

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) представляют собой методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма матери.

К методам ВРТ относятся:

- экстракорпоральное оплодотворение
- инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (яйцеклетки)
- криоконсервация гамет, эмбрионов
- рассечение оболочки эмбриона (вспомогательный хетчинг)
- донорство спермы
- донорство ооцитов
- донорство эмбрионов
- суррогатное материнство
- преимплантационное генетическое тестирование
- операции по получению сперматозоидов для ИКСИ

Показания для применения методов ВРТ:

- неэффективность лечения бесплодия в течение 12 месяцев при возрасте женщины до 35 лет или в течение 6 месяцев при возрасте женщины 35 лет и старше;
- состояния, при которых эффективность лечения бесплодия при применении программы ЭКО выше, чем при применении других методов;
- наследственные заболевания, для предупреждения которых необходимо преимплантационное генетическое тестирование;
- сексуальная дисфункция, препятствующая выполнению полового акта (при неэффективности искусственной инсеминации);
- ВИЧ-инфекция у дискордантных партнеров
- сохранение фертильности онкологических больных перед химио- и лучевой терапией;
- хранение половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов по желанию пациента, в том числе в случае "отложенного материнства"

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ (ЭКО)

Стандартная программа ВРТ состоит из следующих этапов: стимуляция яичников, пункция фолликулов, оплодотворение яйцеклеток, культивирование эмбрионов, их перенос в полость матки, поддержка лютеиновой фазы и диагностика беременности.

Стимуляция яичников проводится с применением лекарственных препаратов, зарегистрированных в установленном порядке на территории Российской Федерации, в соответствии с инструкцией по их применению. Также могут быть использованы препараты, в аннотации которых производитель не указывает бесплодие как показание к применению или указывает беременность как противопоказание к применению, при оформлении дополнительного информированного согласия для применения таких препаратов.

Дозы препаратов, схемы и длительность их введения подбирают индивидуально с учетом результатов ультразвукового мониторинга ответа яичников и состояния эндометрия.

Пункцию фолликулов яичников для получения яйцеклеток выполняют трансвагинальным (через стенку влагалища) доступом под контролем ультразвукового исследования с обезболиванием или без. Метод обезболивания определяется врачом анестезиологом. В некоторых случаях возможно выполнение пункции фолликулов без обезболивания. При невозможности выполнения пункции через стенку влагалища ооциты могут быть получены с помощью лапароскопии или пункции через переднюю брюшную стенку.

Обычно пункция длится не более 30 минут и не требует госпитализации. После пункции с обезболиванием запрещается вождение автомобиля. Некоторые женщины после пункции могут испытывать болезненные ощущения внизу живота. Ощущение распирания или давления в брюшной полости может сохраняться в течение нескольких дней после процедуры.

Инсеминация (оплодотворение) яйцеклеток специально обработанной и подготовленной спермой мужа (партнера) проводится через несколько часов после пункции. Сперму партнера получают методом мастурбации сразу после проведения пункции яичников.

Сперматозоиды отмывают от семенной плазмы и отбирают наиболее подвижные и качественные. Если сперматозоидов в эякуляте нет, возможно их получение из яичка хирургическим путем.

Культивирование эмбрионов происходит в специальных питательных средах в условиях постоянных параметров среды в течение от 48 до 144 часов.

Перенос эмбриона - помещение эмбриона/ов в полость матки с помощью катетера (тонкой пластиковой трубочки) через канал шейки матки. В полость матки допускается

переносить не более двух эмбрионов, пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом и патологией матки показан перенос одного эмбриона.

Поддержка лютеиновой фазы происходит путем назначения препаратов прогестерона, эстрогенов или хронического гонадотропина, повышающих вероятность имплантации эмбриона.

Диагностика беременности возможна через 12-14 дней от момента переноса эмбрионов с помощью анализа крови на хронический гонадотропин (ХГЧ). Ультразвуковое исследование беременности проводят не ранее чем через 21 день после переноса эмбрионов.

Ограничениями к применению стандартной программы ЭКО являются:

- снижение овариального резерва (уровень антимюллерова гормона менее 1,2 нг/мл, количество антральных фолликулов менее 5 суммарно в обоих яичниках) (перенос криоконсервированных эмбрионов возможен);
- состояния, при которых имеются показания для хирургической коррекции органов репродуктивной системы;
- состояния, при которых имеются показания для суррогатного материнства;
- острые воспалительные заболевания любой локализации до излечения.

ИНЪЕКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДА В ЦИТОПЛАЗМУ ООЦИТА (ИКСИ)

ИКСИ представляет собой микроманипуляцию, при которой сперматозоид помещается непосредственно в яйцеклетку с помощью микропипетки под контролем микроскопа, оснащенного микроманипуляторами. Для проведения ICSI/ИКСИ могут быть использованы единичные отобранные сперматозоиды, полученные путем эякуляции или оперативным путем из ткани яичка.

Показания к ИКСИ:

- мужской фактор бесплодия, который проявляется в значительном снижении параметров эякулята;
- использование сперматозоидов, полученных хирургическим путем;
- использование ооцитов после криоконсервации;
- проведение ПП методом полимеразной цепной реакции;
- низкая частота оплодотворения ооцитов в предыдущей программе ЭКО.

Показания к хирургическому получению сперматозоидов:

- азооспермия отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- расстройства эякуляции: отсутствие спермы, заброс спермы в мочевой пузырь (ретроградная эякуляция);
- некрозооспермия (все сперматозоиды неподвижные).

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК, ТКАНЕЙ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ И ЭМБРИОНОВ

Криоконсервация (замораживание) представляет собой сверхбыстрое охлаждение материала, защищенного специальным раствором, от температуры +22-37 градусов до температуры жидкого азота (-200 градусов). Хранение замороженного материала осуществляется в специальных маркированных пластиковых соломинках, помещенных в жидкий азот.

Показания для криоконсервации биоматериала:

- необходимость хранения половых клеток, эмбрионов и/чли тканей репродуктивных органов до начала проведения химиотерапии и/или лучевой терапии;
- необходимость хранения половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов с целью дальнейшего использования при лечении бесплодия, в том числе в программах ВРТ;
- необходимость хранения донорских половых клеток для использования при лечении бесплодия, в том числе в программах ВРТ.

В результате криоконсервации качественные морфологические характеристики половых клеток/эмбрионов могут измениться, о чем станет известно только после процедуры размораживания. Наступление беременности не может быть гарантировано. После размораживания половые клетки, ткани репродуктивных органов могут быть непригодны для оплодотворения, а эмбрионы - для переноса в полость матки.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ ХЕТЧИНГ

Вспомогательный хетчинг (рассечение блестящей оболочки бластоцисты) - микроманипуляция, проводимая с целью получения материала для проведения генетического тестирования или для облегчения вылупления эмбриона из оболочки.

Показания к вспомогательному хетчингу:

- измененные строение блестящей оболочки эмбриона;
- перенос криоконсервированных эмбрионов;
- плохой прогноз успеха (повторные неудачные попытки переноса эмбрионов, эмбрионы низкого качества);
- необходимость биопсии эмбриона для проведения генетического тестирования.

ДОНОРСТВО СПЕРМЫ

Донорами спермы имеют право быть мужчины в возрасте от 18 до 35 лет, физически и психически здоровые, прошедшие медико-генетическое обследование и обследование согласно Приказу № 803н М3 РФ.

Доноры спермы могут быть неанонимные и анонимные. Донорство спермы осуществляется при наличии согласия мужчины-донора после прохождения клинического, лабораторного, медико-генетического обследования.

Донорская сперма может быть использована для искусственной инсеминации, ЭКО или ИКСИ.

Показания для проведения ИИ донорской спермой:

- азооспермия, тяжелая олигозооспермия, и другая выраженная патозооспермия
- нарушения эякуляции у мужа (партнера);
- неэффективность программы ЭКО/ИКСИ с использованием спермы мужа (партнера);
 - наследственные заболевания у мужа (партнера);
 - наличие неизлечимой инфекции, передаваемой половым путем у мужа (партнера);
- отрицательный Rh-фактор и тяжелая Rh-изоиммунизация у жены (партнерши), при наличии положительного Rh-фактора у мужа (партнера);
 - отсутствие полового партнера у женщины

Разрешается применение только замороженной донорской спермы после получения повторных (через шесть месяцев после замораживания) отрицательных результатов обследования донора на определение антител к бледной трепонеме в крови, антител класса М, G к ВИЧ 1, ВИЧ 2, антител к вирусам гепатитов В и С.

ДОНОРСТВО ООЦИТОВ

Донорами ооцитов могут быть женщины в возрасте от 18 до 35 лет, физически и психически здоровые, прошедшие обследование Приказу № 803н М3 РФ. Доноры ооцитов могут быть неанонимными и анонимными.

Для получения ооцитов доноры проходят стимуляцию яичников и пункцию фолликулов. Полученные яйцеклетки оплодотворяют в день пункции спермой мужа (партнера) или донора спермы или замораживают для последующего оплодотворения. Разрешается использование как свежих, так и замороженных донорских ооцитов.

Показания к донорству ооцитов:

- отсутствие ооцитов, обусловленное естественной менопаузой, синдромом недостаточности яичников, состоянием после овариоэктомии, радио- или химиотерапии, генетическими заболеваниями;
- неудачные повторные попытки переноса эмбрионов при недостаточном ответе яичников на стимуляцию, неоднократном получении эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности.

Этапы проведения ЭКО с донорскими ооцитами в «свежем» цикле:

- 1) синхронизация менструальных циклов донора и реципиента (пациентки);
- 2) стимуляция яичников донора
- 3) подготовка эндометрия пациентки препаратами эстрогенов
- 4) пункция яичников донора и получение ооцитов
- 5) оплодотворение ооцитов спермой мужа (партнера) или донора
- 6) культивирование эмбрионов
- 7) перенос эмбриона(ов) пациентке
- 8) поддержка лютеиновой фазы
- 9) диагностика беременности

Этапы проведения ЭКО с размороженными донорскими ооцитами:

- 1) подготовка эндометрия пациентки препаратами эстрогенов
- 2) размораживание ооцитов
- 3) оплодотворение ооцитов спермой мужа (партнера) или донора
- 4) культивирование эмбрионов
- 5) перенос эмбриона(ов) пациентке
- 6) поддержка лютеиновой фазы
- 7) диагностика беременности

Разморозка донорских ооцитов и оплодотворение методом ИКСИ спермой партнера реципиента(пациентки)

- -культивирование эмбрионов
- -подготовка эндометрия реципиента(пациентки) препаратами эстрадиола и прогестерона.
 - -перенос эмбрионов реципиенту

ДОНОРСТВО ЭМБРИОНОВ

Эмбрионы для донорства могут быть получены в результате оплодотворения донорских ооцитов донорской спермой. С целью донорства могут быть использованы эмбрионы, оставшиеся после проведения ЭКО пациентам, при условии их обоюдного письменного согласия.

Разрешается применение не подвергнутых криоконсервации и криоконсервированных донорских эмбрионов.

Показания к донорству эмбрионов:

- отсутствие у партнеров собственных половых клеток;
- высокий риск наследственных заболеваний;

• неоднократное получение эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности (при 3-х и более попытках ЭКО).

При использовании донорских эмбрионов реципиентам должна быть представлена информация о внешних данных доноров, а также результатах медицинского, медико-генетического обследования доноров, их расе и национальности.

СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО

Представляет собой вынашивание и рождение ребенка (в том числе преждевременные роды) по договору, заключаемому между суррогатной матерью (женщиной, вынашивающей плод после переноса донорского эмбриона) и потенциальными родителями, чьи половые клетки использовались для оплодотворения (далее - генетическая мать и генетический отец), либо одинокой женщиной (далее также - генетическая мать), для которых вынашивание и рождение ребенка невозможно по медицинским показаниям.

Показаниями к суррогатному материнству:

- отсутствие матки (врожденное или приобретенное);
- деформация полости или шейки матки при врожденных пороках развития или в результате заболеваний;
- патология эндометрия (синехии, облитерация полости матки, атрофия эндометрия);
- заболевания (состояния), включенные в Перечень противопоказаний;
- неудачные повторные попытки ЭКО (3 и более) при неоднократном получении эмбрионов хорошего качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности;
- привычное невынашивание беременности (3 и более самопроизвольных выкидыша в анамнезе).

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ (ПГТ)

Тестирование на наличие генетических заболеваний у эмбриона до момента его переноса в полость матки. Рекомендуется при высоком риске рождения детей с наследственными заболеваниями и хромосомными нарушениями.

При проведении ПГТ возможна диагностика *моногенных заболеваний* (ПГТ-М), например, муковисцидоз, гемофилия, болезнь Гентингтона, мышечная дистрофия Дюшена и др., а также *хромосомных нарушений* (ПГТ-А), при которых эмбрион не имплантируется, останавливается в развитии или рождается ребенок с генетическим заболеванием (синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Тернера и т.д.).

ПГТ позволяет избежать наследственных заболеваний, связанных с полом, а также определить резус-фактора эмбриона во избежание резус-конфликта.

Для проведения ПГТ-А/ПГТ-М желательно оплодотворять яйцеклетки методом ИКСИ.

Этапы проведения ПГТ

- 1. Биопсия эмбриона с целью получение образца для генетического исследования. Выполняется на 5-6 день развития эмбриона на стадии бластоцисты. Из оболочки эмбриона (трофэктодермы) на анализ берут несколько клеток. Сразу после биопсии эмбрион замораживают до получения результатов анализа.
- 2. Выделение ДНК и определение хромосомного набора эмбриона.
- 3. Перенос генетически здорового размороженного эмбриона в полость матки.

Основные показания к ПГТ:

- Возраст женщины старше 35 лет
- Носительство мутации у одного или обоих супругов
- Наличие хромосомной патологии плода во время предыдущих беременностей
- Неудачные попытки ЭКО
- Привычное невынашивание беременности
- Тяжелый мужской фактор бесплодия

При проведении процедуры биопсии возможно случайное повреждения эмбриона (риск 1%), ошибочная ложноположительная и ложноотрицательная диагностика (риск до 5 %). При этом проведение диагностики снижает, но не исключает полностью риск рождения ребенка с мутацией или хромосомными нарушениями, т.к. не все патологии могут быть диагностированы с помощью ПГТ.

По результатам тестирования и морфологических характеристик эмбрионов все они могут быть непригодны для переноса в полость матки.

Определение пола эмбриона при проведении ПГТ осуществляется исключительно с целью предупреждения наследственных заболеваний.

Наступление беременности после программы ЭКО с ПГТ не исключает необходимости проведения пренатального скрининга в установленные сроки. При наличии показаний проводится инвазивная пренатальная диагностика. Пренатальный скрининг может быть дополнен неинвазивным пренатальным ДНК-скринингом (НИПТ).

ИСКУССТВЕННАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ

Искусственная инсеминация (ИИ) представляет собой введение специальным образом обработанной спермы в шейку матки или полость матки.

Показания для проведения ИИ спермой мужа (партнера):

- незначительное снижение показателей спермограммы;
- эякуляторно-сексуальные расстройства у мужа (партнера)
- сексуальные расстройства у женщины (вагинизм);
- необъяснимое или неуточненное бесплодие;
- шеечный фактор бесплодия.

При ИИ спермой мужа (партнера) допускается использование предварительно подготовленной свежей или криоконсервированной спермы.

При ИИ донорской спермой допускается применение только криоконсервированной спермы.

Ограничениями для проведения ИИ являются:

- непроходимость обеих маточных труб;
- заболевания женщины (состояния), указанные в Перечне противопоказаний, установленном Приказом МЗ РФ № 803н от 31.07.2021.
- неудачные повторные попытки ИИ (более трех).

ИИ может применяться как в естественном цикле, так и с использованием стимуляции яичников препаратами, зарегистрированными в установленном порядке на территории Российской Федерации, в соответствии с инструкцией по применению. Также могут быть использованы препараты, в аннотации которых производитель не указывает бесплодие как показание к применению или указывает беременность как противопоказание к применению, при оформлении дополнительного информированного согласия для применения таких препаратов.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕД ВРТ и ИИ

При подготовке к программе ВРТ для определения относительных и абсолютных противопоказаний пациенты должны пройти обследование, которое включает:

Обследование женщины	Срок
Группа крови, резус-фактор	однократно
Анализ крови клинический	1 месяц
Анализ крови биохимический: креатинин, билирубин, общий белок, АСТ, АЛТ, мочевина, глюкоза	1 месяц
Общий анализ мочи	1 месяц
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1 месяц
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови на 2 - 5 день менструального цикла	6 месяцев
Исследование уровня антимюллерова гормона (АМГ) в крови	6 месяцев

Исследование уровня антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита	3 месяца
человека-1/2 и антигена p24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови	
Определение антител (IgG и IgM) к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови	3 месяца
Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	3 месяца
Определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к	3 месяца
вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови	
Определение иммуноглобулинов класса М и G к вирусу краснухи (Rubella) в крови	при наличии IgM - 1
	месяц; при наличии IgG
	- не ограничен
Мазок из цервикального канала и влагалища	1 месяц
Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек	3 месяца
женских половых органов на Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas aginalis, Chlamydia	
trachomatis, Mycoplasma genitalium – (ПЦР)	
Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (мазка с поверхности	1 год
шейки матки и цервикального канала)	
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	14 дней до старта в протокол
ЭКГ	1 год
Флюорография	1 год
Заключение терапевта об отсутствии противопоказаний к ЭКО и вынашиванию	1 год и по показаниям
беременности	
Заключение онколога об отсутствии противопоказаний к ЭКО и беременности (при	1 год
обнаружении патологии)	
УЗИ молочных желез 7-11 дни цикла	1 год
Маммография (женщинам старше 40 лет)	1 год
Консультация врача-генетика (по показаниям)	1 год
Обследование мужчины	
Спермограмма (ВОЗ 2010)	6 месяцев
Исследование уровня антител классов $M, G (IgM, IgG)$ к вирусу иммунодефицита	3 месяца
человека-1/2 и антигена p24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови	
Определение антител (IgG и IgM) к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови	3 месяца
Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	3 месяца
Определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови	3 месяца
Консультация врача-уролога андролога (при отклонении показателей спермограммы от критериев ВОЗ 2010)	6 месяцев
Консультация врача-генетика (по показаниям)	1 год
× 1	<u> </u>

По назначению врача при выявлении заболеваний органов малого таза, требующих хирургического лечения, выполняется лапароскопия и гистероскопия. В случае наличия гидросальпинкса выполняется маточную труду удаляют.

Выявленные при проведении лапароскопии субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы, по расположению и размерам (более 4 см) способные оказать негативное влияние на течение беременности, удаляют. При обнаружении во время гистероскопии субмукозных миоматозных узлов, полипов эндометрия выполняется гистерорезектоскопия.

При выявлении любых антител или антигенов (гепатит В, гепатит С, ВИЧ, сифилис) обязательно проведение консультации инфекциониста или дерматовенеролога для

дообследования и подтверждения отсутствия противопоказаний для проведения программ ВРТ.

При наличии за последние 3 месяца до ВРТ любого острого воспалительного процесса обязательно проведение повторной консультации терапевта.

При наличии в анамнезе либо установлении в ходе лечения заболевания или состояния, входящего в Перечень противопоказаний, установленный Приказом № 803н, вопрос о возможности использования ВРТ решается на основании заключения врачаспециалиста по профилю заболевания и/или консилиума врачей.

Противопоказаниями к проведению базовой программы ВРТ являются некоторые инфекционные и паразитарные болезни, новообразования, болезни крови и кроветворных органов, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, психические расстройства, болезни нервной системы, болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания, болезни органов пищеварения, болезни мочеполовой системы, беременность, роды, послеродовой период, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, врожденные пороки развития, травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних причин, указанные в Перечне противопоказаний, установленном Приказом № 803н Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г.

Острые воспалительные заболевания любой локализации у женщины являются противопоказанием к использованию ВРТ до их излечения. Вопрос о возможности/невозможности проведения лечения с применением ВРТ, методе ВРТ решается врачом/консилиумом врачей в зависимости от формы, стадии, степени, фазы заболевания индивидуально в конкретной клинической ситуации.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

Во время стимуляции

- аллергические реакции на препараты (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок);
- синдром гиперстимуляции яичников (увеличение размеров яичников, дискомфорт в нижних отделах живота; иногда накопление жидкости в брюшной полости и вокруг легких с затруднением дыхания);
- разрыв фолликулов (апоплексия яичников) и внутрибрюшное кровотечение;
- перекрут яичников;
- тромбоз, тромбоэмболия.

Во время пункции фолликулов яичников:

осложнения, связанные с анестезией, в том числе аллергические реакции на введение препаратов для внутривенной анестезии, вплоть до развития анафилактического шока, развитие постинъекционных гематом и абсцессов;

ранение пункционной иглой соседних органов (мочевого пузыря, кишечника, маточных труб, мочеточников);

ранение крупных магистральных сосудов (маточных, внутренних и наружных подвздошных и т.д.) с развитием гематом и/или внутрибрюшного кровотечения; ранение поверхностных сосудов влагалища, параметрия, развитие гематом влагалища и/или наружного кровотечения); тромбоз, тромбоэмболия.

После пункции фолликулов яичников:

- апоплексия яичников, разрыв лютеиновых кист,
- перекрут яичников,
- внутрибрюшное кровотечение;
- гнойно-септические осложнения (острый эндомиометрит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, формирование гнойных тубовариальных образований: абсцессов, свищей);
- синдром гиперстимуляции яичников;
- тромбоз, тромбоэмболия.

После переноса эмбрионов в полость матки:

- аллергические реакции на вводимый препарат (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок);
- тромбоз, тромбоэмболия;
- острое воспаление или обострение хронического воспаления органов малого таза;
- маточное кровотечение;
- внематочная беременность (эмбрион внедряется и развивается вне полости матки в маточной трубе, полости малого таза, в шейке матки);
- неразвивающаяся беременность или самопроизвольный выкидыш;
- многоплодная беременность;
- сочетание маточной и внематочной беременности.

Некоторые из этих состояний могут потребовать экстренного хирургического вмешательства.