

© АНОХОВА Л. И., БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т. Е., СМОЛЯКОВ Ю. Н., ПАТЕЮКА А. В.

УДК:616-001.48:618.396:616.9

DOI: 10.20333/2500136-2018-3-80-87

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Л. И. Анохова¹, Т. Е. Белокриницкая¹, Ю. Н. Смоляков¹, А. В. Патеюк²

¹Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

²Забайкальский государственный университет, Чита 672039, Российская Федерация

Цель исследования. Определение предикторов преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) при преждевременных родах (ПР) с риском антенатального инфицирования и построение модели с помощью многомерного математического анализа **Материал и методы.** Логистическая модель построена на 276 наблюдениях. Ранжированы тринадцать независимых переменных по силе их взаимосвязи с зависимой переменной. Диагноз «ПОНРП» и преждевременных родов верифицирован клинико-анамнестическими данными, ультразвуковым исследованием с доплерографией, цервикометрией. Анализ прогностических моделей выполнен с помощью логистической регрессии. Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней (AUC). Сравнивая по модулю стандартизованные коэффициенты для предикторов, вошедших в уравнение, выполнено ранжирование признаков по силе их взаимосвязи с зависимой переменной «ПОНРП».

Результаты. В логистической модели, учитывавшей табакокурение, индекс массы тела, многоводие и маловодие, факторы риска антенатального инфицирования, обнаружено, что полиморфизм гена *PAI-1:675 5G>4G* ($p\chi^2=0,008$) и полиморфизм гена *FGB:455 G>A* ($p\chi^2=0,023$) и выше перечисленные факторы, увеличивают риск развития ПОНРП при недоношенной беременности. Гетерозиготный генотип *PAI-1 5G/675/4G* также был ассоциирован с ПОНРП.

Заключение. Установлены значимые клинико-анамнестические и молекулярно-генетические предикторы зависимой переменной «ПОНРП». ROC анализ определил высокую специфичность и чувствительность модели, а интегральный показатель прогностической эффективности маркера (AUC=83,6%), судя по экспертной шкале для его значений, свидетельствует об очень хорошем качестве модели.

Ключевые слова: прогнозирование, модель, преждевременные роды, отслойка плаценты, риск инфицирования, полиморфизм генов, табакокурение.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Анохова ЛИ, Белокриницкая ТЕ, Смоляков ЮН, Патеюк АВ. Модель прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты при недоношенной беременности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(3): 80-87. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-80-87

THE MODEL OF FORECASTING PREMATURE DETACHMENT OF NORMALLY LOCATED PLACENTA AT INCOMPLETE PREGNANCY

L. I. Anokhova¹, T. E. Belokrinitckaya¹, Y. N. Smolyakov¹, A. V. Pateyuk²

¹Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

²Transbaikal State University, Chita 672039, Russian Federation

The aim of the research. Determination of the predictors of premature detachment of the normally located placenta (PDNLP) in preterm delivery (PD) with the risk of antenatal infection and the construction of the model with the use of multidimensional mathematical analysis.

Material and methods. The logistic model is based on 276 observations. Thirteen independent variables are ranked in accordance with the strength of their relationship with the dependent variable. The diagnosis of "PDNLP" and preterm delivery was verified by clinical and anamnestic data, ultrasound examination with dopplerography, cervicometry. Analysis of prognostic models is performed using logistic regression. To determine the diagnostic value of the prognostic model, the ROC-curve was used, followed by the determination of the area under it (AUC). Comparing the standardized coefficients for the predictors, included in the equation by module, ranking of attributes based on the strength of their relationship to the dependent variable "PDNLP" is performed.

Results. In the logistic model, taking into account smoking, body mass index, hydramnios and oligoamnios, risk factors for antenatal infection, it was found that polymorphism of the *PAI-1* gene: *675 5G> 4G* ($p\chi^2 = 0.008$) and polymorphism of the *FGB* gene: *455 G> A* ($p\chi^2 = 0,023$) and the above listed factors increase the risk of developing PDNLP in incomplete pregnancy. The heterozygous genotype *PAI-1 5G / 675 / 4G* was also associated with PDNLP.

Conclusion. Important clinical-anamnestic and molecular-genetic predictors of the dependent variable "PDNLP" were established. ROC analysis determined high specificity and sensitivity of the model, while the integral indicator of the marker's predictive efficiency (AUC = 83.6%), judging by the expert score for its values, indicates a very good quality of the model.

Key words: prediction, model, preterm delivery, placenta detachment, risk of infection, gene polymorphism, smoking.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Anokhova LI, Belokrinitckaya TE, Smolyakov YN, Pateyuk AV. The model of forecasting premature detachment of normally located placenta at incomplete pregnancy. *Siberian Medical Review*. 2018;(3): 80-87. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-80-87

Введение

Несмотря на достижения акушерской науки и практики, лидирующее положение в структуре материнской смертности занимают, наряду с послеродовыми, кровотечения, обусловленные преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), как и занимают – в мире 25 %, в Российской Федерации – 16 %, в течение последних 7 лет, без тенденции к снижению [1]. В условиях современного мирового развития, карьерных приоритетов имеет место тенденция к планированию беременности женщиной в более позднем репродуктивном возрасте [2].

В настоящее время продолжается поиск маркеров акушерских осложнений, в частности, ПОНРП. Однако в доступной нам литературе не освещены модели прогнозирования ПОНРП с антенатальным инфицированием. Известны, но редко используются в акушерской практике, формулы расчета значений оптимальных величин порога отсечения. В связи с этим вопрос поиска предикторов акушерской патологии актуален, а их внедрение в практическую деятельность позволит не только выполнить более углубленную прекоцепционную подготовку, но и будет способствовать благоприятному исходу беременности.

Цель исследования – определение предикторов преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и построение модели с помощью многомерного математического анализа у пациенток с преждевременными родами и риском антенатального инфицирования.

Материал и методы

За период с 2012 по 2015гг. в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» (главный врач З. Х. Томашова), когортным, проспективным и ретроспективным исследованием проведен анализ медицинской документации (индивидуальные карты беременных, истории родов и истории развития новорожденных).

Для выполнения поставленной цели составлен массив данных с включением в него 276 родильниц, из них 196 с высоким риском ПОНРП: пациентки с вредной привычкой – табакокурением, повышенным индексом массы тела и ожирением, патологией амниона (многоводие, маловодие), с безводным промежутком свыше 12 часов, плацентарными нарушениями, гипоксией плода и с отставанием роста плода. В сроки преждевременных родов и диагностированными признаками отслойки нормально расположенной плаценты включены 162 женщины. Диагноз «ПОНРП» основывался на клинко-анамнестических данных, ультразвуковом исследовании с доплерографией.

У 158 женщин изучен полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием комплекта реагентов «Кардио Генетика тромбофилии», в лаборатории молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия». Проведение исследования одобрено (протокол №44 от 21.11.2012г.) этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии. Генотипы обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди-Вайенберга

В настоящее время, на наш взгляд, ROC метод (Receiver Operator Characteristic), является востребованным и перспективным, и выбран с целью оценки результатов прогнозирования ПОНРП в сроки преждевременных родов. Всем беременным, включенным в исследование, проведено обследование в условиях женской консультации в соответствии с действующими приказами МЗ Забайкальского края и МЗ РФ.

Статистический анализ выполнен с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.0. В работе применяли анализ таблиц сопряженности, где значение статистики оценивали с помощью критерия Вальда χ^2 , достигнутый уровень значимости (p) считался меньшим 0,05. При создании логистической модели учитывали значения безразмерных стандартизованных коэффициентов регрессии (коэффициент β), процент конкордантности и коэффициент Somers D [3].

Анализ прогностических моделей выполнен с помощью логистической регрессии. Ценность прогностической модели рассчитывали определением размеров площади под ней. Диагностически значимым является показатель свыше 0,70 [4].

Результаты и обсуждение

Сформированная база клинко-лабораторных показателей позволила создать массив данных для анализа. Первоочередно построена матрица коэффициентов непараметрической корреляции. Изучение матрицы выявило существенную связь между исследуемыми независимыми переменными и зависимым признаком в уравнении – присутствием ПОНРП у женщин в сроки преждевременных родов с риском антенатального инфицирования (табл.). Вторым этапом прогнозировали осложнение гестации «ПОНРП» и строили математическую модель. Среди используемых способов создания моделей заслуженно признан в настоящее время метод логистической регрессии [3]. Многомерные методы статистики в той или иной мере ориентированы на решение задач редукции признакового пространства – уменьшения числа призна-

ков путём перехода к новым показателям, имеющим более высокую плотность полезной информации.

Сравнивая по модулю коэффициенты для разных предикторов, вошедших в уравнение, выполнено ранжирование двенадцати признаков, по силе их взаимосвязи с зависимой переменной «ПОНРП» (табл.). Чем больше значение градации с максимальным вкладом, тем сильнее взаимосвязь между зависимой переменной и предикторными переменными. Для оценки правильности предсказания, ориентировались на значение процента конкордантности. В первом столбце приведены признаки, отобранные алгоритмом в уравнение. В 3-м столбце (табл.) приведены коэффициенты уравнения, а в последнем – значения стандартизированного коэффициента. «Пошаговое» действие математического анализа потенциальных предикторов позволило заключить, что более нет показателей для исключения из уравнения, поскольку их

уровень значимости превышал критический ($p > 0,01$).

Общеизвестно, что табакокурение усугубляет течение беременности, способствует развитию акушерской патологии, а длительное влияние табачного дыма на плаценту сопровождается утяжелением плацентарных нарушений с развитием синдрома задержки роста плода [5-8], поскольку повреждающее действие компонентов табачного дыма было направлено еще ранее, на внезародышевые органы фетоплацентарного комплекса [9]. Одной из причин развития ПОНРП, в группе исследования, могло быть курение. Независимый предиктор «табакокурение» имеет большой, статистически значимый вклад (критерий Вальда $\chi^2=3,963$, $p\chi^2=0,047$) в зависимую переменную «ПОНРП». Кроме того, у курящих женщин статистически значимо выявлены признаки плацентарных нарушений, при оценке функционального состояния плода (УЗИ, УЗДГ, КТГ) ($p\chi^2=0,002$), гипоксии плода

Таблица

Показатели уравнений логистического регрессионного анализа для зависимой переменной «Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты»

Table

Equation indicators of logistic regression analysis for the dependent variable "Premature detachment of a normally located placenta"

Переменные	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	Значимость p (χ^2)	SE
КОНСТАНТА	-2,967	0,931	10,155	0,001**	
Табакокурение	-0,949	0,477	3,963	0,047*	-0,255
Индекс массы тела	-0,638	0,341	3,518	0,061	-0,258
Индекс амниотической жидкости	1,538	0,424	13,143	0,000***	0,601
Риск антенатального инфицирования	1,227	0,593	4,277	0,039*	0,319
Многоводие	-1,605	0,757	4,497	0,034*	-0,316
Маловодие	-1,696	0,651	6,779	0,009**	-0,412
Плацентарная недостаточность	1,843	0,594	9,629	0,002**	0,509
Гипоксия плода	-1,525	0,578	6,965	0,008**	-0,419
(Полиморфизм гена PAI-1:675 5G>4G) совместно с (генотип*03* 07 DRB1)	0,272	0,116	5,543	0,019*	1,411
(Полиморфизм гена FGB:455 G>A) совместно с (генотип*07*15 DRB1)	-0,206	0,076	7,4419	0,006**	-1,658

Примечание: значимость (p) – значимость коэффициента по критерию Вальда, если значимость меньше 0,05, то коэффициент значим и соответствующий фактор оказывает влияние на зависимую переменную: * – <0,05, ** – <0,01, *** – <0,001. SE- стандартизированный коэффициент;

Процент конкордантности = 82,0; Коэффициент Somers' D = 0,64.

Note: significance (p) – coefficient significance by Wald, if the significance is less than 0.05, the coefficient is significant and the corresponding factor affects the dependent variable: * - <0,05, ** - <0,01, *** - <0.001.

SE – standardized coefficient;

Concordance rate = 82.0; Somers' D Coefficient = 0.64.

($p\chi^2=0,008$). При рождении у каждого второго ребенка от курящих матерей регистрировались признаки перенесенной внутриутробной гипоксии. Цифры средней массы новорожденных от курящих матерей на 500г., а длина тела на 2,3 см была меньше аналогичных показателей у некурящих [10]. Определены наибольшие значения модулей стандартизованных коэффициентов (SE) у предикторов: «табакокурение» (SE=-0,255), «индекс массы тела (ИМТ)» (SE=-0,258) и «индекс амниотической жидкости» (SE=0,601).

В настоящее время ожирение, особенно высокой степени, широко распространено среди взрослого населения. Для измерения степени ожирения основным является индекс массы тела (ИМТ) [11]. Избыточный вес и ожирение ведут к значительному снижению частоты наступления беременности, живорождения и самопроизвольного прерывания беременности [12], а так же к осложнениям периода гестации, включая преэклампсию и ПОНРП [13, 14].

В нашей работе ИМТ > 30кг/м² предрасполагал к ПОНРП при SE=-0,258, но статистически не значимо (критерий Вальда $\chi^2=3,518$, $p\chi^2=0,061$).

Следующими предикторами, для зависимой переменной в логистическом регрессионном анализе, были введены переменные «многоводие» и «маловодие». Известно, что тяжелое и персистирующее маловодие, в первые 22 недели гестации, может препятствовать внутриутробному развитию легких плода, с последующим риском развития задержки роста плода и асфиксии плода в родах [15]. Олигогидроамнион часто связан с задержкой роста плода и гипертензией у матери, а тяжелая анемия у плода, сопровождается полигидроамнионом, убеждают авторы обзорной статьи Ю. В. Кореновский с соавт. [16]. Важно знать, что механизм переноса жидкости внутренней поверхностью амниона, осуществляется не только посредством транцитоза, но и через аквапорины [17]. Причем, полиморфизм генов аквапоринов и нарушение их функционирования, объединяют с нарушением трансмембранного тока амниотической жидкости и многоводием [16]. В нашей работе патология околоплодной среды, как маловодие статистически значимо ($p\chi^2=0,034$), так и многоводие ($p\chi^2=0,009$), предопределяли развитие ПОНРП.

Переменная «риск антенатального инфицирования» ($p\chi^2=0,039$) был внесен предиктором зависимой переменной «ПОНРП» в параметры регрессионного анализа и включал наличие в анамнезе у женщин самопроизвольных и несостоявшегося выкидышей, УЗИ – структурных изменений плаценты и признаков несоответствия ее гестационному возрасту, преждев-

ременный разрыв оболочек плодного пузыря, с безводным промежутком более 12 часов.

Несомненно, благоприятное течение беременности зависит от адекватного плацентарного кровотока. Частой причиной нарушений состояния плода при беременности выступает плацентарная недостаточность ($\chi^2=9,629$, $p\chi^2=0,002$), являющаяся, в свою очередь, первопричиной гипоксии плода ($p\chi^2=0,008$), задержки его роста и развития, ПОНРП, что не противоречит данным других авторов [11, 18].

В ранее выполненных нами исследованиях, обнаружены ассоциации преждевременных родов с полиморфизмами генов *FGB:455 G>A*, *F7:10976 G>A* и *ITGB3:1565 T>C (GPIIIA)* [19]. В множественной логистической модели, учитывавшей табакокурение, индекс массы тела и амниотической жидкости, риск антенатального инфицирования, обнаружено, что в условиях модели полиморфизм гена *PAI-1:675 5G>4G* ($p\chi^2=0,008$) и полиморфизм гена *FGB:455 G>A* ($p\chi^2=0,023$) увеличивают риск развития ПОНРП в сроки преждевременных родов. В настоящее время специфические аллели 4G гена *PAI-1* связывают с высоким уровнем и активностью активатора плазминогена, нежели у носительниц гетерозигот или гомозигот с аллелем – 5G с низкой и нормальной активностью последнего. Так, при варианте 4G/4G уровень *PAI-1* повышается на 25 % [20, 21]. В группе пациенток с преждевременными родами обнаружено преобладание носительниц гомо- и гетерозиготных генотипов 5G/5G и 5G/4G ($\chi^2=16,67$; $p=0,0001$). Этот факт объясним тем, что гипофибринолиз, обусловленный носительством различных генотипов по 5G-аллелю, может выступать дополнительным тромбогенным фактором, способствующим развитию плацентарных нарушений, гипоксии плода, задержки его роста и, соответственно, преждевременному прерыванию беременности [19]. Носительство мутантного генотипа *PAI-1 4G/675/4G* увеличивает риск развития плацентарных нарушений и ЗРП (ОР=2,5; 95% ДИ = 2,05-4,20). Гетерозиготный генотип *PAI-1 5G/675/4G* был ассоциирован с отслойкой плаценты тяжелой степени и случаями антенатальной гибели плода (ОР=2,3; 95% ДИ = 1,85-3,72) [22].

Известно, что адгезия, имплантация плодного яйца и образование плаценты находятся под иммунным контролем, а регуляция реакций иммунитета контролируется главным комплексом гистосовместимости – HLA [23]. На своей поверхности лимфоциты матери несут классические антигены HLA I и II классов и не могут синтезировать клетки трофобласта при контакте с кровью матери HLA антитела I и II классов. При физиологически протекающей беременности на трофобласте отсутствуют классические молекулы

HLA I и II классов, но должны содержать на поверхности не полиморфные, не классические молекулы HLA G, C и E специфичности, которые не воспринимаются Т-хелперами, не испытывают цитолитическое воздействие цитокинов матери, а так же препятствуют лизису децидуальными макрофагами и НК-клетками цитотрофобласта. Наличие этих молекул обеспечивает иммунную толерантность материнского организма по отношению к плоду [24]. При отсутствии иммунной толерантности нарушаются регуляторные, компенсаторные и адаптационные механизмы, сопровождающие и обеспечивающие физиологическое течение беременности. Аллоиммунная реакция матери на плодовой аллотрансплантат сопровождается синтезом антител и циркулирующих иммунных комплексов, которые накапливаются в крови и тканях материнского организма, и обеспечивают запуск сложных иммунологических механизмов, активирующих эндотелий, вплоть до развития острого эндотелиоза, с реализацией, в последствии, эндотелиальной дисфункции [25-27] и развитием в последующем акушерских, с плацентой ассоциированных, осложнений [28]. Необходимо отметить, что носительство у пациенток с ПОНРП сочетания полиморфизма гена *PAI-1:675 5G>4G* и генотипа **03*07 DRB1* ($p\chi^2=0,019$) и полиморфизма гена *FGB:455 G>A* с генотипом **07*15 DRB1* статистически значимо ($p\chi^2=0,006$) предопределяло развитие ПОНРП в сроки преждевременных родов. Обнаруженные ассоциации ПОНРП с полиморфизмом ингибитора тканевого активатора плазминогена (*PAI-1:675 5G>4G*), генетическим маркером тромбофилии – *FGB: ген F1-β-фибриноген, (полиморфизм -455 G>A)* и их сочетание с генотипами **03*07 DRB1* и **07*15 DRB1* позволяют считать их молекулярными предикторами ПОНРП, равно как и табакокурение, ИМТ > 30кг/м², многоводие и маловодие, плацентарную недостаточность [29].

Для построения модели применена исследуемая когорта, с удалением пациенток, соответствующих критериям исключения. Таким образом, в создание построения логистической модели были включены 276 наблюдений, для которых получены уравнения логистического регрессионного для зависимой переменной «ПОНРП» с другими показателями (табл.).

Вероятность возникновения осложнения гестации «ПОНРП» определяли по регрессионному уравнению:

$$p = 1 / 1 + \exp(-\beta)$$

$$\beta = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_k * X_k, \text{ где}$$

β_i – коэффициент регрессии для соответствующих предикторов (X). На основе полученной модели была

построена ROC-кривая (Curve for Selected Model) (рис.). Процент согласия (Percent Concordant) и предсказанной по уравнению логистической регрессии составил 82%, что отражает правильность выбора модели. Величина коэффициента Д-Зоммера = 0,64 и означает сильную связь переменных.

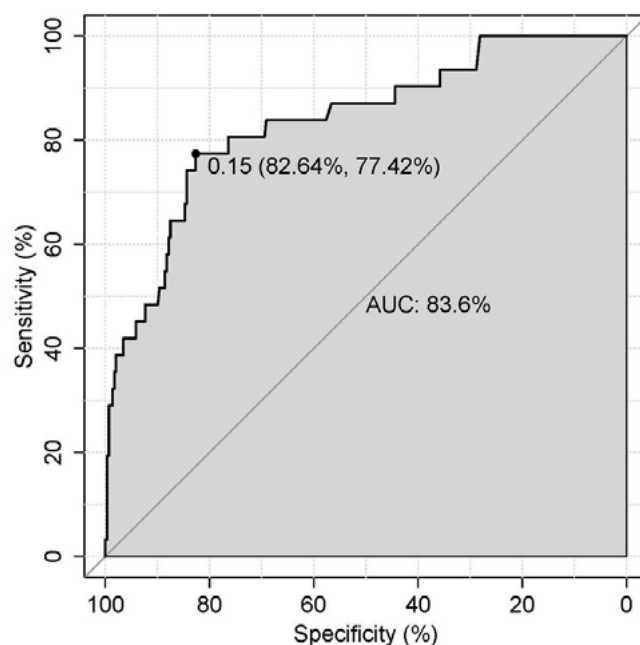


Рисунок. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

ROC анализ для логистической модели, AUC = 83,6 %

Специфичность – 82,6 %, Чувствительность – 77,4 %.

Figure 1. Premature detachment of a normally located placenta.

ROC analysis for the logistic model, AUC = 83.6 %

Specificity – 82.6 %, Sensitivity – 77.4 %.

Выполненный анализ переменных факторов риска развития с зависимой переменной «ПОНРП» позволил построить ROC-кривую (Receiver operating characteristic) - баланс верно классифицированных положительных и неверно классифицированных отрицательных объектов.

По данным ROC-анализа, оптимальное соотношение чувствительности и специфичности модели отмечается при значениях стандартизированного коэффициента SE для гена *FGB:455 G>A* (-1,383), для гена *PAI-1:675 5G>4G* (-0,596). Для получения численного значения клинической значимости модели применялся показатель AUC (Area Under Curve) (рис.1). В нашем исследовании показатель AUC равен 83,6 %, что характеризует «очень хорошее» качество модели, со-

гласно экспертной шкале. С учетом значения процента конкордантности, можно утверждать, что в 83,6 % случаев логистическая регрессионная модель, состоящая из отобранных 12-и независимых переменных, верно предсказывает (при очень хорошей связи: AUC=83,6 %) вероятность развития ПОНРП, при сочетании параметров уравнений логистического регрессионного анализа для зависимой переменной.

Заключение

С использованием метода логистического регрессионного анализа определены клинико-анамнестические и молекулярно-генетические предикторы зависимой переменной «ПОНРП». ROC анализ обнаружил высокую специфичность и чувствительность модели. Интегральный показатель прогностической эффективности маркера AUC=83,6 %, судя по экспертной шкале для его значений, свидетельствует об очень хорошем качестве модели. Высокая информативность построенной модели открывает перспективы ее использования в клинической практике для прогнозирования развития отслойки нормально расположенной плаценты в сроки преждевременных родов.

Литература/ References

1. Радзинский ВЕ, Галина ТВ, Кирбасова НП, Маркарян НМ. Резервы снижения кровопотери при абдоминальном родоразрешении. Результаты рандомизированного исследования. *Акушерство и гинекология*. 2015;(6):40-45. [Radzinsky VE, Galina TV, Kirbasova NP, Markaryan NM. Reserves for reducing blood loss during abdominal delivery. Results of a randomized trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; (6): 40-45. (in Russian)]
2. Алегина ЕВ, Тетруашвили НК, Агаджанова АА, Трофимов ДЮ, Донников АЕ. Полиморфизм гена интерлейкина-8 у женщин с привычными потерями беременности. *Акушерство и гинекология*. 2015;(9):33-37. [Alegina EB, Tetrushvili NK, Agadzhanova AA, Trofimov DY, Donnikov AE. Interleukin-8 gene polymorphism in women with recurrent pregnancy losses. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; (9): 33-37. (in Russian)]
3. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Особая книга; 2016. 475 с. [Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. Annotated manual for authors, editors and reviewers. Moscow : Osobaya kniga; 2011. 475. (in Russian)]
4. Воробьев КП. Проблемные вопросы представления материалов клинических исследований. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2005;(2):71–80. [Vorobiev KP. Problematic issues of the presentation of clinical research materials. *Bil', zneboljuvannja i intensivna terapija*. 2005; (2): 71-80. (in Russian)]
5. Зубжицкая ЛБ, Семенова ТВ, Аржанова ОН. Иммуноморфологическое состояние плаценты женщин при табакокурении. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;LXI(6):36-40. [Zubzhitskaya LB, Semenova TV, Arzhanova ON. Immunomorphological state of the placenta of women in tobacco smoking. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2012; LXI (6): 36-40. (in Russian)]
6. Харьковская ОА, Киселева ЛГ, Соловьев АГ, Чумакова ГН, Грызунова ЕМ. Клинико-психологические аспекты табакокурения беременных женщин. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(2):3-7. [Har'kova OA, Kiseleva LG, Solov'ev AG, Chumakova GN, Gryzunova EM. Clinical and psychological aspects of smoking in pregnant women. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2013;11(2):3-7. (In Russian)]
7. Хаитов РМ. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 496 с. [Khaitov RM. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (in Russian)]
8. Prins JR, Hylkema MN, Erwich JJH, Huitema S, Dekkema GJ, Dijkstra FE, Melgert BN. Smoking during pregnancy influences the maternal immune response in mice and humans. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;207(1): DOI: 10.1016/j.ajog.2012.04.017
9. Бич ТА. Клинико-морфологические аспекты хронической никотиновой интоксикации у беременных. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015;(1):73-86. [Beach TA. Clinical and morphological aspects of chronic nicotine intoxication in pregnant women. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaja Evropa*. 2015;(1):73-86. (in Russian)]
10. Anokhova LI, Belokrinitskaya TE, Tarbaeva DA, Belozertseva EP, Dashkevich OY. Smoking as risk factor growth retardation. *Journal of Perinatal Medicine*. 2013; (41): 132-133.
11. Акушерство: Национальное руководство. М.:2016. 1104 с. [Obstetrics: National guide. Moscow: 2016. 1104 p. (in Russian)]

12. Горшинова ВК, Десяткова НВ, Беляева НА, Смольникова ВЮ, Калинина ЕА. Влияние ожирения на исходы лечения в программе экстракорпорального оплодотворения. Ретроспективное исследование за 2013 г. *Акушерство и гинекология*. 2015;(6):79-83. [Gorshinova VK, Desyatкова NV, Belyaeva NA, Smolnikova VY, Kalinina EA. Effect of obesity on the outcome of treatment in the program of in vitro fertilization. Retrospective study for 2013. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; (6): 79-83. (In Russian)]
13. Медведева ИН, Святченко КС. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: свести риск минимуму. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;(3):29-34. [Medvedeva IN, Svyatchenko KS Premature detachment of normal placenta: reduce the risk of a minimum. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija*. 2016;(3):29-34. (in Russian)]
14. Ananath CV, Lavery JA, Vintzileos AM, Skupski DW, Varner M, Saade G, Biggio J, Williams MA, Warner RJ, Wright JD. Severe placental abruption: clinical definition and association with maternal complication. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016; 214 (2):272.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.069
15. Choi SR. Borderline amniotic fluid index and perinatal outcomes in the uncomplicated term pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(3):457-460. DOI: 10.3109/14767058.2015.1004051
16. Кореновский ЮВ, Калитникова ИА, Бурякова СИ, Поповцева АВ, Сузопов ЕВ, Обухова ЛЕ, Буркова ТВ, Барсукова НИ. Регуляция объема амниотической жидкости. *Акушерство и гинекология*. 2016;2:44-48. [Korenovskiy SE, Kalitnikova IA, Buryakova SI, Popovtseva AV, Suzopov EB, Obukhova LE, Burkova TV, Barsukova NI. Regulation of amniotic fluid volume. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (2): 44-48 (In Russian)]
17. Liu H, Zheng Z, Wintour EM. Aquaporins and fetal fluid balance. *Placenta*. 2008;29(10):840-847. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.07.010
18. Макацария АД, Бицадзе ОВ, Хизроева ДХ, Хамани ИВ. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(4):72-82. [Makatsariya AD, Bitsadze OV, Khizroeva DH, Hamani IV. Placental insufficiency in case of complicated pregnancy and the possibility of using dipyridamole. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija*. 2016; 10 (4): 72-82. (in Russian)]
19. Белокриницкая ТЕ, Анохова ЛИ, Страмбовская НН, Тарбаева ДА, Фролова НИ. Полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза у пациенток с преждевременными родами. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2015;3(62):14-17. [Belokrinitskaya TE, Anokhova LI, Strambovskaya NN, Tarbayeva DA, Frolova NI. Polymorphism of candidate genes for hemostasis disorders in patients with preterm labor. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2015; 3 (62): 14-17. (in Russian)]
20. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацария. М. : МИА; 2011. 1056 с. [Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: A guide for physicians. ed. AD. Makatsariya. Moscow: MIA; 2011. 1056 p. (in Russian)]
21. Андреева М.Д. Маркеры тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе и тромбофилией. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; (1): 63-67. [Andreeva MD Markers of thrombophilia in patients with complicated history of pregnancy and thrombophilia. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija*. 2015; (1): 63-67. (In Russian)]
22. Анохова ЛИ, Белокриницкая ТЕ, Страмбовская НН, Тарбаева ДА, Фролова НИ. Генетический полиморфизм PAI-1 5G /675/4G и задержка роста плода. XV Всероссийский научный форум «Мать и Дитя». 2014:10-11. [Anokhova LI, Belokrinitskaya TE, Strambovskaya NN, Tarbayeva YES, Frolova NI. Genetic polymorphism PAI-1 5G / 675 / 4G and delayed fetal growth. XV All-Russian Scientific Forum Mother and Child. 2014: 10-11. (in Russian)]
23. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010;63(6):534-543. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x
24. Lee J, Romero R, Xu Y, Miranda J, Yoo W, Chaemsaitong P. Detection of anti-HLA antibodies in maternal blood in the second trimester to identify patients at risk of antibody-mediated maternal anti-fetal rejection and spontaneous preterm delivery. *Journal of Reproductive Immunology*. 2013;70(2):162-175. DOI: 10.1111/aji.12141

25. Ohgiya Y, Nobusawa H, Seino N, Miyagami O, Yagi N, Hiroto S, Munechika J, Hirose M, Takeyama N, Ohike N, Matsuoka R, Sekizawa A, Gokan T. MR Imaging of Fetuses to Evaluate Placental Insufficiency. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2016;15(2):212-219. DOI: 10.2463/mrms.mp.2015-0051

26. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia – from ultrasound images to histopathological findings. *MedLife*. 2015; (8): 62-65.

27. Moran MC, Mulcahy C, Zombori G, Ryan J, Downey P, McAuliffe FM. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive biology*. 2015; (195): 12-17. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.023

28. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatal*. 2014; 38(3):133-138. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.004

29. Анохова ЛИ, Белокриницкая ТЕ, Тарбаева ДА, Смоляков ЮН. Полиморфизм генов HLAII-DRB1 у пациенток с преждевременными родами.

Забайкальский медицинский вестник. 2017; (1): 24-27. [Anokhova LI, Belokrinitskaya TE, Tarbaeva DA, Smolyakov UN. Polymorphism of HLAII-DRB1 genes in patients with preterm labor. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017; (1): 24-27. (in Russian)]

Сведения об авторах

Анохова Людмила Ильинична, к.м.н., ассистент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(3022)354324; e-mail: milaanokh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7901-9529>
Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(3022)354324; e-mail: tanbell@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>
Смоляков Юрий Николаевич, к.м.н., доцент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(3022)323481; e-mail: smolyakov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>
Патеев Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, Забайкальский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 672039, г. Чита, ул.Александрo-Заводская, д. 30; тел.: +7(3022)352220; e-mail: pateykand@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5059-356X>

Author information

Lyudmila I. Anokhova, Cand.Med.Sci., Assistant, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: milaanokh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7901-9529>
Tatyana E. Belokrinitskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: tanbell@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>
Yuri N. Smolyakov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)323481, <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>
Andrey V. Pateyuk, Dr.Med.Sci., Professor, Transbaikal State University; Address: 30, Aleksandro-Zavodskaya str., Chita, Russian Federation 672039; Phone: +7(3022)352220; e-mail: pateykand@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5059-356X>

Поступила 29.01.2018 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 29 January 2018
Accepted 05 April 2018