

Прогностическая модель расчета риска тяжелой преэклампсии у молодых соматически здоровых женщин

Н.И. Фролова, Т.Е. Белокрыницкая[✉], К.А. Колмакова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

[✉]tanbell24@mail.ru

Аннотация

Цель. Разработать модель прогнозирования тяжелой преэклампсии (ПЭ) у здоровых женщин молодого детородного возраста, не имеющих известных факторов риска ПЭ.

Материалы и методы. Обследованы две группы соматически здоровых женщин 18–35 лет со спонтанной одноплодной беременностью: 100 пациенток с тяжелой ПЭ и 100 женщин с неосложненной беременностью, завершившейся нормальными родами и рождением здорового ребенка (контрольная группа). Все женщины, включенные в исследование, не имели известных факторов риска ПЭ: артериальной гипертензии, аутоиммунных, метаболических заболеваний, болезней почек и сердечно-сосудистой системы, семейного (мать или сестра) или индивидуального анамнеза ПЭ и тромбозов; их индекс массы тела в I триместре гестации – <35 кг/м². Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции. При обработке результатов использовали методы бинарной и многофакторной математической статистики. Анализ прогностических моделей выполнен с помощью логистической регрессии. Для определения диагностической ценности построенной модели использовали ROC-анализ.

Результаты. Построены логистические модели прогнозирования тяжелой ПЭ, в которых в качестве предикторов выступили в различных сочетаниях *AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC*, курение, бактериурия, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), острый вульвовагинит. Из множества моделей наибольшей прогностической ценностью обладает модель с предикторами: бактериурия, ОРВИ, острый вульвовагинит во II–III триместре гестации. ROC-анализ определил высокую специфичность (89,58%) и чувствительность (76,47%) данной модели, а оценка величин интегральных показателей их прогностической эффективности (AUC=0,885) по экспертной шкале свидетельствует об очень хорошем качестве модели.

Заключение. Представленная прогностическая модель позволяет оценить индивидуальный риск развития тяжелой ПЭ у соматически здоровых матерей молодого детородного возраста, не имеющих известных факторов риска ПЭ.

Ключевые слова: беременность, тяжелая преэклампсия, прогнозирование.

Для цитирования: Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Колмакова К.А. Прогностическая модель расчета риска тяжелой преэклампсии у молодых соматически здоровых женщин. Гинекология. 2020; 22 (5): 17–21. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200173

Original Article

A prognostic model to calculate the probability of severe preeclampsia in healthy young reproductive age woman

Nataly I. Frolova, Tatiana E. Belokrinskaya[✉], Kristina A. Kolmakova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

[✉]tanbell24@mail.ru

Abstract

Aim. To develop the prognostic model to calculate the probability of severe preeclampsia in healthy young reproductive age woman.

Materials and methods. This study included two groups of healthy women aged 18–35 years with spontaneous singleton pregnancy: 100 patients with severe preeclampsia (patient group), and 100 women with non-complicated pregnancy (control group). All women had not a risk factors of preeclampsia such as history of hypertension, autoimmune, metabolic, renal, or cardiac diseases, and family or individual history preeclampsia or thromboembolism before this pregnancy. Their body mass index in the 1-st trimester of gestation was <35 kg/sq. m. Gene polymorphisms were detected using the polymerase chain reaction-real time technique. The data were analyzed with methods of binary and multifactorial mathematical statistics. Our analysis of the predictive models was performed by using logistic regression. To determine the diagnostic value of the predictive models used the ROC-curve is followed by determining the area under it (AUC).

Results. Some prognostic models to calculate the probability of severe preeclampsia were build using an anamnestic, clinical and genotypic characteristics and multifactorial analysis. Combination of genotypes *AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC*; tobacco smoking; bacteriuria; acute respiratory infections and/or acute vulvovaginitis during 2–3 trimester of gestation were determinate as most informative predictors of severe preeclampsia. Logistic model included three predictors: bacteriuria; acute respiratory infections and/or acute vulvovaginitis during 2–3 trimester of gestation had higher prognostic value. ROC analysis identified a high specificity (89.58%) and sensitivity (76.47%) of the model, and the integral index of the effectiveness of predictive markers (AUC=0.885), according to the expert scale of values which is indicative of a very high quality model.

Conclusion. It is recommended to use this elaborated predictive model for the purpose of individual risk assessment of severe preeclampsia in healthy young reproductive age woman.

Key words: pregnancy, severe preeclampsia, prognostication.

For citation: Frolova N.I., Belokrinskaya T.E., Kolmakova K.A. A prognostic model to calculate the probability of severe preeclampsia in healthy young reproductive age woman. Gynecology. 2020; 22 (5): 17–21. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200173

Согласно сведениям современной мировой статистики, гипертензивные расстройства осложняют 3–10% беременностей и являются одним из основных факторов материнской и перинатальной смертности [1]. По данным Минздрава России, среди причин материнской смертности в течение последних 10 лет гипертензивные осложнения при беременности занимали 2–4-е места, составив в общей структуре материнских потерь 15,7% в 2014 г., 10,2% в 2015 г., 12,1% в 2017 г., 8,2% в 2018 г. [2, 3]. Актуальность и медико-социальная значимость проблемы обусловлены еще и тем, что эта группа осложнений бере-

менности является причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей, ухудшает качество последующей жизни женщины, повышает риск нарушений физического и нервно-психического развития у потомства и увеличивает у него вероятность соматических заболеваний в будущем [4–6].

По заключению экспертов, надлежащий междисциплинарный подход к лечению и ведению пациенток с гипертензивными расстройствами и преэклампсией (ПЭ) позволяет предотвратить большую часть неблагоприятных исходов для матери и плода [7–9]. В настоящее время хорошо из-

вестно, что ПЭ имеет многофакторную природу и является результатом суммарного воздействия различных факторов (молекулярно-генетических, средовых, эпигенетических и др.) [10, 11]. Стратификация риска при АГ и ПЭ у беременных основана прежде всего на индивидуальной оценке факторов риска, которые в настоящее время хорошо изучены и представлены в клинических рекомендациях профессиональных сообществ акушеров-гинекологов разных стран и сведениях доказательной медицины [7, 12, 13].

Основными направлениями современной медицины является предиктивный и риск-ориентированный подход, что ставит в разряд приоритетных задач персонализированное прогнозирование осложнений беременности с целью предупреждения репродуктивных потерь и ликвидации случаев предотвратимой материнской смертности, 52% из которых вызвано тремя предотвратимыми причинами – кровотечением, сепсисом и гипертензией [9].

По данным официальной статистики, основной удельный вес деторождений в России приходится на женщин молодого детородного возраста 18–35 лет. Ранее нами показано, что на первом ранговом месте в структуре причин критических акушерских состояний у пациенток молодого фертильного возраста находятся ПЭ/эклампсия (у матерей старше 35 лет – сепсис во время родов и в послеродовом периоде), при этом в 56,25% случаев тяжелая ПЭ возникла у матерей изначально низкой степени акушерского риска [14, 15].

Цель исследования – разработать модель прогнозирования тяжелой ПЭ у здоровых женщин молодого детородного возраста, не имеющих известных факторов риска.

Материалы и методы

Для построения модели прогнозирования тяжелой ПЭ проанализированы клинико-анамнестические и лабораторные данные 100 соматически здоровых пациенток с подтвержденной тяжелой ПЭ (основная группа) и 100 женщин с неосложненной беременностью (группа сравнения), сопоставимых по возрасту, социальному статусу, паритету, акушерскому и семейному анамнезу, родоразрешенных в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Читы (главный врач – Е.Н. Агафонова).

Основные критерии включения в исследование: возраст матери от 18 до 35 лет, спонтанная одноплодная беременность, индекс массы тела $<35 \text{ кг/м}^2$ в I триместре гестации, отсутствие вредных привычек (прием алкоголя или наркотических средств), экстрагенитальных заболеваний, семейной (мать или сестра) или индивидуальной истории ПЭ, тромбозов, отягощенного акушерского анамнеза и факторов риска ПЭ и в I триместре гестации [12], согласие женщины на участие в исследовании и разрешение этического комитета (протокол №64 от 23 июня 2014 г. Читинской государственной медицинской академии).

Диагноз «тяжелая ПЭ» ставился согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях Минздрава России и Российского общества акушеров-гинекологов «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.), и базировался на основании таких симптомов, как: тяжелая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление – $>160 \text{ мм рт. ст.}$, диастолическое артериальное давление – $>110 \text{ мм рт. ст.}$), протеинурия более 5 г/л в 24-часовой пробе мочи или $>3 \text{ г/л}$ в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 ч, а также одного или более критериев тяжелой ПЭ, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности: HELLP(ELLP)-синдром; устойчивые головные боли, рвота или другие церебральные или зрительные расстройства; олигурия $<500 \text{ мл/сут.}$; повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение ферментов – аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа; тромбоцитопения и/или ее прогрессирование; боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и др. [12].

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоци-

тов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием комплектов реагентов «КардиоГенетика гипертония», «КардиоГенетика тромбофилия», «Генетика метаболизма фолатов» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор Ю.А. Витковский). Частоты генотипов обследованных пациенток проверили на соответствие закону Харди–Вайнберга.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10 на кафедре высшей математики Забайкальского института железнодорожного транспорта (доцент кафедры кандидат физико-математических наук Л.Г. Гомбоев). Для оценки вклада отдельных предикторов в развитие отслойки плаценты использовали метод логистической регрессии [16].

На I этапе работы построена матрица коэффициентов непараметрической корреляции (по Спирмену). Исследование матрицы выявило значимые (при уровне значимости $p\text{-value} < 0,05$) связи между исследуемыми независимыми переменными и зависимым признаком в уравнении – ПЭ.

На II этапе проведены непараметрические тесты Краскела–Уоллиса межгрупповых различий по отношению к независимой переменной «тяжелая ПЭ».

На III этапе – метод поэтапного включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель логистической регрессии. Относительный вклад отдельных признаков (предикторов) определяли на основе статистики Вальда (Wald Chi-Square, χ^2) и стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака «тяжелая ПЭ» и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовали процент правильной переклассификации (Concordant), а также величину коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D). Получено около 20 уравнений логистической регрессии, из которых производился отбор уравнений, имевших самые высокие значения (более 80%) этого показателя. Прогностическую способность модели оценивали методом ROC-анализа (Receiver operating characteristic) по величине AUC (Area Under Curve) – площади под кривой с 95% доверительными интервалами (ДИ) с учетом стандартной ошибки (SE). Интерпретация показателя AUC проводилась по экспертной шкале, согласно которой при значении, находящемся в пределах интервала 0,9–1,0, качество модели оценивалось как отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное [17].

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных варьировал от 20 до 35 лет, не имел значимых различий у пациенток обеих клинических групп и составил $31,5 \pm 3,3$ года (группа тяжелой ПЭ) и $31,1 \pm 3,9$ года (группа сравнения, $p=0,126$). Массо-ростовые параметры женщин также были сходными: показатели индекса массы тела соответственно $23,6 \pm 4,2$ и $24,1 \pm 3,2 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,093$). Представительницы основной и сравниваемой групп не имели отличий в данных акушерского анамнеза: соответственно первородящие – 50 и 44%; в прошлом имели одни неосложненные роды – 50 и 56% ($p\chi^2=0,396$), неосложненный искусственный аборт – 48 и 42% ($p\chi^2=0,688$).

Анамнестические, клинические и лабораторные сведения о каждой пациентке основной и контрольной групп введены в таблицу базы данных Excel, которая включала следующие параметры, детально описанные нами ранее [11, 15]: тяжелая ПЭ, курение, бактериурия, гестационный пиелонефрит, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), цитомегаловирус, токсоплазмоз, острый неспеци-

Таблица 1. Матрица независимых переменных, ассоциированных с тяжелой ПЭ ($p < 0,05$; Spearman's rank correlation rho)
Table 1. Matrix of independent variables associated with severe preeclampsia – PE ($p < 0,05$; Spearman's rank correlation coefficient rho)

Переменные	S*	p**	rho
AGTR2-1675AA+eNOS3-786CC	195240	0,03939	-0,207424
Курение	310050	2,2e-16	-0,9174245
Аборты в анамнезе	123020	0,01709	0,2392317
Бактериурия	99199	7,757e-05	0,3865256
ОРВИ во II–III триместре гестации	120360	0,01065	0,255655
Острый вульвовагинит во II–III триместре гестации	121640	0,01342	0,247735

*Статистически значимые коэффициенты непараметрической корреляции Спирмена;
 **уровень значимости $p < 0,05$.
 *Statistically significant Spearman's nonparametric correlation coefficients; **the significance $p < 0,05$.

Таблица 2. Межгрупповые различия независимых переменных в тесте Краскела–Уоллиса по отношению к независимой переменной «тяжелая ПЭ»
Table 2. Intergroup differences of independent variables in the Kruskal–Wallis test in relation to the independent variable “severe PE”

Группирующий фактор	χ^2 Краскела–Уоллиса*	df	p
AGTR2-1675AA+eNOS3-786CC	7,6382	2	0,02195
Курение	94,113	13	2,272e-14
Бактериурия	14,641	1	0,00013
ОРВИ во II–III триместре гестации	6,4052	1	0,01138
Острый вульвовагинит во II–III триместре гестации	6,0145	1	0,01419

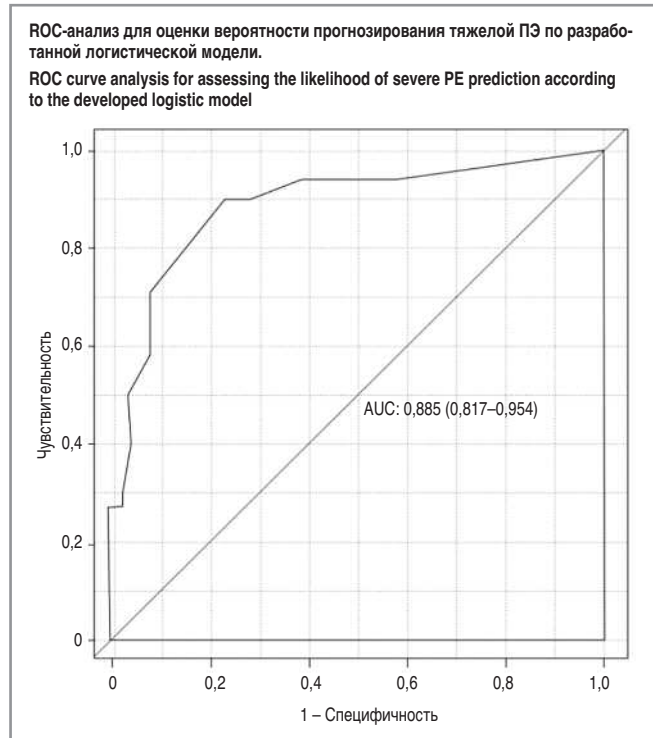
*Статистически значимые различия в тесте Краскела–Уоллиса.
 *Statistically significant differences in the Kruskal–Wallis test

фический вагинит, острый вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомониаз, наличие в цервикальных пробах уреоплазмы в титре $>10^4$, хламидий – дихотомические переменные (принимают два значения), полиморфизмы генов, регулирующих сосудистый тонус (AGT-704T>C, AGT-521C>T, AGTR1-1166A>C, AGTR2-1675G>A, eNO3-786T>C, eNOS3-894G>C, ADD1-1378G>T), функцию эндотелия (CYP11B2-304C>T, GNB3-825C>T), протромботических генов (FVL-1691G>A, FII-20210G>A) – ранговые переменные, какие роды – порядковая переменная, срок гестации и аборты в анамнезе – количественные переменные.

Матрица статистически значимых коэффициентов непараметрической корреляции (по Спирмену), построенная на I этапе работы, представлена в табл. 1 и демонстрирует значимые связи ($p < 0,05$) между исследуемыми независимыми переменными комбинациями AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC, курение, аборты в анамнезе, бактериурия, ОРВИ во II–III триместре гестации, острый вульвовагинит во II–III триместре гестации и зависимым признаком в уравнении «тяжелая ПЭ».

Таблица 3. Коэффициенты модели прогнозирования тяжелой ПЭ
Table 3. The coefficients of severe PE forecasting model ROC curve analysis for assessing the likelihood of severe preeclampsia prediction according to the developed logistic model

Переменные (предикторы)	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Критерий Вальда, Z-value	Pr(> z), уровни значимости
Константа (Intercept)	-2,0548	0,4750	-4,326	1,52e-05
Бактериурия	3,7907	0,7855	4,826	1,40e-06
Острый вульвовагинит во II–III триместре гестации	2,8658	0,6373	4,497	6,90e-06
ОРВИ во II–III триместре гестации	4,0044	1,1687	3,426	0,000611



На II этапе исследования проведены непараметрические тесты Краскела–Уоллиса межгрупповых различий по отношению к независимой переменной «тяжелая ПЭ». Как следует из результатов, представленных в табл. 2, наиболее информативными признаками, достоверно различающими группы сравнения (при уровне значимости $p < 0,05$), являются: комбинация генотипов AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC, курение, бактериурия, ОРВИ, кандидоз.

На основании использования метода поэтапного включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель, мы построили логистические модели тяжелой ПЭ. В разработанных прогностических моделях в качестве предикторов ПЭ выступили в различных сочетаниях следующие признаки: комбинация генотипов AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC, курение, бактериурия, ОРВИ, острый вульвовагинит. Однако наибольший вклад в зависимую переменную «тяжелая ПЭ» продемонстрировали независимые предикторы «бактериурия» (критерий Вальда 4,826, $p < 0,001$) и «острый вульвовагинит во II–III триместре гестации» (критерий Вальда 4,497, $p < 0,001$), «ОРВИ во II–III триместре гестации» (критерий Вальда 3,426, $p < 0,001$); табл. 3.

Математическая модель расчета риска возникновения тяжелой ПЭ у соматически здоровых пациенток молодого детородного возраста построена с использованием метода линейной пошаговой регрессии, который позволяет вычислить вероятность события в зависимости от значений независимых переменных. В качестве независимых переменных представлены: бактериурия (x), острый вульвовагинит во II–III триместре гестации (y), ОРВИ во II–III триместре гестации (a), а вероятность возникновения акушер-

ского осложнения «тяжелая ПЭ» вычисляли по уравнению регрессии:

$\ln(p/(1-p)) = -2,0548 + 3,7907 \cdot x + 2,8658 \cdot y + 4,0044 \cdot a$,
где p – вероятность развития тяжелой ПЭ; x – наличие/отсутствие бактериурии (1/0), y – острый вульвовагинит во II–III триместре гестации (1/0), a – ОРВИ во II–III триместре гестации (1/0).

Итоговое уравнение вероятности развития тяжелой ПЭ приняло вид:

$p = 1 / (1 + \exp(-z))$, где:

\exp – математическая константа: численное значение $e = 2,7$;

$z = -2,0548 + 3,7907 \cdot x + 2,8658 \cdot y + 4,0044 \cdot a$

Все коэффициенты значимы на уровне $p < 0,000611$. При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокую вероятность тяжелой ПЭ, при значении $p < 0,5$ – низкий риск ее развития.

Очевидно, что в рамках рассматриваемой модели наибольший вклад в развитие этого осложнения вносят ОРВИ во II–III триместре гестации (4,0044), наименьший – острый вульвовагинит во II–III триместре гестации (2,8658).

Выявленная при математическом анализе высокая предиктивная значимость переменных «бактериурия», «ОРВИ во II–III триместре гестации» или «острый вульвовагинит во II–III триместре гестации» подтверждает ключевую роль системного воспалительного ответа в патогенезе ПЭ [18–20].

Для определения диагностической ценности модели применен ROC-анализ [16] и построена ROC-кривая (см. рисунок) [17].

Пороговое значение функции в точке отсечения (cut-off) составило 0,5380, в 89,58% случаев логистическая модель правильно предсказывает тяжелую ПЭ (чувствительность) и в 76,47% – правильно предсказывает отсутствие риска развития ПЭ (специфичность). Значение AUC оказалось равным 0,885, что свидетельствует об очень хорошем качестве логистического уравнения [17].

Результаты расчетов, приведенных ниже, демонстрируют различный вклад предикторов в развитие тяжелой ПЭ:

- при ОРВИ во II–III триместре беременности в отсутствие бактериурии и острого вульвовагинита вероятность ПЭ равна 0,875;
- при бактериурии и отсутствии прочих предикторов вероятность ПЭ равна 0,850;
- при остром вульвовагините, перенесенном во II–III триместре гестации, вероятность ПЭ равна 0,692;
- при сочетании предикторов ОРВИ во II–III триместре беременности, бактериурии, острого вульвовагинита вероятность ПЭ максимальна и составляет 0,9998;
- если ни один из перечисленных предикторов не зарегистрирован, то риск развития тяжелой ПЭ минимален и равен 0,11356.

Таким образом, методом логистического регрессионного анализа нами установлены значимые и доступные для применения в клинической практике предикторы зависимой переменной «тяжелая ПЭ», которые, не требуя дополнительных вложений, открывают новые возможности прогнозирования этого грозного осложнения беременности, ассоциированного с высоким риском развития критических акушерских состояний у женщин молодого фертильного возраста, перинатальных заболеваний и потерь.

Заключение

Представленная прогностическая модель позволяет выделить группу риска по развитию тяжелой ПЭ у соматически здоровых матерей молодого детородного возраста, не имеющих известных факторов риска ПЭ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Ukah UV, De Silva DA, Payne B, et al. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of

pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens* 2018; 11: 115–23.

2. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2017 г. М., 2019.

[Main indicators of the obstetrics and gynecology service in the Russian Federation in 2017. Moscow, 2019 (in Russian).]

3. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году. Методическое письмо МЗ РФ от 18.09.2019 г. №15-4/и/2-8714.

[Maternal mortality in the Russian Federation in 2018. Methodical letter of the Ministry of health of the Russian Federation from 18.09.2019 No 15-4/i/2-8714 (in Russian).]

4. Andersgaard AB, Acharya G, Mathiesen EB et al. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206 (2): 143. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.09.032

5. Young B, Hacker MR, Rana S. Physicians knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31 (1): 50–8.

6. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015; 5 (2): 4–9.

[Sidorova I.S. Resolved issues and unresolved problems of preeclampsia in Russia. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 5 (2): 4–9 (in Russian).]

7. RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Pre-eclampsia/Eclampsia. 2010. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg10a/>

8. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization 2011.

9. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, 2016-2030 New York: United Nations, 2015.

10. Scholien RR, Hopman MT, Sweep FC et al. Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (1): 97–105.

11. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности. Новосибирск: Наука, 2019.

[Belokrinitckaya T.E. Frolova N.I., Anokhova L.I. Molecular genetic predictors of pregnancy complications. Novosibirsk: Nauka, 2019 (in Russian).]

12. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 № 15-4/10/2-3484. М., 2016.

[Adamyan L.V., Artymuk N.V., Bashmakova N.V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, in the labor and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol). Ministry of Health service of Russian Federation on June 7, 2016 No. 15-4/10/2-3484. Moscow, 2016 (in Russian).]

13. ACOG Practice Bulletin No. 202. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics Gynecology* 2019; 133 (1): 211–4.

14. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Иожефсон С.А., Колмакова К.А. Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста. *Практическая медицина*. 2019; 17 (4): 32–6. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-32-36

[Belokrinitckaya T.E., Frolova N.I., Iozefson S.A., Kolmakova K.A. Structure of critical obstetric states and maternal mortality in patients of young and late reproductive age. *Prakticheskaya medicina*. 2019; 17 (4): 32–6. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-32-36 (in Russian).]

15. Фролова Н.И. Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста. Дис. ... д-ра мед. наук. Чита, 2020.

[Frolova N.I. The main predictors and confounders of reproductive disorders in women of early fertile age. Dis. ...the Doctor of Medical Sciences. Chita, 2020 (in Russian).]

16. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011.

[Lang T.A., Sesik M. How to describe the statistics in medicine. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2011 (in Russian).]

17. Hernandez-Orallo J. ROC curves for regression. *Pattern Recognition* 2013; 46 (12): 3395–411.
18. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы). *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 23–7. [Lomova O.N., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. Syndrome of the system inflammatory answer and pregnancy (review of literature). *Obstetrics and gynecology*. 2012; 1: 23–7 (in Russian).]
19. Mihi D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54 (2): 160–6.
20. Perucci LO, Corrêa MD, Dusse LM et al. Resolution of inflammation pathways in preeclampsia - a narrative review. *Immunol Res* 2017; 65 (4): 774–89. DOI: 10.1007/s12026-017-8921-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фролова Наталья Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Колмакова Кристина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

Nataly I. Frolova – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: taasyaa@mail.ru

Tatiana E. Belokrinitskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Kristina A. Kolmakova – Assistant of Prof., Obstetrics and Gynecology Department, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020