

doi: 10.17116/rosakush201515142-46

Лимфоцитотерапия как метод лечения пациенток с репродуктивными потерями при невынашивании беременности

К.м.н. Б.Г. ГИНЗБУРГ

ГБУЗ «Калужская областная клиническая больница» (гл. врач — С.В. Киричук), Калуга, Россия

Lymphocytotherapy as a treatment in patients with reproductive losses in miscarriage

B.G. GINZBURG, Cand. Med. Sci.

Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia

Цель работы — оценить эффективность лимфоцитотерапии в лечении пациенток с невынашиванием беременности. **Материал и методы.** Лимфоцитотерапия была проведена в 297 семейных парах, в которых женщины страдали потерей беременности. Один самопроизвольный аборт в анамнезе наблюдался у 100 пациенток, 2 самопроизвольных аборта — у 135, 3 самопроизвольных аборта и более — у 62. Лимфоцитотерапия проводилась в основном однократно в сроке беременности 4—6 нед. **Результаты.** Применение лимфоцитотерапии в комплексе лечения пациенток с невынашиванием беременности позволило снизить частоту выкидышей в 2,5—3 раза, по сравнению с опубликованными данными других исследователей. Суммарное число благополучно закончившихся беременностей после применения лимфоцитотерапии было достаточно высоким и составило 92%. Оценка шансов родить живого ребенка в группах беременных с применением лимфоцитотерапии и без него показала значимые различия, подтверждающие эффективность применения лимфоцитотерапии в комплексе лечения пациенток с невынашиванием беременности. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об успешности применения лимфоцитотерапии в комплексном лечении пациенток с невынашиванием беременности.

Ключевые слова: репродуктивные потери, невынашивание беременности, лимфоцитотерапия.

Objective. To evaluate the efficiency of lymphocytotherapy in the treatment of patients with miscarriage. **Subject and methods.** Lymphocytotherapy was performed in 297 married couples where the women had pregnancy losses. 100, 135, and 62 patients had a history of 1, 2, and 3 or more spontaneous abortions, respectively. Lymphocytotherapy was performed mainly once at 4—6 weeks' gestation. **Results.** Lymphocytotherapy used as part of combination treatment in the patients with miscarriage could show a 2.5—3-fold reduction in its rate as compared to the data published by other investigators. The cumulative rate of pregnancies that ended with a favorable outcome after lymphocytotherapy was reasonably high and accounted for 92%. Assessment of chances for live birth in the lymphocytotherapy and non-lymphocytotherapy groups indicated significant differences supporting the efficiency of lymphocytotherapy as part of combination treatment in patients with miscarriage. **Conclusion.** The findings suggest that lymphocytotherapy is successful in the combination treatment of patients with miscarriage.

Key words: reproductive losses, miscarriage, lymphocytotherapy.

По данным N. Macklon и соавт. [1], 60% беременностей элиминируются в период одного менструального цикла, 10% клинически регистрируемых беременностей — при невынашивании беременности и только 30% беременностей заканчиваются рождением ребенка.

Одним из методов профилактики и лечения привычного невынашивания беременности является введение аллогенных (отцовских) лимфоцитов (В.И. Гавалло, 1967). Ряд авторов сообщают об успешном использовании данного метода в комплексном лечении и профилактике при невынашивании беременности [2—5].

Сторонники противоположного мнения утверждают, что, хотя роль иммунологических факторов в этиологии невынашивания установлена, возможность увеличения рождаемости после лечения иммунологическими препаратами не очевидна [6].

Цель работы — оценка эффективности лимфоцитотерапии (ЛИТ) в лечении пациенток с невынашиванием беременности.

Материал и методы

Выборка нашего исследования формировалась из пациенток, семейный анамнез которых был отягощен репродуктивными потерями (самопроизвольный аборт на разных сроках и/или неразвивающаяся беременность). После того как в семье исключались хромосомные аберрации, пациенткам рекомендовали наблюдение акушера-гинеколога для определения степени нарушений в репродуктивной системе. Так как наше исследование проводилось с 1989 по 2010 г., выполнить одинаковую скрининг-программу обследования всех семей не представлялось

возможным [7]. Кроме того, ряд женщин обращались за помощью уже при наличии беременности, что затрудняло уточнение причин невынашивания беременности, и в сложившейся ситуации возникала необходимость проведения терапии, сохраняющей беременность.

Учитывая перечисленное, абсолютным противопоказанием к сохранению беременности — проведения ЛИТ являлось наличие хромосомных aberrаций, которые могли привести к рождению ребенка с пороками развития. По нашим данным, частота хромосомных aberrаций в семьях с невынашиванием беременности составляла 12,7% [8].

ЛИТ была проведена в 297 семейных парах (основная группа), в которых женщины страдали потерей беременности (ПБ). Один самопроизвольный аборт в анамнезе (ПБ1) наблюдался у 100 пациенток (1-я подгруппа), два самопроизвольных аборта (ПБ2) — у 135 (2-я подгруппа) и три самопроизвольных аборта и более (ПБ3+) — у 62 (3-я подгруппа). ЛИТ проводилась в сроке беременности 4–6 нед (в основном однократно).

Методика выделения лимфоцитов и проведения процедуры ЛИТ. Выделение аллогенных лимфоцитов осуществляли в асептических условиях в специальном боксе из 200 мл консервированной донорской крови, заготовленной в отделении переливания крови в стеклянные флаконы заводского производства с гемоконсервантом Глюгидир — 50 мл в соотношении 1:4 в соответствии с «Инструкцией по заготовке и консервированию донорской крови» МЗ РФ от 29.05.95.

Все доноры накануне сдачи крови обследовались в соответствии с приказом МЗ РФ [9].

Подробно методика выделения лимфоцитов описана в работе В.М. Сидельниковой [2]. Наш подход к выделению клеток отличался от методик, описанных другими авторами, тем, что мы брали 200 мл эксфузированной крови у доноров (т.е. в 4 раза больше). Кроме того, в качестве антикоагулянта использовали не гепарин, а глюгидир в стандартном флаконе (Инструкция по заготовке консервированной донорской крови, утверждена МЗ РФ 09.05.95).

В качестве доноров крови в первую очередь были обследованы мужья. Муж являлся донором при совпадении его группы крови с группой крови беременной жены в соответствии с существующими критериями подборки доноров, а также донорами были третьи лица после соответствующего обследования. Данные мероприятия при использовании крови полностью исключали возможность трансфузионных реакций при неполном удалении антигенов эритроцитов.

Важно отметить, что для отбора доноров огромное значение имеет полный сбор анамнестических данных, который позволяет исключить клинически не выраженную форму иммунодефицитного состояния у донора. При опросе доноров обращали внимание на клинические признаки иммунологической недостаточности: снижение резистентности к охлаждению, частые простудные заболевания, наличие очагов хронической инфекции (полисинуситы, риниты и др.). Наличие хотя бы одного из перечисленных признаков повышало вероятность иммунологической несостоятельности донора, это вело к снижению возможности получения высокоэффективного концентрата лимфоцитов.

Клетки в количестве 60–140 млн вводили внутрикожно на ладонной поверхности предплечья в 8–10 точках.

На введение препарата клинически отмечались два типа реакции — общая и местная. Общая реакция сопровождалась головокружением, тошнотой, падением артериального давления, обмороком, подъемом температуры тела.

Местная реакция — покраснение и отек руки, который сохранялся от нескольких дней до 2 нед. При этом было замечено следующее: чем сильнее реакция при введении лимфоцитов, тем выше вероятность сохранения беременности. Кроме того, реактивность реципиента определялась количеством введенных лимфоцитов. Оптимальное число составляло 90–140 млн клеток.

Математическая обработка данных была проведена с помощью стандартных методов при использовании пакета программ Statistica 10.0. Для оценки эпидемиологического риска нами была применена методика оценки относительного риска (шансов) — (IP-ratio) [10].

Результаты

Возраст женщин и мужчин в группе семей с ПБ, ПБ2 и ПБ3+, которым была проведена лимфоцитотерапия, представлен в **табл. 1**.

Средний возраст женщин в основной группе составил $27 \pm 0,35$ года, что на 1 год старше общепопуляционного показателя. Возраст мужчин из семей с репродуктивными потерями составлял $28,53 \pm 0,52$ года, что незначительно моложе общепопуляционного показателя.

Результаты комплексного лечения пациенток основной группы с невынашиванием беременности (с применением ЛИТ) и лечения в группе сравнения (ГС) без применения ЛИТ, сформированной по данным литературы [11, 12], представлены в **табл. 2**.

Анализ данных свидетельствует, что проводимая лимфоцитотерапия в комплексе лечения пациенток с невынашиванием беременности позволяет в 2,5–3 раза снизить частоту самопроизвольных абортов по сравнению с данными литературы [11, 12]. Суммарное число благополучно закончившихся беременностей после применения лимфоцитотерапии высоко и составило 92%. Оценка шансов рождения живого ребенка в указанных группах показала значимые различия, подтверждающие эффективность применения ЛИТ в комплексном лечении пациенток с невынашиванием беременности.

Обсуждение

На территории Российской Федерации использование ЛИТ (иммуноцитотерапия) регламентировано приказом Минздрава РФ [13]. Согласно приказу, данный метод может применяться при привычном невынашивании беременности (в сроке до 22 нед). До сих пор отсутствуют четкие критерии назначения ЛИТ и единые протоколы проведения процедуры. Публикаций по данному вопросу мало. Одной из них является статья Т. Takeshita [14], в которой были определены показания и противопоказания к проведению ЛИТ.

Показаниями по данным исследования Т. Takeshita [14] являются следующие.

1. Самопроизвольные аборты в анамнезе у женщин при наличии одного и того же партнера.

Комментируя данное положение, мы вынуждены с ним не согласиться. Дело в том, что женщины, поздно вступившие в брак, не имеют возможности ждать, пока у

Таблица 1. Средний возраст женщин и мужчин в подгруппах основной группы обследованных

Подгруппа	Женщины		Мужчины	
	абс. число	средний возраст, годы	абс. число	средний возраст, годы
1-я	100	26,6	91	27,8
2-я	135	27,0	110	28,8
3-я	62	27,3	45	29,0
Популяционный показатель	175 165	25,91	484	30,0

Таблица 2. Потери беременности и оценка шансов рождения живого ребенка в основной группе и группе сравнения

Группа	Беременные, получившие ЛИТ	Число ПБ после применения ЛИТ	ПБ, %	Беременности, закончившиеся родами, %	ОР (min—max)
ПБ 1	100	5	5	95	3,35 (1,17—9,84)*
ПБ2	135	12	8,8	91,2	4,82 (2,33—9,97)*
ПБ3+	62	7	11,3	88,7	4,92 (2,03—11,90)*
ГС			32—45 (38,5±6,5)	55—68 (61,5±6,5)	

Примечание. * — различия показателей в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах основной группы и группе сравнения достоверны ($p < 0,05$).

них произойдет 3 выкидыша и более. Кроме того, с возрастом резко увеличиваются риски рождения ребенка с патологией развития [15], и тем самым уменьшается возможность сохранения беременности [12]. Нам казалось, что в данный пункт следует добавить возраст женщины моложе 35 лет.

2. Повторное невынашивание беременности при документально подтвержденном отсутствии генетических отклонений у плода.

Так как в нашей стране сплошного системного генетического обследования плодов нет, данный пункт можно сформулировать по-другому: ЛИТ показана пациенткам с невынашиванием беременности после исключения системных генетических нарушений, которые могут привести к рождению больного ребенка.

3. Повторная потеря беременности, сопровождающаяся повышенным количеством периферических естественных киллеров (ЕК).

4. Кроме того, согласно проведенным в последнее время исследованиям [16], проведение ЛИТ показано семейным парам с невынашиванием беременности, в которых отмечаются два и более совпадений по аллелям системы HLA II класса.

Противопоказаниями по данным Т. Takeshita [14] являются следующие.

1. Наличие более одного живого ребенка в одном браке.

2. Онкологические заболевания у женщины.

3. Антифосфолипидный синдром. Данный пункт требует уточнения, так как антифосфолипидный синдром как причину невынашивания начали диагностировать гораздо позже, чем стали эффективно применять ЛИТ. Кроме того, по данным О. Christiansen, Н. Nielsen [17, 18], имеется возможность применения ЛИТ в комплексе с глюкокортикоидами для лечения женщин с невынашиванием беременности, обусловленной антифосфолипидным синдромом.

4. Состояние здоровья мужа, не позволяющее использовать его кровь для ЛИТ. В таких случаях, по нашему мнению, можно использовать кровь здоровых третьих лиц, подходящих под критерии доноров [19].

Для сравнительного анализа полученных нами результатов применения ЛИТ были использованы данные рандомизированного исследования С.И. Чухиной [20] по применению ЛИТ в семьях с репродуктивными потерями, имевших в анамнезе два и более выкидыша (табл. 3).

Сравнение результатов лечения во 2-й подгруппе основной группы и в группе С.И. Чухиной [20], а также результатов лечения пациенток с потерей плода в анамнезе без применения ЛИТ с использованием t -критерия по показателям «ПБ» и «Беременности, закончившиеся родами» — БЗР не показало значимых различий, $p=0,3689$. Относительный риск рождения живого ребенка составил 0,62 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,17 до 2,27). Таким образом, результативность ЛИТ в обоих выборках оказалась одинаковой.

Сравнение 2-й подгруппы с группой, получавшей только медикаментозное лечение [20], по показателям ПБ и БЗР установило значимые различия между ними при $p=0,0380$. Относительный риск рождения живого ребенка во 2-й подгруппе по сравнению с группой С.И. Чухиной [20], получавшей только медикаментозное лечение (см. табл. 3), составил 2,41 (при 95% ДИ от 1,02 до 5,72), т.е. применение ЛИТ в комплексе лечения пациенток с невынашиванием беременности значительно эффективнее для сохранения беременности, чем только медикаментозное лечение.

При сравнении результатов, полученных С.И. Чухиной [20], в группе с применением ЛИТ и группе, получавшей только медикаментозное лечение, по показателям ПБ и БЗР $p=0,0296$, т.е. различие значимо. Относительный риск рождения живого ребенка в группе с ЛИТ по сравнению с группой с медикаментозным лечением составил 3,92 (при 95% ДИ от 1,04 до 14,74).

Таблица 3. Сравнительные результаты лечения пациенток с невынашиванием беременности (ПБ2) по данным разных исследователей

Показатель	2-я подгруппа основной группы	С.И. Чухина [20]		К. Clifford и соавт.; В.И. Кулаков и соавт. [11, 12]
		Группа с применением ЛИТ	Медикаментозное лечение	
Беременные, прошедшие лечение	135	53	63	—
Число ПБ	12	3	12	—
ПБ, %	8,8	5,7	19,4	26—45
Беременности, закончившиеся родами, %	91,2	94,3	80,6	55—68

Таблица 4. Результаты лечения пациенток с невынашиванием беременности (ПБ3+) методом ЛИТ и ВВИГ в сравнении с данными других исследователей

Показатель	Группа с применением ЛИТ	М. Stephenson [21]		К. Clifford и соавт.; В.И. Кулаков и соавт. [11, 12]
		ВВИГ	КГ	
Беременные, прошедшие лечение	62	23	24	—
Число ПБ	7	7	9	—
ПБ, %	11,29	30,43	37,50	32—45
Беременности, закончившиеся родами, %	88,7	69,57	62,5	55—68

Таким образом, результаты анализа показали эффективность применения ЛИТ при лечении пациенток с невынашиванием беременности, как в нашем исследовании, так и в работе С.И. Чухиной [20].

Сравнительные результаты применения ЛИТ в нашем исследовании с результатами рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования по применению внутривенного введения иммуноглобулина (ВВИГ) [2] представлены в **табл. 4**.

М. Stephenson и соавт. [21] показали, что внутривенное введение иммуноглобулина обеспечивает рождение живого ребенка почти в 70% случаев, в контрольной группе (КГ) этот показатель составил 62,5% (**см. табл. 4**).

Сравнение между группами пациенток, получавших ЛИТ и ВВИГ, с применением *t*-критерия Стьюдента по показателям ПБ и БЗР показало значимые различия (соответственно $p=0,0345$ и $p=0,0347$). Относительный риск рождения живого ребенка в группе с ЛИТ по отношению к группе с ВВИГ составил 3,44 (при 95% ДИ от 1,05 до 11,26), что является статистически значимым. Сравнение между группой с применением ЛИТ и КГ [21] по показателям ПБ и БЗР установило достоверность различий ($p=0,0051$). Таким образом, возможность родить живого ребенка в группе с применением ЛИТ значительно выше, чем в КГ, как минимум в 1,5 раза при $OR=4,71$ (при 95% ДИ от 1,51 до 14,75). Далее проведенная оценка результатов в группе с применением ВВИГ и КГ по показателям ПБ и БЗР по *t*-критерию Стьюдента значимых различий не выявила ($p=0,6091$), шансы родить ребенка составили: $OR=1,37$ (при 95% ДИ от 0,41 до 4,61). Таким образом, можно прийти к заключению, что, по данным М. Stephenson и соавт. [21], применение иммуноглобулина человека для лечения пациенток с тремя и более самопроизвольными абортными в анамнезе практически не изменило частоту беременностей, закончившихся родами, по сравнению с этим показателем в контрольной группе. Кроме того, частота сохранившихся беременностей в группе с применением ВВИГ вполне соответствовала частоте беременностей, закончившихся родами, у пациен-

ток с отягощенным акушерским анамнезом, не применявших ЛИТ [11, 12]. В нашей выборке число случаев сохраненных беременностей после применения ЛИТ составило 88,71%, что почти на 20% больше, чем в группе с применением ВВИГ и КГ [21]. Частота повторных репродуктивных потерь в группе с применением ЛИТ в 3 раза меньше, чем среди беременных, получавших иммуноглобулин человека и в контрольной группе [21].

Результаты данного исследования показали, что проведение ЛИТ способствовало сокращению пациенток с невынашиванием беременности до 8%, что в 2 раза ниже полученного нами популяционного показателя в Калужской области ($16,55 \pm 1,2\%$). Проведенное ретроспективное исследование Р.И. Шалиной и соавт. [22], в котором не применялась ЛИТ, показало, что несмотря на проводимую комплексную терапию, направленную на сохранение беременности, у 19,6% пациенток беременности закончились репродуктивными потерями в сроке до 22—24 нед гестации, данный показатель в 2,5 раза превышает частоту невынашивания беременности, полученную нами после применения ЛИТ.

Далее нами был проведен расчет показателя частоты невынашивания беременности на 100 детей, родившихся живыми и мертвыми. Этот показатель в основной группе составил 8,73, что значительно ниже показателя в Калужской области — $14,26 \pm 0,78$ [23] и в целом по России — $13,11 \pm 0,58$ [24]. Таким образом, можно отметить, что применение лимфоцитотерапии в комплексном лечении невынашивания беременности увеличило рождаемость на 6% в семьях с отягощенным акушерским анамнезом. Кроме того, применение предложенного метода помогло уменьшить частоту повторного самопроизвольного аборта в семьях с ПБ почти на 20% по сравнению с этим показателем у пациенток, имевших в анамнезе повторные репродуктивные потери, в комплекс лечения которых входило применение иммуноглобулина человека или лечение проводилось без него [2].

Косвенным подтверждением успешности применения ЛИТ при сохранении беременности является измене-

ние границ адаптивной нормы у детей, рожденных в семьях с ПБ. Показателем этих явлений стало снижение элиминации плодов с морфогенетическими нарушениями и, как следствие, увеличение в 2 раза частоты рождения детей с врожденными пороками развития и соматическими заболеваниями. Кроме того, отмечен рост частоты малых аномалий развития и наследственных заболеваний среди детей, рожденных в семьях с репродуктивными потерями, по сравнению с этими показателями, определяемыми среди детей в Калужской области [25]. Как показывают данные литературы [26], аналогичные риски увеличения пато-

логических состояний у детей существуют и при применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Выводы

В семьях с репродуктивными потерями комплексное лечение с включением лимфоцитотерапии обеспечило сокращение повторных выкидышей на 20% и повысило на 6% рождаемость по сравнению с популяционной частотой, регистрируемой в семьях с невынашиванием беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Macklon N.S., Geraedts J.P., Fauser B.C. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 4: 333—343.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х 2002; 304.
- Kong L.H., Liu Z., Li H., Chen S.M., Xing F.Q. Allogeneic leukocyte immunization combined with IVF-ET for treatment of infertility induced by recurrent spontaneous abortion. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2008; 28: 7: 1300—1301.
- Nonaka T., Takakuwa K., Ooki I., Akashi M., Yokoo T., Kikuchi A., Tanaka K. Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions-prospective non-randomized cohort study. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 6: 530—536.
- Zare A., Saremi A., Hajhashemi M., Kardar G.A., Moazzeni S.M., Pourpak Z., Salehian P., Naderi M., Safaralizadeh R., Nourizadeh M. Correlation between serum zinc levels and successful immunotherapy in recurrent spontaneous abortion patients. *J Hum Reprod Sci* 2013; 2: 147—151.
- Porter T.F., La Coursiere Y., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: 2: CD000112.
- Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности (цикл клинических лекций). М 2001; 170.
- Гинзбург Б.Г. Цитогенетические аспекты невынашивания беременности в системе медико-генетического консультирования. *Пробл репрод* 2000; 6: 1: 57—59.
- Приказ Минздрава РФ №364 «Об утверждении Порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» от 14.09.01.
- Подольная М.А., Кобринский Б.А. Показатели и методика расчета эпидемиологических характеристик риска. *Росс вестн педиатр и перинатол* 2000; 45: 6: 52—54.
- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Под ред. В.И. Кулакова. М: ГЭОТАР-Медиа 2006; 512.
- Clifford K., Rai R., Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 2: 387—389.
- Приказ Минздрава РФ №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» от 10.02.12.
- Takeshita T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: Is paternal lymphocyte immunization a relic of the past? *J Nippon Med Sch* 2004; 71: 5: 308—313.
- Гинзбург Б.Г. Медико-демографические аспекты в Калужской области и их влияние на репродуктивные потери. *Пробл репрод* 2012; 18: 1: 21—27.
- Wang W.J. Lymphocyte immunotherapy is not necessary for primary unexplained abortions. *Reprod System Sexual Dis* 2014; 3: 2: 132: 2.
- Christiansen O.B., Nielsen H.S., Pedersen B. Active or passive immunization in unexplained recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2004; 62: 41—52.
- Christiansen O.B., Nielsen H.S. Abstracts of 6-th European Congress of Reproductive Immunology. М 2008; 49—50.
- Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В. Лимфоцитотерапия при невынашивании беременности. *Акуш и гинекол* 2005; 1: 48—50.
- Чухина С.И. Клинико-иммунологическое обоснование использования иммуноцитотерапии в комплексном лечении женщин с привычным ранним невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново 2011.
- Stephenson M.D., Kutteh W.H., Purkiss S., Librach C., Schultz P., Houlihan E., Liao C. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 9: 2203—2209.
- Шалина Р.И., Амелихина И.В., Херсонская Е.Б., Карачунская Е.М. Длительная угроза прерывания беременности. Перинатальные и отдаленные результаты развития детей.
- Демографический ежегодник России 2010. М : Росстат 2010; 525.
- Суханова Л.П. Тенденции улучшения репродуктивно-демографической ситуации в России в 2000—2004 гг. (с позиций службы охраны материнства и детства). *Менеджер здравоохранения* 2006; 3.
- Гинзбург Б.Г. Наследственные заболевания и врожденные аномалии развития у детей, рожденных в семьях с репродуктивными потерями (невынашиванием беременности). *Росс вестн перинатол и педиатр* 2013; 58: 4: 47.
- Lu Y.H., Wang N., Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14: 5: 359—371.