диагностики и техника оперативного вмешательства при прогрессирующей трубной беременности в интрамуральном отделе лапароскопическим доступом//Эндоскопия в гинекологии. Под. ред. В.И.Кулакова. М., 1999. С. 254-255.
8. Гирлиа В.И., Назаренко Т.С. Трудности диагностики внематочной брюшной беременности//Клин. хир., 1991. - №2. - С.51-52.
9. Грязнова И.М. Внематочная беременность//М., Медицина, 1981, 320 с.
10. Грязнова И.М. Внематочная беременность. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии//М., Медицина. 1980, 143 с.
11. Давыдов А.И., Стрижаков А.Н. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование в диагностике внематочной беременности//Акуш. и гинекол., 1991. - №1. - С. 67-71.
12. Затонских Л.В., Штыров С.В., Бреусенко В.Г. и соавт. Эффективность различных методов исследования в комплексной диагностике внематочной беременности//Эндоскопия в гинекологии. Под. ред. В.И.Кулакова. М., 1999. С. 249-253.
13. Кира Е.Ф., Молчанов О.Л., Беженарь В.Ф. Лабораторные методы диагностики беременности//Под ред. А.И.Карпищенко, СПб., Интермедика, 1998. -256 с.
14. Радзинский В.Е., Белозерова Т.А., Семятов С.М., Голдина А.Я. Оптимизированный стандарт обследования больных с подозрением на внематочную беременность//Малоинвазивная хирургия в гинекологии// Материалы конференции. М., 1998. - С. 62-63.
15. Скакунов А.С. Система обследования и тактика ведения больных при подозрении на внематочную беременность// Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 1995, 27 с.
16. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Операционная лапароскопия в гинекологии//Акуш. и гинекол., 1991. - №11. - С.7-11.
17. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Белоцерковцева Л.Д. Внематочная беременность// М., Медицина, 1998. - 216 с.
18. Цраева И.Б., Овсянникова Т.В., Хачатрян А.Н. и соавт. Критерии ранней диагностики внематочной беременности//Акуш. и гинекол., №3, 1999, С. 34-38.
19. Abbot J., Emans L.S., Lowenstein S.R. Ectopic pregnancy: ten pitfalls and diagnosis. Ann. Emerg. Med. 1990; 80:515.
20. Barnhart K., Mennuti M.T., Benjamin I., Jacobson S., Goodman D., Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. Obstet. Gynecol. 1994 Dec., 84(6):1010-5.
21. Beck W.W. Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, 1997.
22. Cartwright P.S., DiPietro D.L. Ectopic pregnancy: changes in serum human chorionic gonadotropin concentration. Obstet. Gynecol., 1984; 63:76.
23. Dause K., Mundy D., Graves W., et al. Ectopic pregnancy. What to do during the 20-day window. J. Reprod. Med. 1989;34:162.

24. Durham B. Emergency Medicine Physicians Saving Time With Ultrasound. *Am. J. Emerg. Med.* 1996, Vol. 14, № 3, P. - 309-313.
25. Durham B., Lane B., Burbridge L., Balasubramaniam S. Pelvic Ultrasound Performed by Emergency Physicians for the Detection of Ectopic Pregnancy in Complicated First-Trimester Pregnancies. *Ann. of Emerg. Med.* 1997, Vol. 29, № 3. - P. 338-346.
26. Frederickson H.L., Wilkins-Haug L. *OB/GYN secrets*. Mosby-Year book, Chicago. 1992, 308 p.
27. Giambanco V., Giambanco L., Alaimo D. Diagnosis of extrauterine pregnancy. *Minerva Ginecol.*, 1999 Jan.-Feb., 51(1-2):19-25.
28. Goldstein S.R., Snyder J.R., Watson C. et al. Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. *Obstet. Gynecol.*, 1988; 72:200.
29. Hammond C.B., Bachus K.E. Ectopic pregnancy// *Danforth's Obstetrics & Gynecology*, 7th ed. 1994. - P. 117-200.
30. Hsieh Y.Y., Chang C.C., Tsai H.D., Yeh L.S., Hsu T.Y., Yang T.C. Intramural pregnancy with negative maternal serum beta-hCG. *J. Reprod. Med.* 1998 May;43(5):468-70.
31. Jafri S.Z.H., Longinsky J.S., Bouffard J.A. et al. Sonographic detection of interstitial pregnancy. *J. Can. Ultrasound*, 1987;15:253.
32. Jakiel G., Wieczorek P., Bokiniac M., Bakalczuk S. Ectopic pregnancy diagnosis in very high risk patients. *Ginekol. Pol.*, 1998 Jul; 69(7):575-9.
33. Kadar N., Caldwell B.V., Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet. Gynecol.* 1981;58:162.
34. Kadar N., Romero R. Serial human chorionic gonadotropin measurements in ectopic pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 158:1239.
35. Kock H.C., Kooi G.S., Drogtróp A.P., van Dessel H.J. Extra-uteriene graviditeit in Nederland: patientkenmerken, behandeling en zwangerschapsprognose. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1999 Jun. 26;143(26):1364-8.
36. Milad M.P., Klein E., Kazer R.R. Preoperative serum hCG level and intraoperative failure of laparoscopic linear salpingostomy. *Obstet. Gynecol.*, 1998, Sep.: 92(3):373-6.
37. *Obstetrics and Gynecology. Resident survival guide*. Palo Alto, 1993. 177 p.
38. Patton C.M. Emergency! Ectopic pregnancy. *Am. J. Nurs*, 1999 Jul;99(7):39.
39. Pritz M.A., Guo S.M. Doubling time of hCG in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age. *Fertil. Steril.*, 1987;47:584.
40. Ratib A.M., Taher O.S. Ectopic pregnancy. *Endoscopy in gynecology*. -Las Vegas, Nevada, 1997. - p. 118.
41. Rempen A. Die Einfuhrung der laparoskopischen Operation bei der Extrauterin graviditat. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995 Jul.; 55(7):357-64.
42. Sadek A.L., Schiotz H.A. Transvaginal sonography in the management of ectopic pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1995 Apr.;74(4):293-6.
43. Schwartz R.O., Di Pietro D.L. Beta-hCG as a diagnostic aid for suspected ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1980; 56:197.
44. Senoh D., Yanagihara T., Akiyama M., Ohnishi Y., Yamashiro C. Laparoscopy-assisted intrapelvic sonography with a high-frequency, real-time miniature transducer for assessment of the Fallopian tube. *Hum. Reprod.*, 1999 Mars;14(3):704-6.
45. Shalev E., Yarom I., Bustan M., Weiner E., Ben-Shlomo I. Transvaginal ultrasound since 1991; experience with 840 cases. *Fertil. Steril.*, 1998 Jan.;69(1):62-5.
46. Shapiro B.S., Cullen M., Taylor K.J.W., DeCherney A.H. Transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil. Steril.*, 1988; 50:425.
47. Shephard R.W., Patten P.E., Navy M.J., Burry K.A. Serial beta-see measurements in the early detection of ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol.* - 1990;75:417.
48. Sladkevicius P. Three-dimensional power Doppler imaging of the fallopian tube. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1999 Apr.;13(4):287.
49. Tilden F.F., Powers R.D. Ectopic pregnancy: avoiding missed diagnosis and reducing maternal mortality. *Emerg. med.*, 1996, Vol. 17, №20. - P.-199-206.
50. Weckstein L.N., Boucher A.R., Tucker H. et al. Accurate diagnosis of early ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1985; 65:393.