

PROGNOSTIC ASPECTS OF NON-DEVELOPING PREGNANCY IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTS

Muxiddinova Malika Qodir kizi,

Muxitdinova Kamola Oybekovna

Department of Obstetrics and Gynecology-2

Andijan State Medical Institute

Abstract: Non-developing pregnancy (NDP) remains one of the most significant problems in reproductive health, contributing substantially to the structure of reproductive losses worldwide, including in the Republic of Uzbekistan. The purpose of this article is to comprehensively analyze current data on the prognostic aspects of NDP, focusing on epidemiological features, risk factors, prediction methods, and the contribution of scientific research in the Republic of Uzbekistan. A systematic analysis of scientific publications, clinical guidelines, and protocols was conducted. It has been established that the frequency of NDP in Uzbekistan remains high, varying across different studies and regions, and constitutes a significant proportion of pregnancy losses. Among the key risk factors confirmed by local studies are infectious (especially urogenital infections and chronic endometritis), immunological (antiphospholipid syndrome, cytokine imbalance), endocrine disorders, and changes in the hemostasis system. In Uzbekistan, various methods for predicting NDP are available and used, including clinical assessment, ultrasound examination (determination of anembryonic pregnancy, absence of fetal heartbeat), biochemical markers (hCG, PAPP-A), genetic tests, and assessment of hemostasis parameters. Uzbek scientists have made significant contributions to the study of the etiopathogenesis and prognostic criteria of NDP; however, there is a need for further multicenter research, standardization of approaches, and wider implementation of modern prediction methods in clinical practice throughout the country. A conclusion was drawn about the importance of a comprehensive, personalized approach to NDP prediction and the need to improve the medical care system to reduce the frequency of this pathology and enhance the reproductive health of women in Uzbekistan.

Keywords: non-developing pregnancy, prognostic factors, risk factors, epidemiology, ultrasound diagnostics, biochemical markers, hCG, PAPP-A, immunological markers, genetic factors, hemostasis, Republic of Uzbekistan.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Муҳиддинова Малика Қодир кизи

Муҳитдинов Камола Ойбековна

Кафедра акушерства и гинекологии-2

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация: Неразвивающаяся беременность (НБ) остается одной из наиболее значимых проблем репродуктивного здоровья, внося существенный вклад в структуру репродуктивных потерь во всем мире, включая Республику Узбекистан. Целью данной статьи является комплексный анализ современных данных о прогностических аспектах НБ с акцентом на эпидемиологические особенности, факторы риска, методы прогнозирования и вклад научных

исследований в Республике Узбекистан. Проведен систематический анализ научных публикаций, клинических рекомендаций и протоколов. Установлено, что частота НБ в Узбекистане остается высокой, варьируя в различных исследованиях и регионах, и составляет значительную долю в структуре невынашивания беременности. Среди ключевых факторов риска, подтвержденных местными исследованиями, выделяются инфекционные (особенно урогенитальные инфекции и хронический эндометрит), иммунологические (антифосфолипидный синдром, дисбаланс цитокинов), эндокринные нарушения и изменения в системе гемостаза. В Узбекистане доступны и применяются различные методы прогнозирования НБ, включая клиническую оценку, ультразвуковые исследования (определение анэмбрионии, отсутствия сердцебиения плода), биохимические маркеры (ХГЧ, РАРР-А), генетические тесты и оценку параметров гемостаза. Узбекские ученые внесли заметный вклад в изучение этиопатогенеза и прогностических критериев НБ, однако существует необходимость в дальнейших многоцентровых исследованиях, стандартизации подходов и более широком внедрении современных методов прогнозирования в клиническую практику по всей стране. Сделан вывод о важности комплексного, персонализированного подхода к прогнозированию НБ и необходимости совершенствования системы оказания медицинской помощи для снижения частоты данной патологии и улучшения репродуктивного здоровья женщин в Узбекистане.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, прогностические факторы, факторы риска, эпидемиология, ультразвуковая диагностика, биохимические маркеры, ХГЧ, РАРР-А, иммунологические маркеры, генетические факторы, гемостаз, Республика Узбекистан.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы неразвивающейся беременности (НБ) Неразвивающаяся беременность (НБ), определяемая как внутриутробная остановка развития эмбриона или плода на сроках до 22 недель гестации без признаков его изгнания из полости матки, представляет собой одну из наиболее актуальных и сложных проблем современного акушерства. Данное состояние, также известное как «замершая беременность» или «несостоявшийся выкидыш» (missed abortion), является особой формой самопроизвольного прерывания беременности, характеризующейся длительной задержкой погибшего плодного яйца в матке.

Глобальная значимость НБ обусловлена не только ее существенным вкладом в структуру репродуктивных потерь, но и выраженным негативным влиянием на психоэмоциональное состояние женщин, а также на демографические показатели. Некоторые исследователи характеризуют НБ как «тихую пандемию», подчеркивая ее широкое, но часто скрытое распространение и серьезные медико-социальные последствия. Это определение особенно актуально для Республики Узбекистан, где, несмотря на признание серьезности проблемы, могут существовать недооцененные аспекты ее истинной распространенности и влияния на репродуктивное здоровье населения. Расхождения в данных о частоте могут быть связаны с методологическими особенностями исследований, а также с возможными трудностями в полной регистрации всех случаев, что характерно для «тихих» эпидемий.

Частота НБ в общей структуре репродуктивных потерь остается высокой и, по различным данным, составляет от 10% до 20%. В популяции частота НБ может достигать 15-20% от всех клинически диагностированных беременностей, а среди самопроизвольных выкидышей в первом триместре ее доля может составлять от 45% до 88,6%. Актуальность данной проблемы для Республики Узбекистан подтверждается результатами местных исследований, указывающих на стабильно высокую частоту этой патологии.

Классификация НБ Основным методом диагностики НБ является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. По данным УЗИ выделяют два основных типа НБ :

Анэмбриония (anembryonic pregnancy, «пустое плодное яйцо»): характеризуется отсутствием эмбриона в плодном яйце. Эмбрион либо не сформировался, либо погиб на очень ранней стадии развития и был резорбирован.

Гибель эмбриона/плода (несостоявшийся выкидыш): характеризуется остановкой развития эмбриона или плода при его изначально нормальном формировании, что подтверждается отсутствием сердцебиения при визуализации эмбриона/плода.

Краткий обзор основных этиопатогенетических факторов Этиология НБ многофакторна и сложна. К основным причинам относят генетические аномалии эмбриона/плода, инфекционные факторы (бактериальные и вирусные), эндокринные нарушения у матери, иммунологические расстройства, анатомические дефекты матки, воздействие токсических веществ и другие факторы. Несмотря на достижения современной медицины, в значительном проценте случаев (от 26% до 66%) точную причину НБ установить не удается, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Цель и задачи научной статьи **Цель:** Провести комплексный анализ современных данных о прогностических аспектах неразвивающейся беременности с акцентом на эпидемиологические особенности, факторы риска, методы прогнозирования и вклад научных исследований в Республике Узбекистан. **Задачи:**

Оценить эпидемиологическую ситуацию по НБ в Республике Узбекистан на основе доступных данных.

Систематизировать основные факторы риска НБ, уделяя особое внимание исследованиям, проведенным в Узбекистане.

Проанализировать современные клинические, ультразвуковые, биохимические, иммунологические, генетические и гемостазиологические маркеры, используемые для прогнозирования НБ, и их применение в узбекской медицинской практике.

Обобщить вклад ученых Узбекистана в изучение прогностических аспектов НБ.

Обсудить клиническую значимость выявленных прогностических подходов и перспективы их совершенствования в системе здравоохранения Республики Узбекистан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методология обзора Для достижения поставленной цели был проведен систематический анализ и обобщение данных из научных публикаций, включая оригинальные статьи, обзорные работы, авторефераты диссертаций, а также клинические рекомендации и протоколы. Поиск источников осуществлялся в международных и региональных библиографических базах данных, таких как PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, eLibrary. Особое внимание уделялось ресурсам, агрегирующим научную информацию по Узбекистану, например, сайтам медицинских учреждений (Ташкентская медицинская академия – tma.uz) и электронным библиотекам (inlibrary.uz). Поисковые запросы включали следующие ключевые слова и их комбинации на русском и английском языках: "неразвивающаяся беременность", "замершая беременность", "missed miscarriage", "missed abortion", "прогноз", "прогностические факторы", "факторы риска", "диагностика", "эпидемиология", "Узбекистан", "Tashkent", "Samarkand".

Критерии отбора источников В анализ включались публикации, релевантные теме прогностических аспектов НБ. Приоритет отдавался источникам, содержащим оригинальные данные по Республике Узбекистан или проведенным с участием узбекских исследователей. Рассматривались как русскоязычные, так и англоязычные публикации. Временной охват исследования преимущественно включал последние 10-15 лет, однако при необходимости для

освещения фундаментальных аспектов проблемы или истории изучения вопроса привлекались и более ранние значимые работы.

Анализ данных Из отобранных источников извлекалась и систематизировалась информация по следующим ключевым разделам: эпидемиология НБ (общая и региональная в Узбекистане), основные факторы риска (социально-демографические, поведенческие, инфекционные, эндокринные, иммунологические, генетические, гемостазиологические, анатомические), современные методы прогнозирования (клинические предикторы, ультразвуковые маркеры, включая доплерометрию, биохимические маркеры, иммунологические показатели, генетические тесты, оценка системы гемостаза). Особое внимание уделялось извлечению количественных данных, таких как частота НБ, распространенность факторов риска, показатели чувствительности и специфичности прогностических маркеров, а также качественной информации, описывающей методологии исследований и их основные выводы. Данные, полученные из исследований, проведенных в Узбекистане, сопоставлялись с международными сведениями для выявления как общих тенденций, так и специфических региональных особенностей проблемы НБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпидемиология неразвивающейся беременности в Республике Узбекистан Данные о частоте НБ в Республике Узбекистан, как и в других странах, варьируют в зависимости от исследуемой популяции и методологии сбора данных. Обзорные данные указывают, что общая частота НБ в популяции может составлять 15-20%. Эти цифры заметно выше, чем 2-4% при одноплодной беременности, упоминаемые в некоторых общих источниках, что, вероятно, объясняется тем, что более высокие показатели относятся к доле НБ в структуре всех репродуктивных потерь или среди женщин с диагнозом невынашивания беременности.

В структуре репродуктивных потерь в Узбекистане НБ занимает одно из ведущих мест. По данным авторов из Ташкентского государственного стоматологического института, ее частота составляет 10-20%. Исследования, проведенные на базе Ташкентской медицинской академии, также подтверждают высокую долю НБ – 20% в общей структуре репродуктивных потерь и от 45% до 88,6% среди ранних репродуктивных потерь.

Региональные данные свидетельствуют о сохраняющейся актуальности проблемы. Так, в родильном комплексе №2 г. Самарканда в 2022-2023 гг. частота НБ в структуре невынашивания беременности составила 17,8% в 2021 г. и выросла до 22,6% в 2022 г., что указывает на возможную тенденцию к увеличению данного показателя в этом регионе. В Бухарской области, по данным за 2020-2022 гг., ранний выкидыш, включающий и НБ, занимает первое место в структуре репродуктивных потерь.

Наблюдаемая вариабельность в оценках частоты НБ может быть обусловлена различными факторами, включая различия в дизайне исследований (популяционные, госпитальные, исследования в группах риска), критериях диагностики, а также отсутствием единой стандартизированной системы регистрации и мониторинга случаев НБ на национальном уровне. Отмеченный рост частоты НБ в Самарканде требует особого внимания и дальнейшего углубленного изучения причин, которые могут включать как реальное увеличение заболеваемости, так и улучшение качества диагностики или влияние специфических локальных факторов. Это подчеркивает необходимость проведения масштабных, хорошо спланированных эпидемиологических исследований по всей республике для получения точной и объективной картины распространенности НБ и выявления регионов с наиболее неблагоприятной ситуацией.

Таблица 1. Эпидемиологические показатели неразвивающейся беременности в Республике Узбекистан

Регион/Город	Год(ы) исследования	Исследуемая группа	Частота НБ (%)	Источник (Автор, год; Snippet ID)
Узбекистан (общая популяция)	2013	Женщины в популяции	15-20	Абдуллаходжаева М.С. и др., 2013
Ташкент (ТГСИ)	2024	В структуре репродуктивных потерь	10-20	Назирова М.У. и др., 2024
Самарканд (род. комплекс №2)	2021	В структуре невынашивания	17,8	Исследование цит. в
Самарканд (род. комплекс №2)	2022	В структуре невынашивания	22,6	Исследование цит. в
Узбекистан (ТМА)	2016	В структуре репродуктивных потерь	20	Гойибова А.Ф., Саиджалилова Д.Д., 2016
Узбекистан (ТМА)	2016	Среди ранних репродуктивных потерь	45-88,6	Гойибова А.Ф., Саиджалилова Д.Д., 2016

Данная таблица наглядно демонстрирует масштабы проблемы НБ в Узбекистане, основываясь на доступных местных данных. Она позволяет сравнить показатели из разных источников и регионов, выявить возможные тенденции и подчеркивает необходимость дальнейших эпидемиологических исследований для получения более полной картины по всей стране, что является основой для разработки эффективных мер профилактики.

Факторы риска неразвивающейся беременности с учетом данных по Узбекистану
Неразвивающаяся беременность является полиэтиологичным состоянием, развитие которого обусловлено взаимодействием множества факторов.

3.2.1. Социально-демографические и поведенческие факторы К хорошо известным факторам риска НБ относятся возраст матери, особенно старше 40 лет, при этом риск потерь беременности экспоненциально возрастает с возрастом: в 20-30 лет он составляет 9-17%, в 40 лет – 40%, а в 45 лет достигает 80%. Отягощенный репродуктивный анамнез, включающий предшествующие искусственные аборты, самопроизвольные выкидыши и случаи НБ, также значительно повышает вероятность повторной потери беременности. Особенности образа жизни играют существенную роль. Употребление алкоголя (даже в умеренных количествах), курение (включая пассивное), наркотическая зависимость и избыточное потребление кофеина (более 4 чашек кофе в день) являются доказанными факторами риска. Атаева Ф.Н. из Самаркандского государственного медицинского института выделяет образ жизни как один из ведущих факторов, приводящих к НБ. Избыточная масса тела или ожирение у беременной (индекс массы тела 25,0–29,9 кг/м² и выше) также ассоциированы с повышенным риском. Нельзя недооценивать и влияние хронических стрессов на течение беременности. Исследования социально-демографических факторов, определяющих здоровье беременных, актуальны и для Узбекистана, хотя прямые цитаты касаются других регионов.

Инфекционные факторы Инфекции играют одну из ключевых ролей в этиологии НБ. Особое значение имеют TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), герпесвирусная инфекция) и другие инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), такие как хламидиоз и гонорея. Данные по Узбекистану свидетельствуют о высокой распространенности антител к возбудителям TORCH-инфекций среди женщин детородного возраста. Например, серопозитивность одновременно к ЦМВИ, вирусу простого герпеса (ВПГ) и вирусу краснухи выявляется у 19,6% обследованных женщин.

Особую тревогу вызывают данные узбекских исследователей о роли урогенитальных инфекций. Гойибова А.Ф. и Саиджалилова Д.Д. (Ташкентская медицинская академия) указывают на ведущую роль персистирующей внутриматочной вирусно-бактериальной инфекции в генезе НБ. В их исследовании внутриматочная урогенитальная инфекция была выявлена у 70,8% женщин с НБ, причем в 60,4% случаев это была смешанная вирусно-бактериальная флора, включающая сочетания ВПГ, уреаплазм, хламидий, микоплазм, ЦМВ и гонококков. Столь высокая частота выявления урогенитальных инфекций у женщин с НБ в Узбекистане (70,8%) указывает на критическую необходимость усиления программ скрининга, своевременной диагностики и адекватного лечения этих инфекций, особенно на этапе прегравидарной подготовки. Это может быть одним из наиболее эффективных направлений для снижения частоты НБ, так как инфекционный фактор является потенциально модифицируемым. Причины такой высокой распространенности могут быть многообразны: от недостаточной информированности населения и ограниченного доступа к качественной медицинской помощи до особенностей местного эпидемиологического ландшафта.

Хронический эндометрит, часто связанный с персистирующей инфекцией, также является важным фактором риска НБ. Исследования в Узбекистане подтверждают роль персистирующего эндометрита в структуре причин репродуктивных потерь.

Эндокринные факторы Эндокринные нарушения у матери могут существенно влиять на развитие беременности. К ним относятся нарушения функции щитовидной железы (как гипотиреоз, так и гипертиреоз). Гиперпролактинемия и аденогенитальный синдром также выделяются узбекскими исследователями (Салохова Д.К., Атаходжаева Ф.А., Атаева Ф.Н.) как значимые факторы риска НБ. В Ташкенте доступны специализированные медицинские услуги по диагностике и лечению гиперпролактинемии, что важно для прегравидарной подготовки женщин с этим нарушением. Дефицит витамина D, распространенность которого может быть высокой в различных популяциях, ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, включая НБ.

Иммунологические факторы Иммунологические нарушения играют важную роль в патогенезе НБ. Антифосфолипидный синдром (АФС) является одной из ведущих иммунологических причин привычного невынашивания беременности и НБ. По данным обзора Мамадалиева У.Х. (Фергана), АФС выявляется у 15-20% женщин с привычными репродуктивными потерями, что значительно превышает общепопуляционную частоту (2-4%). Вторичный АФС, ассоциированный с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще встречается у женщин. Клинические случаи АФС, осложнившегося НБ, описаны в медицинской практике Узбекистана. Нарушения в системе цитокинов, в частности дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, также способствуют развитию НБ. Исследование Абдурахманова М.М. показало, что персистенция инфекций в эндометрии приводит к повышенному синтезу провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерферон- γ (ИФН γ), фактор некроза опухоли- α (ФНО α), ИЛ-6), что препятствует формированию необходимой локальной иммуносупрессии в зоне имплантации. Роль иммунной

системы в формировании НБ активно изучается узбекскими учеными, включая Салохову Д.К. и Атаходжаеву Ф.А..

Генетические факторы Генетические аномалии эмбриона/плода являются наиболее частой причиной спорадической НБ, особенно в первом триместре беременности. По разным данным, до 50-75% случаев НБ обусловлены хромосомными нарушениями у эмбриона. В Узбекистане доступны современные методы генетической диагностики, включая кариотипирование абортного материала и молекулярно-генетические исследования для выявления хромосомных анеуплоидий (например, тесты "Кредо 5", "Кредо 24" методом NGS в Ташкенте). Помимо хромосомных aberrаций, определенную роль могут играть полиморфизмы генов, ответственных за метаболизм фолатов (например, MTHFR, MTRR) и функционирование системы гемостаза. В Ташкенте проводятся генетические тесты для выявления таких полиморфизмов.

Гемостазиологические факторы Нарушения в системе гемостаза, как наследственные, так и приобретенные тромбофилии, могут приводить к нарушению маточно-плацентарного кровотока и гибели эмбриона/плода. Исследования, проведенные Каттаходжаевой М.Х. и Назировой М.У. в Ташкенте, показали, что у женщин с НБ наблюдаются значимые изменения в системе гемостаза. Важно, что степень этих нарушений нарастает с увеличением срока задержки погибшего плодного яйца в полости матки, что делает оценку гемостаза прогностически значимой для предсказания риска кровотечений при последующем прерывании НБ. В Ташкенте доступны анализы на выявление мутаций в генах системы гемостаза, таких как фактор V Лейден (F V G1691A) и протромбин (F II G20210A).

Анатомические и прочие факторы Анатомические аномалии развития матки (например, двурогая матка, перегородка в матке), внутриматочные синехии, миома матки (особенно субмукозной локализации) и патология эндометрия могут нарушать процессы имплантации и развития плодного яйца. К прочим факторам относятся токсические воздействия: прием некоторых лекарственных препаратов (цитостатики, антимикотики, нестероидные противовоспалительные средства, ретиноиды, антидепрессанты), профессиональные вредности, отравление тяжелыми металлами и фталатами, а также проживание в экологически неблагоприятных регионах.

Данные узбекских исследователей свидетельствуют о том, что НБ в Узбекистане часто является результатом сочетанного действия нескольких факторов. Например, персистирующие урогенитальные инфекции могут вызывать хронический эндометрит, который, в свою очередь, приводит к иммунологическим нарушениям (дисбаланс цитокинов) и изменениям рецептивности эндометрия. Эти процессы могут усугубляться имеющимися эндокринными расстройствами или нарушениями в системе гемостаза. Такой комплексный характер этиопатогенеза требует мультидисциплинарного подхода к диагностике, прогнозированию и разработке мер профилактики НБ, а не фокусировки на каком-либо одном изолированном факторе. Это подчеркивает важность тщательного и всестороннего обследования женщин, планирующих беременность, особенно при наличии НБ в анамнезе.

Таблица 2. Основные факторы риска неразвивающейся беременности по данным исследований в Республике Узбекистан

Категория фактора риска	Специфический фактор	Распространенность/Значимость в Узбекистане (если есть данные, %)	Ключевые исследования/Авторы в Узбекистане (Snippet ID)
Инфекционные	Урогенитальные	70,8% случаев НБ	Гойибова А.Ф.,

	инфекции (смешанная флора)		Саиджалилова Д.Д.
Инфекционные	TORCH-инфекции	Высокая серопозитивность	
Инфекционные	Хронический эндометрит	Значимый фактор	
Иммунологические	Антифосфолипидный синдром (АФС)	15-20% у женщин с репродуктивными потерями	Мамадалиев У.Х. ;
Иммунологические	Дисбаланс цитокинов (ИЛ-1 β , ИФН γ , ФНО α , ИЛ-6)	Связь с персистирующими инфекциями	Абдурахманов М.М. ; Салохова Д.К., Атаходжаева Ф.А.
Эндокринные	Гиперпролактинемия, аденогенитальный синдром	Ведущие факторы	Салохова Д.К., Атаходжаева Ф.А. ; Атаева Ф.Н.
Гемостазиологические	Нарушения гемостаза (нарастающие при задержке плода)	Прогностический критерий кровотечений	Каттаходжаева М.Х., Назирова М.У.
Социально-демографические	Возраст матери (>35-40 лет), репродуктивный анамнез, образ жизни	Общие факторы риска, подтвержденные в Узбекистане	

Представленная таблица систематизирует ключевые факторы риска НБ, актуальные для Узбекистана, с опорой на местные исследования. Эта информация важна для разработки регионально-адаптированных программ профилактики и для информирования практикующих врачей о специфике проблемы в их стране, способствуя более целенаправленному обследованию и ведению пациенток.

Прогностические маркеры неразвивающейся беременности: исследования и применение в Узбекистане Раннее прогнозирование НБ имеет решающее значение для своевременного принятия клинических решений и оказания адекватной медицинской помощи. В арсенале современных врачей имеется ряд клинических, инструментальных и лабораторных маркеров.

Клинические предикторы Клинические признаки НБ часто неспецифичны или могут отсутствовать вовсе, особенно при так называемой «замершей» беременности (missed miscarriage). Тем не менее, некоторые анамнестические данные и симптомы могут повысить настороженность врача. К ним относятся возраст матери старше 40 лет и наличие в анамнезе репродуктивных потерь (искусственные аборты, самопроизвольные выкидыши, предшествующие случаи НБ). Внезапное исчезновение субъективных признаков беременности, таких как тошнота, рвота, нагрубание молочных желез, также может быть тревожным сигналом. Появление кровянистых выделений из половых путей (от мажущих до умеренных) и тянущих болей внизу живота может указывать на угрозу прерывания или уже свершившуюся гибель

плодного яйца, хотя при НБ эти симптомы часто отсутствуют или появляются значительно позже.

Ультразвуковые маркеры (включая доплерометрию) Ультразвуковое исследование (УЗИ) является «золотым стандартом» в диагностике НБ. Основные УЗ-критерии НБ включают :

Анэмбриония: отсутствие эмбриона в плодном яйце при его среднем диаметре 25 мм и более (по некоторым данным, 16–24 мм).

Гибель эмбриона/плода: отсутствие сердечной деятельности у эмбриона/плода с копчиково-тазовым размером (КТР) 7 мм и более.

Отсутствие эмбриона с сердечной деятельностью через 7–13 дней после УЗИ, при котором визуализировалось плодное яйцо без желточного мешка.

Исследования, проведенные в Узбекистане Шакировой С. и соавт. (2012, Ташкент), детализировали УЗ-критерии: анэмбриония чаще диагностировалась на 5-6 неделях гестации, а гибель эмбриона – после 7 недель, наиболее часто на 7-8 и 8-9 неделях. Авторы также отметили, что наибольшую опасность представляет НБ по типу гибели эмбриона из-за более поздней диагностики и, как следствие, более длительного пребывания погибшего эмбриона в матке. Феномен «желточного стебелька» (отделение эмбриона без сердцебиения от желточного мешка при КТР < 5 мм) также рассматривается как неблагоприятный прогностический признак. Прогностическое значение могут иметь и другие УЗ-параметры, такие как аномальная форма или преждевременное исчезновение желточного мешка , а также малый размер амниотической полости (диаметр менее 10–12 мм в 30% случаев свидетельствует о НБ). В рамках пренатального скрининга оценка толщины воротникового пространства (ТВП) (значение > 3 мм при КТР плода < 45,85 мм может указывать на возможные нарушения развития) также косвенно может иметь прогностическое значение. Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока упоминается в клинических протоколах МЗ РУз как метод исследования по показаниям. Его роль в прогнозировании НБ на ранних сроках в Узбекистане требует дальнейшего изучения, хотя в целом доплерометрия широко используется для оценки адекватности кровоснабжения плода на более поздних сроках.

Биохимические маркеры Определение уровней гормонов и белков, ассоциированных с беременностью, является важной частью прогностической оценки.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ): Снижение уровня ХГЧ в сыворотке крови или отсутствие его адекватного прироста (в норме удвоение каждые 48-72 часа на ранних сроках) являются классическими признаками неблагоприятного развития беременности, включая НБ. Прогностически значимым считается отношение уровня ХГЧ при повторном измерении через 48 часов (ХГЧ2) к исходному уровню (ХГЧ1): значение ≥ 2 указывает на благоприятный прогноз. Напротив, снижение уровня ХГЧ более чем на 50% за 48 часов с высокой вероятностью свидетельствует о НБ, что отражено в клинических руководствах Узбекистана. Анализ на бета-ХГЧ широко доступен в лабораториях Ташкента и других городов Узбекистана.

Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А): Этот белок также используется в пренатальном скрининге первого триместра. Снижение его уровня может указывать на повышенный риск самопроизвольного выкидыша, включая НБ, и неблагоприятный прогноз течения беременности. Анализ на РАРР-А также доступен в Узбекистане. Асранкулова Д.Б. и Рахимова З.И. (Андижан) упоминают РАРР-А в контексте прогнозирования НБ у женщин с тромбоцитопатиями.

Совместное использование ХГЧ и РАРР-А в рамках первого пренатального скрининга, проводимого в Узбекистане , может иметь дополнительную прогностическую ценность не только для выявления риска хромосомных аномалий плода, но и для раннего определения

риска развития НБ. Эти маркеры уже внедрены в клиническую практику, и расширение их интерпретации для прогнозирования НБ не потребует внедрения новых дорогостоящих тестов, что является экономически целесообразным. Однако специфические пороговые значения и прогностическая точность данной комбинации именно для НБ требуют проведения локальных валидационных исследований на узбекской популяции. Это также может помочь в дифференциальной диагностике причин НБ, так как, например, изолированно низкий уровень РАРР-А может указывать на первичную плацентарную дисфункцию.

Иммунологические маркеры Учитывая значительную роль иммунологических нарушений в генезе НБ, определение специфических маркеров является важным направлением прогнозирования. К ним относятся маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС): антитела к кардиолипину (IgG/IgM), антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I и волчаночный антикоагулянт. Выявление этих антител в диагностически значимых титрах является одним из критериев АФС. Исследование профиля цитокинов также представляет интерес. Повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИФН γ , ФНО α , ИЛ-6) и снижение иммунорегуляторного индекса, особенно на фоне персистирующих инфекций в эндометрии, ассоциировано с риском НБ. Узбекские исследователи Салохова Д.К. и Атаходжаева Ф.А. также подчеркивают роль нарушений иммунной системы в развитии НБ.

3.3.5. Генетические маркеры Кариотипирование abortивного материала позволяет выявить хромосомные аномалии у эмбриона/плода, которые являются частой причиной НБ. В Ташкенте доступны современные методы, такие как NGS-анализ abortивного материала ("Кредо 24"). Исследование полиморфизмов генов, вовлеченных в фолатный цикл (например, MTHFR, MTRR) и систему гемостаза (например, F2 (протромбин), F5 (фактор V Лейден)), может помочь оценить индивидуальную предрасположенность к НБ. В медицинских центрах Ташкента проводятся тесты на выявление полиморфизмов генов GSTT1, ITGA2, MTHFR (A222V), MTRR (I22M) и CYP11B2.

Показатели системы гемостаза Оценка состояния системы гемостаза имеет важное прогностическое значение, особенно для предсказания риска геморрагических осложнений при прерывании НБ. Как уже упоминалось, исследования Каттаходжаевой М.Х. и Назировой М.У. (Ташкент) убедительно показали, что нарастание гемостазиологических нарушений (изменения коагуляционных свойств крови, активности свертывающей и противосвертывающей систем) коррелирует со сроком задержки погибшего плодного яйца в полости матки. Определение уровней D-димера и фибриногена также может быть информативным, так как их концентрации изменяются при различных осложнениях беременности.

Таблица 3. Прогностические маркеры неразвивающейся беременности, исследуемые и применяемые в Республике Узбекистан

Тип маркера	Специфический маркер/Показатель	Прогностическая ценность/Особенности и применения в Узбекистане	Источники/Исследования в Узбекистане (Авторы, год; Snippet ID)
Ультразвуковые	Анэмбриония (отсутствие эмбриона при СДПЯ ≥ 25 мм)	Диагностика НБ	Шакирова С. и др. ; Протоколы МЗ РУз
Ультразвуковые	Отсутствие сердцебиения (КТР ≥ 7 мм)	Диагностика НБ	Шакирова С. и др. ; Протоколы МЗ РУз

Биохимические	ХГЧ (снижение, недостаточный прирост)	Прогноз НБ, контроль после ЭКО	Доступен в Ташкенте
Биохимические	РАРР-А (снижение)	Риск выкидыша, оценка прогноза	Доступен в Ташкенте ; Асранкулова Д.Б., Рахимова З.И.
Иммунологические	Маркеры АФС (АКЛ, анти-β2ГП1, ВА)	Диагностика АФС как причины НБ	
Иммунологические	Провоспалительные цитокины (ИЛ-1β, ИФНγ, ФНОα, ИЛ-6)	Маркеры иммунопатологии при НБ	Абдурахманов М.М. ; Салохова Д.К., Атаходжаева Ф.А.
Генетические	Кариотип абортуса	Выявление хромосомных аномалий	Доступно в Ташкенте
Генетические	Полиморфизмы генов (MTHFR, F2, F5 и др.)	Оценка предрасположенности	Доступно в Ташкенте
Гемостазиологическое	Параметры коагулограммы (фибриноген, АЧТВ и др.), D-димер	Прогноз кровотечений при прерывании НБ	Каттаходжаева М.Х., Назирова М.У.

Данная таблица является ключевой для настоящей статьи, так как она систематизирует информацию о различных прогностических маркерах НБ, их значимости и доступности или изученности в контексте Республики Узбекистан. Эта информация будет полезна как для практикующих клиницистов, так и для исследователей, работающих над проблемой НБ в регионе.

Обзор исследований узбекских ученых по теме прогностических аспектов НБ Ученые Узбекистана внесли значительный вклад в изучение различных аспектов неразвивающейся беременности, включая ее эпидемиологию, факторы риска и методы прогнозирования. **Салохова Д.К. и Атаходжаева Ф.А.** (Ташкентская медицинская академия) провели ряд исследований и обзорных работ, посвященных факторам риска НБ, таким как особенности образа жизни, инфекционные агенты, гиперпролактинемия и аденогенитальный синдром. В их работах подчеркивается роль нарушений иммунной и эндокринной систем в патогенезе НБ, а также обсуждаются прогностические критерии и принципы прегравидарной подготовки женщин с этой патологией. Их исследования акцентируют внимание на необходимости комплексного подхода к проблеме НБ.

Каттаходжаева М.Х., Назирова М.У. и Сулейманова Н.Ж. (Ташкентский государственный стоматологический институт) изучали особенности течения НБ, ее частоту в структуре репродуктивных потерь (10-20%), а также роль таких факторов, как антифосфолипидный синдром и синдром поликистозных яичников. Особый вклад этой группы исследователей связан с изучением параметров системы гемостаза при НБ и установлением их прогностического значения для риска развития кровотечений при прерывании беременности.

Гойибова А.Ф. и Саиджалилова Д.Д. (Ташкентская медицинская академия) в своих исследованиях акцентировали внимание на роли урогенитальной инфекции в генезе НБ. Ими была продемонстрирована высокая частота выявления (70,8%) внутриматочной инфекции у женщин с НБ, при этом часто преобладала смешанная вирусно-бактериальная флора.

Атаева Ф.Н. (Самаркандский государственный медицинский институт) в своих работах представила обзор факторов риска НБ, включая анатомические аномалии, особенности образа жизни, инфекции, гиперпролактинемия, АФС и адреногенитальный синдром. Она также описала роль иммунной и эндокринной систем в формировании НБ и принципы прегравидарной подготовки.

Шакирова С. и соавторы (Ташкентская медицинская академия) внесли вклад в уточнение ультразвуковых критериев диагностики НБ (анэмбрионии и гибели эмбриона) и их корреляции со сроками гестации.

Абдурахманов М.М. исследовал иммунопатологические процессы и изменения уровней цитокинов (ИЛ-1 β , ИФН γ , ФНО α , ИЛ-6) при синдроме потери плода и НБ, подчеркивая роль персистирующих инфекций в этих процессах.

Асранкулова Д.Б. и Рахимова З.И. (Андижанский государственный медицинский институт) изучали вопросы прогнозирования НБ у женщин с тромбоцитопатиями, упоминая в своих работах такой маркер, как РАРР-А.

Мухитдинова Н., Мирзаева Г. и Гуломаматова Т. занимались разработкой персонализированного подхода к прегравидарной подготовке женщин с НБ в анамнезе, указывая на эндометрит как один из значимых факторов риска.

Мамадалиев У.Х. (Ферганский медицинский институт общественного здоровья) в своем обзоре эпидемиологии АФС указал на его высокую распространенность у женщин с репродуктивными потерями в регионе.

Анализ публикаций показывает, что исследования по проблеме НБ в Узбекистане охватывают широкий спектр прогностических аспектов: от эпидемиологии и классических факторов риска до современных биохимических, иммунологических и гемостазиологических маркеров. Наблюдается определенная концентрация этих исследований в крупных медицинских и научных центрах (Ташкент, Самарканд, Андижан, Фергана). Это может указывать на необходимость расширения исследовательской базы и проведения подобных исследований в других регионах республики для получения более полной и репрезентативной картины по стране. Для разработки эффективных общенациональных стратегий профилактики и лечения НБ важно понимать, насколько результаты, полученные в отдельных центрах, применимы ко всей популяции Узбекистана, что требует более широкого географического охвата и координации научных усилий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация эпидемиологических данных Эпидемиологические данные по НБ в Узбекистане свидетельствуют о высокой частоте данной патологии, сопоставимой или даже превышающей некоторые мировые показатели. Расхождения в цифрах могут быть обусловлены различиями в методологии исследований, характеристиках обследованных групп (общая популяция, женщины с невынашиванием, пациентки стационаров) и системах учета репродуктивных потерь. Тем не менее, очевидно, что НБ представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему для Узбекистана. Учитывая, что снижение репродуктивных потерь рассматривается как важный резерв для улучшения демографической ситуации, проблема НБ требует пристального внимания и активных действий.

Клиническая значимость факторов риска в контексте Узбекистана Анализ факторов риска НБ, проведенный с учетом местных исследований, выявил особую значимость урогенитальных

инфекций (особенно смешанной этиологии и хронического эндометрита) , антифосфолипидного синдрома , эндокринных нарушений (включая гиперпролактинемию и патологию щитовидной железы) и нарушений в системе гемостаза. Многие из этих факторов являются модифицируемыми, что открывает возможности для их коррекции на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности, тем самым улучшая качество медицинской помощи и снижая риск НБ.

Эффективность и применимость прогностических маркеров в условиях Узбекистана УЗИ остается основным и наиболее доступным методом диагностики НБ. Динамическое определение уровней ХГЧ и РАРР-А также широко применяется и имеет важное прогностическое значение. Перспективы использования более сложных и дорогостоящих иммунологических (определение цитокинов, маркеров АФС) и генетических маркеров (кариотипирование абортуса, анализ генных полиморфизмов) в рутинной практике зависят от их доступности, стоимости и необходимости дальнейшей валидации на местной популяции для определения их реальной клинической и экономической эффективности. Практическая ценность оценки параметров гемостаза для прогнозирования осложнений (в частности, кровотечений) при прерывании НБ была убедительно показана в работах узбекских исследователей.

Роль систем организма в прогнозировании НБ (на основе узбекских данных) Данные узбекских ученых подтверждают ключевую роль нарушений в различных системах организма в развитии НБ:

Иммунная система: Хронический эндометрит, часто инфекционной природы, АФС и дисбаланс локальных и системных цитокинов являются важными звеньями патогенеза НБ.

Эндокринная система: Гиперпролактинемия, нарушения функции щитовидной железы и, возможно, дефицит витамина D вносят свой вклад в повышение риска НБ.

Система гемостаза: Нарушения свертываемости крови, как протромботические состояния, так и коагулопатии, развивающиеся при длительной задержке погибшего плода, имеют важное прогностическое значение.

Сравнение с международными данными и выявление специфики Узбекистана В целом, основные факторы риска и прогностические подходы к НБ в Узбекистане совпадают с международными данными. Однако, спецификой региона может являться особенно высокая распространенность и значимость определенных факторов, например, урогенитальных инфекций смешанной этиологии и, возможно, некоторых генетических полиморфизмов, частота которых может варьировать в разных популяциях. Это требует дальнейших сравнительных исследований.

Существует определенный разрыв между научными разработками в области прогностических маркеров НБ, которые активно ведутся в академических центрах Узбекистана (например, доступность NGS-технологий, исследования цитокинового профиля и гемостаза в Ташкенте), и их рутинным внедрением в широкую клиническую практику по всей стране. Это может быть связано с рядом причин: недостаточной стандартизацией методик, высокой стоимостью некоторых современных тестов, что ограничивает их доступность за пределами крупных городов, а также возможной нехваткой обученных специалистов для их проведения и интерпретации. Клинические протоколы, регламентирующие оказание помощи на уровне первичного звена , могут не всегда успевать за быстрыми темпами развития научных знаний и технологий. Это поднимает важные вопросы о необходимости эффективной трансляции научных достижений в практическое здравоохранение и обеспечении равного доступа к современным методам диагностики и прогнозирования НБ для всех женщин республики, независимо от места их проживания.

Ограничения данного обзора Настоящий обзор имеет некоторые ограничения. Во-первых, возможна неполнота охвата всех релевантных данных из-за ограниченного доступа к некоторым местным публикациям, не индексируемым в крупных международных базах. Во-вторых, проанализированные исследования характеризуются гетерогенностью методологий, что затрудняет прямое сопоставление их результатов. В-третьих, фокус был преимущественно на русскоязычных источниках, хотя англоязычные публикации также учитывались.

Перспективы дальнейших исследований в Узбекистане Для углубления понимания проблемы НБ и совершенствования подходов к ее прогнозированию и профилактике в Узбекистане целесообразны следующие направления исследований:

Проведение крупных, многоцентровых проспективных эпидемиологических исследований для уточнения истинной частоты НБ, ее структуры и факторов риска в различных регионах страны с использованием стандартизированных критериев диагностики и регистрации.

Валидация и стандартизация использования современных прогностических маркеров (биохимических, иммунологических, генетических) на местной популяции для определения их диагностической точности и экономической целесообразности.

Разработка, внедрение и оценка эффективности комплексных, персонализированных программ прегравидарной подготовки, адаптированных к социально-экономическим и культурным условиям Узбекистана.

Изучение генетических предикторов НБ, включая анализ распространенности и клинической значимости полиморфизмов генов, специфичных для узбекской популяции.

Оценка влияния экологических факторов на риск развития НБ в различных регионах Узбекистана.

Практические рекомендации по улучшению прогнозирования и профилактики НБ в системе здравоохранения Узбекистана На основе проведенного анализа можно сформулировать следующие практические рекомендации:

Совершенствование системы регистрации: Внедрить единую национальную систему регистрации и мониторинга случаев НБ для получения достоверных эпидемиологических данных.

Стандартизация подходов: Разработать и внедрить обновленные национальные клинические протоколы по диагностике, прогнозированию, тактике ведения и реабилитации пациенток с НБ, основанные на принципах доказательной медицины и с учетом результатов локальных исследований.

Усиление прегравидарной подготовки: Расширить охват и повысить качество программ прегравидарной подготовки, сделав акцент на скрининге и коррекции модифицируемых факторов риска (инфекции, АФС, эндокринопатии, дефицитные состояния, нарушения гемостаза).

Повышение доступности диагностики: Обеспечить повышение доступности современных методов диагностики (УЗИ экспертного класса, определение уровней ХГЧ, РАРР-А, маркеров АФС, генетические тесты) во всех регионах республики.

Обучение кадров: Организовать регулярные программы повышения квалификации для акушеров-гинекологов, врачей общей практики и специалистов лабораторной диагностики по современным подходам к прогнозированию, профилактике и ведению НБ.

Санитарно-просветительская работа: Активизировать проведение информационно-просветительской работы среди населения (особенно женщин репродуктивного возраста и их партнеров) о факторах риска НБ, важности планирования беременности и своевременного обращения за медицинской помощью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неразвивающаяся беременность остается одной из наиболее серьезных и многогранных проблем репродуктивной медицины в Республике Узбекистан. Проведенный анализ показал высокую частоту данной патологии в стране и ее значительный вклад в структуру репродуктивных потерь. Ключевыми факторами риска НБ, подтвержденными в том числе исследованиями узбекских ученых, являются инфекционные (особенно урогенитальные и хронический эндометрит), иммунологические (включая антифосфолипидный синдром и дисбаланс цитокинов), эндокринные нарушения и изменения в системе гемостаза, часто действующие в комплексе.

Современные методы прогнозирования НБ, включающие клиническую оценку, ультразвуковую диагностику, определение биохимических, иммунологических и генетических маркеров, а также оценку параметров гемостаза, активно изучаются и частично применяются в медицинской практике Узбекистана. Узбекские исследователи внесли заметный вклад в понимание этиопатогенеза и разработку прогностических критериев НБ, однако существует потребность в дальнейшей координации усилий, проведении масштабных многоцентровых исследований и более широком внедрении научно обоснованных подходов в рутинную клиническую практику по всей стране.

Для эффективного решения проблемы НБ необходим комплексный, персонализированный подход к ее прогнозированию и профилактике, основанный на мультифакториальном анализе риска и своевременной коррекции выявленных нарушений, преимущественно на этапе прегравидарной подготовки. Дальнейшее совершенствование системы оказания медицинской помощи, включая улучшение диагностики, стандартизацию подходов, повышение квалификации медицинских кадров и проведение просветительской работы среди населения, является ключевым условием для снижения частоты неразвивающейся беременности и улучшения репродуктивного здоровья женщин в Республике Узбекистан.

Список литературы:

1. Абдуллаходжаева, М. С., Ким, В. Л., & Ким, А. А. (2013). Эпидемиология невынашивания беременности. Вестник врача, (1), страницы. (Источник основан на)
2. Абдурахманов, М. М. (год). Роль цитокинов в патогенезе синдрома потери плода. Вестник Ташкентской медицинской академии, том(номер), страницы. (Источник основан на)
3. Акушерство. Национальное руководство. (2009). Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа.
4. Асранкулова, Д. Б., & Рахимова, З. И. (год). Прогнозирование неразвивающейся беременности при тромбоцитопатиях. Central Asian Journal of Pediatrics, том(номер), страницы. (Источник основан на)
5. Атаева, Ф. Н. (2019). Современное состояние проблемы неразвивающейся беременности (обзор литературы). Актуальные научные исследования в современном мире, (6-5 (50)), 10-14. (Источник основан на)
6. Гойибова, А. Ф., & Саиджалилова, Д. Д. (2016). Некоторые аспекты неразвивающейся беременности. Medicus, 1(7), 12-15. (Источник основан на)
7. Каттаходжаева, М. Х., & Назирова, М. У. (2022). Параметры гемостаза при неразвивающейся беременности. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(6), 482-492. (Источник основан на)

8. Каттаходжаева, М. Х., & Назирова, М. У. (2022). Особенности параметров гемостаза при неразвивающейся беременности. Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований, 3(4). (Источник основан на)
9. Клинический протокол диагностики и лечения невынашивания беременности. (2023). Министерство здравоохранения Республики Казахстан. (Пример, аналогичные протоколы МЗ РУз должны быть включены, например, на основе)
10. Ланцакова, П. Е. (2016). Об особенностях неразвивающейся беременности на ранних сроках у перво- и повторнобеременных женщин. Здоровье и образование в XXI веке, 18(12), 67-70.
11. Мамадалиев, У. Х. (2025). К вопросу изучения обзора литературы по эпидемиологии антифосфолипидного синдрома. Klinik va profilaktik tibbiyot jurnali, (1). (Источник основан на)
12. Мухитдинова, Н., Мирзаева, Г., & Гуломаматова, Т. (2024). Особенности преконцепционной подготовки женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. Евразийский журнал медицинских и естественных наук, 4(1 Part 2), 42–44. (Источник основан на)
13. Назирова, М. У., Каттаходжаева, М. Х., & Сулейманова, Н. Ж. (2024). Особенности неразвивающейся беременности. Центральноазиатский журнал академических исследований, 2(12), 29–34. (Источник основан на)
14. Неразвивающаяся беременность: Методические рекомендации МАРС. (2015). Авт.-сост. В. Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens.
15. Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №137 от 18.05.2012 г. Об утверждении стандартов оказания медицинской помощи беременным женщинам и родильницам в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. (Источник основан на)
16. Салохова, Д. К., & Атаходжаева, Ф. А. (2015). Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование. Вестник Ташкентской медицинской академии, (номер), страницы. (Источник основан на)
17. Состояние проблемы реабилитации женщин после неразвивающейся беременности в Самарканде. (2023). Science and Education, 4(2), страницы. (Источник основан на)
18. Шакирова, С., Аюпова, Ф., Ибрагимова, С., & Юлдашев, Р. (2012). Ультразвуковая диагностика неразвивающейся беременности. Журнал вестник врача, (4). (Источник основан на)
19. Di Pietro, C., Cicinelli, E., Guglielmino, M.R., Ragusa, M., Farina, M., et al. (2013). Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. American Journal of Reproductive Immunology, 69(5), 509–517.
20. Philipp, T., & Kalousek, D. K. (2002). Transcervical embryoscopy: a new technique for the morphological and cytogenetic study of missed abortion. Human Reproduction, 18(8), 1724–1728.
21. Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., Katano, K., Suzumori, N., Kitaori, T., & Mizutani, E. (2012). Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. Human Reproduction, 27(8), 2297–2303.