

DOI: 10.24835/1607-0771-2019-2-16-32

Прогнозирование рождения маловесного для гестационного возраста ребенка: оценка эффективности алгоритма Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) в первом триместре беременности

Т.А. Ярыгина¹, Р.С. Батаева^{2, 3}

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

³ ООО “Центр медицины плода МЕДИКА”, г. Москва

Цель исследования – оценка эффективности прогнозирования рождения маловесного для гестационного возраста (МГВ) ребенка по скрининговому алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation). В амбулаторных условиях в 2015–2017 гг. было безвыборочно обследовано 2 500 пациенток в сроках беременности от 11⁺¹ до 13⁺⁶ нед. Критериями включения были одноплодная беременность и живой плод в полости матки на момент проведения исследования. Критерии исключения – многоплодная беременность, врож-

денные пороки развития и хромосомные аномалии плода. Расчет индивидуального риска рождения недоношенного МГВ ребенка осуществлялся с учетом материнских клинико-эпидемиологических характеристик, среднего артериального давления, пульсационного индекса в маточных артериях, PAPP-A в сыворотке крови матери с использованием программного комплекса (ПК) Astraia Software (version 2.8, 3.0) (Германия). Основным изучаемым исходом была масса новорожденного менее 10-го перцентиля значений для данного геста-

Т.А. Ярыгина – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Р.С. Батаева – к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач ООО “Центр медицины плода МЕДИКА”, г. Москва.

Контактная информация: 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики. Ярыгина Тамара Александровна. Тел.: +7 (495) 215-12-15. E-mail: chermashe@yandex.ru

ационного возраста. 447 случаев были исключены из анализа по причине отсутствия информации об исходах беременности ($n = 265$), наличия врожденных пороков развития и хромосомных аномалий плода ($n = 159$), самопроизвольного прерывания беременности до 22 нед ($n = 23$). В итоговый анализ было включено 2 053 пациентки. 137 (6,7%) новорожденных имели массу менее 10-го перцентиля, включая 37 (1,8%) недоношенных, рожденных до 37 нед беременности, и 100 (4,9%) доношенных при родах в сроке ≥ 37 нед. Для прогнозирования рождения недоношенного МГВ ребенка качество модели скрининга оценивалось как хорошее с AUC 0,836 (95%-й доверительный интервал (ДИ) – 0,819–0,852) ($P < 0,001$). Оптимальный порог отсечки для определения риска рождения недоношенного МГВ ребенка для российской популяции соответствовал значению $\leq 1 : 162$, обеспечивая выявление более 83,8% подобных случаев при 23,1%-й фракции ложно-положительных результатов. Для прогнозирования рождения МГВ ребенка в доношенный срок качество модели скрининга не достигло приемлемого – AUC 0,650 (95%-й ДИ – 0,633–0,675). Хорошая эффективность прогнозирования рождения недоношенного МГВ ребенка позволяет относить пациенток с положительными результатами скрининга в группу высокого риска с выработкой индивидуального алгоритма динамического наблюдения за состоянием плода.

Ключевые слова: комбинированный скрининг первого триместра беременности, маловесный для гестационного возраста, ассоциированный с беременностью протеин А (РАРР-А), пульсационный индекс в маточных артериях, среднее артериальное давление.

Цитирование: Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Прогнозирование рождения маловесного для гестационного возраста ребенка: оценка эффективности алгоритма Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) в первом триместре беременности // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2019. № 2. С. 16–32.

DOI: 10.24835/1607-0771-2019-2-16-32.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка (замедление) роста плода – один из больших акушерских синдромов, при котором плод не может достичь заложенного потенциала роста. С 2016 г. для антенатальной диагностики задержки роста плода рекомендовано использовать положения Международного консенсуса, проведенного по Дельфийской системе, объединяющего как доплерометрические, так и фетометрические параметры [1]. Аналогичный международный консенсус установил диагноз “задержка роста у новорожденного” опубликован в 2018 г. [2].

Однако в настоящее время в Российской Федерации масса новорожденного оценивается в соответствии с процентильными значениями для срока беременности на момент родоразрешения. Вес менее 10-го перцентиля расценивается как малый (“маловесный”) для гестационного возраста (коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) P05.0, P05.1, P05.9, относящиеся к группе P05 “замедленный рост и недостаточность питания плода”).

Диагнозы “задержка роста и гипотрофия различных степеней для новорожденных” не имеют кодов в МКБ-10, не используются в официальной отчетной документации и статистике. В связи с этим для исследований, анализирующих в качестве исходов массу новорожденных, в зарубежной литературе используется термин “маловесный для гестационного возраста” (МГВ) [3].

В нашей стране ежегодно замедленный рост и недостаточность питания диагностируются у более чем 116 000 новорожденных, составляя 6,4% от числа своевременных и 16,3% от числа преждевременных родов [4].

МГВ новорожденные имеют повышенные риски неонатальной гибели; развития ранних осложнений с необходимостью госпитализации ребенка в отделения реанимации и интенсивной терапии [5]; развития поздних кардиоваскулярных и эндокринных осложнений, приводящих к сокращению продолжительности предстоящей жизни [6].

При этом большинство случаев перинатальной гибели могут быть предотвращены, а частота развития постнатальных осложнений может быть значительно снижена за

счет улучшения прогнозирования [7–9]; индивидуального подхода в ведении беременности [10]; профилактического лечения пациенток группы высокого риска, которое должно быть начато до 16 нед беременности [11, 12].

В последние годы ведущими мировыми центрами медицины плода (Великобритания, Испания) были предложены алгоритмы раннего прогнозирования задержки роста плода и рождения МГВ ребенка [13–18].

В Российской Федерации в рамках национального проекта Министерства здравоохранения Российской Федерации [19] внедрен безвыборочный ранний скрининг на риск хромосомных аномалий по алгоритму, позволяющему произвести одновременный расчет риска развития преэклампсии и рождения недоношенного МГВ ребенка [15, 20, 21]. В 2017 г. в нашей стране охват ранним пренатальным скринингом достиг 80% беременных [22].

Оценка эффективности указанного алгоритма по прогнозированию преэклампсии на российской популяции была проведена А.М. Холиным и соавт. [23, 24], в отношении прогнозирования рождения МГВ ребенка подобный анализ в нашей стране не проводился.

Целью данного исследования было проведение оценки эффективности прогнозирования рождения МГВ ребенка по скрининговому алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation (FMF), Великобритания) [15].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В амбулаторных условиях на базе ООО “Центр медицины плода МЕДИКА” (г. Москва) в 2015–2017 гг. было безвыборочно обследовано 2 500 пациенток в сроках беременности от 11⁺¹ до 13⁺⁶ нед.

Критерии включения: одноплодная беременность и живой плод в полости матки на момент проведения исследования. Критерии исключения: многоплодная беременность, врожденные пороки развития и хромосомные аномалии плода. Информированное согласие на проведение исследования было получено у каждой пациентки.

Ранний пренатальный скрининг проводился в полном соответствии с алгоритмом

FMF [21] с использованием программного комплекса (ПК) Astraia Software (version 2.8, 3.0) (Германия) врачами ультразвуковой диагностики (действующий российский сертификат врача ультразвуковой диагностики), имеющими действующие сертификаты FMF для определения ультразвуковых маркеров I триместра беременности, включая исследование кровотока в маточных артериях.

Для каждой пациентки заполнялась электронная карта ПК Astraia Software с данными общего, семейного и акушерского анамнеза, включая возраст беременной; расовую принадлежность; паритет (количество беременностей продолжительностью 24 нед и более); рождение МГВ ребенка в анамнезе у повторнородящих; способ зачатия; курение; наличие сахарного диабета и его тип, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, семейного анамнеза преэклампсии.

Измерялись текущая масса тела (кг) и рост (см) пациентки. Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²) определялся ПК Astraia Software автоматически по стандартной формуле.

Артериальное давление (АД) измерялось по международным правилам с расчетом среднего АД (СрАД) ПК Astraia Software (по формуле: разницу систолического и диастолического АД поделить на три и к результату прибавить значение диастолического АД) [21].

Биохимический анализ на определение уровня ассоциированного с беременностью протеина А (pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)) в сыворотке крови беременных проводился на анализаторе DELFIA Xpress (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, США). Перевод абсолютных значений биохимических показателей в значения, кратные медианам (multiple of median (MoM)), с учетом материнских характеристик осуществлялся автоматически ПК Astraia Software.

Пульсационный индекс в маточных артериях с обеих сторон определялся в соответствии с рекомендациями FMF трансвагинальным доступом [22, 24] на ультразвуковом аппарате Voluson E8 Expert (GE Healthcare, США) с использованием 4D внутриполостного мультисекторного датчика (5–13 МГц).

На основании полученных результатов производился расчет индивидуального риска рождения МГВ ребенка с использованием предустановленного FMF порога отсечки $\leq 1 : 150$ [15, 25]. Данные об исходах беременностей были получены в результате телефонного интервьюирования пациенток.

Основным изучаемым исходом была масса новорожденного менее 10-го перцентиля значений для данного гестационного возраста [26].

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения MedCalc и Statistica 64 (version 13). Количественные параметры представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей (интерквартильный диапазон), 10–90-го перцентилей, минимального – максимального значений. Для оценки различий количественных и качественных переменных между группами применялись критерии Манна–Уитни, χ^2 и точный критерий Фишера. Различия при $P < 0,05$ считались статистически значимыми.

Для оценки прогностической точности алгоритма применялся ROC-анализ с оценкой площади под кривой (Area under Curve (AUC)). Оценка AUC проводилась по шкале, согласно которой качество модели прогнозирования определяется как отличное (outstanding) при $AUC \geq 0,9$, хорошее (excellent) – при $0,8 \leq AUC < 0,9$, приемлемое (acceptable) – при $0,7 \leq AUC < 0,8$ [27]. Для определения оптимального порога отсечки применялся индекс Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из настоящего исследования мы исключили 447 случаев по причине отсутствия детальной информации о течении и исходах беременности (наличие акушерских осложнений, точный гестационный срок на момент родоразрешения, масса и пол новорожденного, данные о состоянии ребенка и течении неонатального периода) ($n = 265$), наличия врожденных пороков развития и хромосомных аномалий плода ($n = 159$), самопроизвольного прерывания беременности до 22 нед ($n = 23$). В итоговый анализ было включено 2 053 пациентки.

1 916 (93,3%) беременностей закончились рождением ребенка массой ≥ 10 -го перцентиля: данные случаи были отнесе-

ны к контрольной группе исследования. 137 (6,7%) случаев с массой новорожденного менее 10-го перцентиля были разделены на группы с учетом срока беременности на момент родоразрешения: 37 (1,8%) случаев преждевременного родоразрешения (до 37 нед) и 100 (4,9%) случаев своевременных родов (≥ 37 нед).

В табл. 1 приведены клинико-эпидемиологические характеристики обследованных, стратифицированные в зависимости от массы новорожденных и срока на момент родоразрешения. В случаях недоношенного МГВ новорожденного по сравнению с контрольной группой у матерей наблюдались достоверно более высокая частота антифосфолипидного синдрома, преждевременных родов в анамнезе, рождения МГВ ребенка при предыдущей беременности и семейного анамнеза преэклампсии. По сравнению с группой доношенных МГВ новорожденных у матерей достоверно выше была частота антифосфолипидного синдрома и семейного анамнеза преэклампсии. Длительность госпитализации недоношенного МГВ новорожденного была достоверно выше, чем в двух других группах исследования. В сравнении с группой контроля в случаях доношенного МГВ новорожденного достоверно больше пациенток имели низкий ИМТ и преждевременные роды в анамнезе.

Табл. 2 отражает биофизические и биохимические показатели скрининга в группах исследования. В случаях рождения недоношенных МГВ детей отмечалось достоверное понижение МоМ PAPP-A по сравнению с группой доношенных МГВ и группой контроля. В группе доношенных МГВ уровень МоМ PAPP-A также был достоверно ниже, чем в группе контроля. Пульсационный индекс в маточных артериях (МоМ) был достоверно выше в группе недоношенных МГВ по сравнению с доношенными МГВ и группой контроля. СрАД (МоМ) было достоверно выше показателей контрольной группы у доношенных МГВ детей и не превышало показатели группы контроля у недоношенных МГВ.

С применением предустановленного FMF порогового значения риска рождения недоношенного МГВ ребенка ($\leq 1 : 150$) в группу высокого риска в I триместре беременности были отнесены 482 (23,5%) беременные, в группу низкого риска – 1 571 (76,5%).

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические характеристики 2 053 пациенток с одноплодной беременностью, прошедших ранний комбинированный скрининг, разделенных на группы в соответствии с массой новорожденного и гестационным возрастом на момент родоразрешения

Параметры	Масса новорожденных ≥ 10 -го перцентиля для гестационного возраста (n = 1 916)	МГВ доношенных новорожденных (n = 100)	МГВ недоношенных новорожденных (n = 37)
Возраст матери, годы	32,0 29,0–36,0 27,0–39,0 18,0–57,0	33,0 29,0–37,0 27,8–39,2 25,0–43,0	32,0 30,8–35,0 26,0–38,2 22,0–42,0
Неевропеоидная раса, абсолютное (относительное, %) количество	1 (0,1%)	–	1 (2,7%)
Первородящие, абсолютное (относительное, %) количество	1 050 (54,8%)	70 (70,0%)	23 (62,1%)
ИМТ, кг/м ²	21,7 19,9–24,5 18,6–28,5 15,1–47,5	21,3 19,3–24,6 18,1–28,0 15,5–34,0	22,2 19,6–26,7 18,9–29,9 16,5–42,9
Низкий ИМТ (<20,00 кг/м ²), абсолютное (относительное, %) количество	344 (18,0%)	28 (28,0%)*	8 (21,6%)
Нормальный ИМТ (20,00–24,99 кг/м ²), абсолютное (относительное, %) количество	1 106 (57,8%)	49 (49,0%)	18 (48,6%)
Высокий ИМТ ($\geq 25,00$ кг/м ²), абсолютное (относительное, %) количество	466 (24,3%)	23 (23,0%)	11 (29,8%)
Курение, абсолютное (относительное, %) количество	96 (5,0%)	3 (3,0%)	2 (5,4%)
Сахарный диабет, абсолютное (относительное, %) количество	12 (0,6%)	2 (2,0%)	–
Хроническая гипертензия, абсолютное (относительное, %) количество	57 (2,9%)	2 (2,0%)	3 (8,1%)
Системная красная волчанка, абсолютное (относительное, %) количество	10 (0,5%)	–	–
Антифосфолипидный синдром, абсолютное (относительное, %) количество	18 (0,9%)	–	3 (8,1%)*
Преждевременные роды в анамнезе, абсолютное (относительное, %) количество	42 (4,8%)	6 (20,0%)*	4 (28,6%)*
Преэклампсия в анамнезе, абсолютное (относительное, %) количество	73 (3,8%)	2 (2,0%)	3 (8,1%)
Рождение МГВ ребенка в анамнезе, абсолютное (относительное, %) количество	39 (2,0%)	5 (5,0%)	3 (8,1%)*
Семейный анамнез преэклампсии, абсолютное (относительное, %) количество	48 (2,5%)	–	4 (10,8%)*×

Таблица 1 (окончание).

Параметры	Масса новорожденных ≥10-го перцентиля для гестационного возраста (n = 1 916)	МГВ доношенных новорожденных (n = 100)	МГВ недоношенных новорожденных (n = 37)
Экстракорпоральное оплодотворение, абсолютное (относительное, %) количество	313 (16,3%)	19 (19,0%)	5 (13,5%)
Срок на момент родоразрешения, нед	39,0 38,0–40,0 38,0–41,0 22,0–42,0	39,0 38,0–40,0 38,00–41,0 37,0–42,0	31,0* 28,0–34,3 25,0–36,0 23,0–36,0
Масса новорожденного, г	3 450,0 3 190,0–3 703,0 2 950,0–3 988,0 1 380,0–4 560,0	2 630,0* 2 460,0–2 796,0 2 300,0–2 860,0 1 900,0–2 915,0	1 100,0* 775,0–1 627,0 420,0–1 996,0 350,0–2 240,0
Перцентиль массы	50,0 33,0–70,0 18,0–86,0 10,0–100,0	5,0* 0,0–7,0 0,0–8,0 0,0–9,0	6,0* 3,0–9,0 1,0–9,0 0,0–9,0
Госпитализация ребенка до первой выписки из стационара, сутки	5,0 3,0–5,0 3,0–6,0 2,0–95,0	5,0 3,0–6,0 3,0–10,0 2,0–25,0	30,0* 19,0–60,0 9,6–76,5 5,0–90,0

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (первая строка ячейки), интерквартильного диапазона (вторая строка ячейки), 10–90-го перцентилей (третья строка ячейки), минимального – максимального значений (четвертая строка ячейки). * – достоверные различия с контрольной группой при $P < 0,05$, × – достоверные различия между группами доношенных и недоношенных МГВ новорожденных при $P < 0,05$.

Таблица 2. Биофизические и биохимические показатели комбинированного скрининга I триместра беременности у 2 053 пациенток, разделенных на группы в соответствии с массой новорожденного и гестационным возрастом на момент родоразрешения

Показатели скрининга I триместра беременности	Масса новорожденных ≥10-го перцентиля для гестационного возраста (n = 1 916)	МГВ доношенных новорожденных (n = 100)	МГВ недоношенных новорожденных (n = 37)
Пульсационный индекс в маточных артериях, МоМ	1,01 0,83–1,20 0,70–1,54 0,35–2,53	1,11 0,84–1,27 0,64–1,54 0,37–1,84	1,90* 1,68–2,51 1,52–2,74 0,92–4,25
PAPP-A, МоМ	1,05 0,69–1,54 0,46–2,14 0,03–8,27	0,85* 0,50–1,29 0,38–1,68 0,02–3,53	0,52* 0,38–0,95 0,25–1,59 0,05–3,34
СрАД, МоМ	1,07 1,01–1,12 0,97–1,17 0,83–1,41	1,10* 1,04–1,15 0,99–1,21 0,93–1,30	1,09 1,03–1,13 0,96–1,18 0,92–1,25

Представление данных и обозначения как в табл. 1.

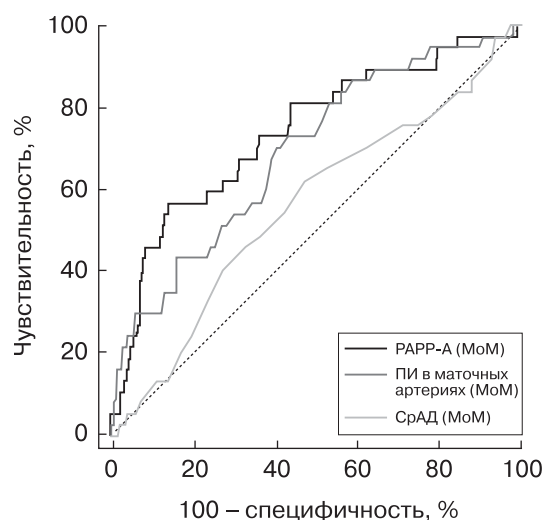


Рис. 1. ROC-анализ эффективности прогнозирования рождения недоношенного МГВ ребенка с помощью индивидуальных скрининговых параметров.

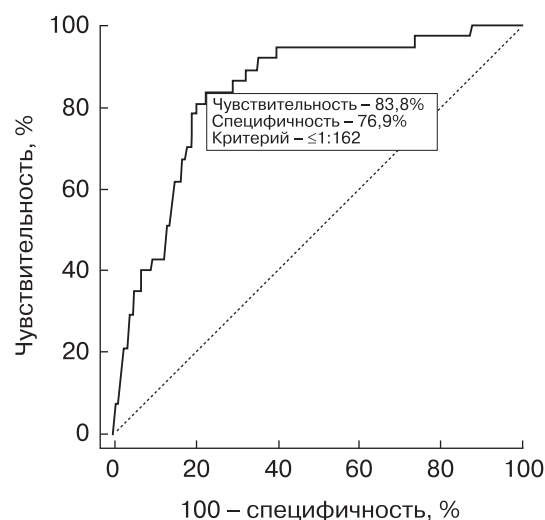


Рис. 2. ROC-анализ эффективности прогнозирования рождения недоношенного МГВ ребенка с помощью комбинированного алгоритма.

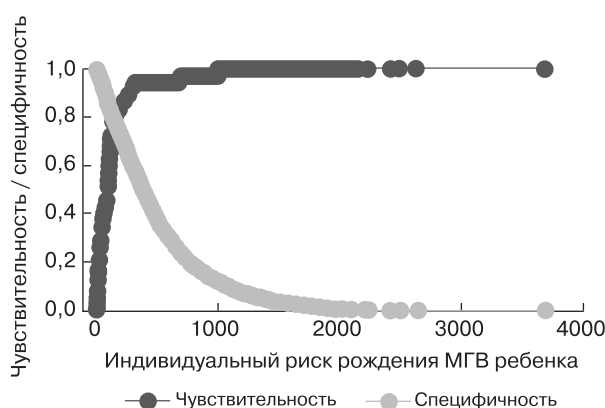


Рис. 3. Расчет оптимального порога отсечки для прогнозирования рождения недоношенного МГВ ребенка с помощью комбинированного алгоритма.

В группах высокого и низкого риска общая частота рождения МГВ ребенка составила 15,6% (75/482) и 3,9% (62/1571) соответственно. Из них частота рождения недоношенного МГВ ребенка составила 6,2% (30/482) и 0,44% (7/1571), доношенного МГВ ребенка – 9,3% (45/482) и 3,5% (55/1571) в группах высокого и низкого риска соответственно.

Таким образом, чувствительность и специфичность прогнозирования рождения недоношенного МГВ ребенка по результатам комбинированного скрининга составили 81,1 и 77,5% соответственно (фракция ложно-отрицательных результатов – 18,9%, фракция ложно-положительных результатов – 22,5%). Чувствительность и специфич-

ность прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка составили 45,0 и 75,3% (фракция ложно-отрицательных результатов – 55,0%, фракция ложно-положительных результатов – 24,7%).

ROC-анализ (ретроспективный) подтвердил различия в AUC для прогнозирования рождения МГВ ребенка в случаях преждевременного и своевременного родоразрешения.

В прогнозировании рождения недоношенного МГВ ребенка с использованием отдельных показателей скрининга (МоМ) (рис. 1) только AUC PAPP-A достигла приемлемого качества модели, соответствуя 0,738 (95% -й доверительный интервал (ДИ) ($\pm 1,96\sigma$) – 0,717–0,757) ($P < 0,0001$). Для

Таблица 3. Прогностическая точность раннего комбинированного скрининга на рождение недоношенного МГВ ребенка с использованием оптимального порога отсечки

Показатели информативности	Значения
AUC	0,836
Оптимальный порог отсечки	$\leq 1 : 162$
Чувствительность	83,8%
Специфичность	76,9%
Фракция ложно-отрицательных результатов	16,2%
Фракция ложно-положительных результатов	23,1%
Предсказательная ценность положительного теста	6,5%
Предсказательная ценность отрицательного теста	99,6%
Отношение правдоподобия для положительного результата	3,62
Отношение правдоподобия для отрицательного результата	0,21
Точность	77,0%

Таблица 4. Показатели чувствительности скрининга на рождение недоношенного МГВ ребенка при заданных параметрах специфичности

Специфичность, %	Чувствительность, %	95% -й ДИ, %	Порог отсечки (риск)
80,0	78,4	62,2–91,9	$\leq 1 : 141$
90,0	43,2	29,7–62,2	$\leq 1 : 78$
95,0	31,0	16,2–48,6	$\leq 1 : 44$

Таблица 5. Показатели специфичности скрининга на рождение недоношенного МГВ ребенка при заданных параметрах чувствительности

Специфичность, %	Чувствительность, %	95% -й ДИ, %	Порог отсечки (риск)
80,0	78,2	61,4–82,1	$\leq 1 : 146$
90,0	63,4	11,5–76,3	$\leq 1 : 266$
95,0	25,3	10,4–63,9	$\leq 1 : 672$

пульсационного индекса в маточных артериях AUC составила 0,690 (95%-й ДИ – 0,669–0,711) ($P = 0,001$), для СрАД – 0,557 (95%-й ДИ – 0,535–0,580) ($P = 0,248$).

Для прогнозирования рождения недоношенного МГВ ребенка качество полной комбинированной модели скрининга (рис. 2) оценивалось как хорошее с AUC 0,836 (95%-й ДИ – 0,819–0,852) ($P < 0,001$). Оптимальный порог отсечки для определения риска рождения недоношенного МГВ ребенка для российской популяции соответствовал значению $\leq 1 : 162$ (рис. 3), обеспечивая выявление более 83,8% подобных случаев (табл. 3).

Произведено определение пороговых значений отсечки при фиксированных параметрах специфичности (табл. 4) и чувствительности (табл. 5) (ранний комбинированный скрининг на рождение недоношенного МГВ ребенка).

Аналогичные расчеты были проведены для случаев рождения доношенного МГВ ребенка. Прогностические возможности отдельных скрининговых показателей были значительно слабее для данных сроков родоразрешения: для РАРР-А значения AUC составили 0,606 (95%-й ДИ – 0,584–0,627), СрАД – 0,594 (95%-й ДИ – 0,535–0,580) и пульсационного индекса в маточных артериях – 0,548 (95%-й ДИ – 0,526–0,570) (рис. 4).

Для прогнозирования рождения МГВ ребенка в доношенный срок качество полной комбинированной модели скрининга (рис. 5) не достигло приемлемого – AUC 0,650 (95%-й ДИ – 0,633–0,675). Оптимальный порог отсечки для прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка для российской популяции составил $\leq 1 : 256$ (рис. 6) с прогностическими характеристиками, приведенными в табл. 6.

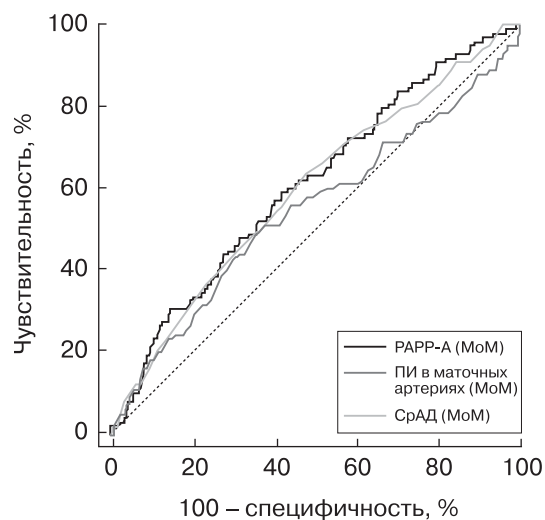


Рис. 4. ROC-анализ эффективности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка с помощью индивидуальных скрининговых параметров.

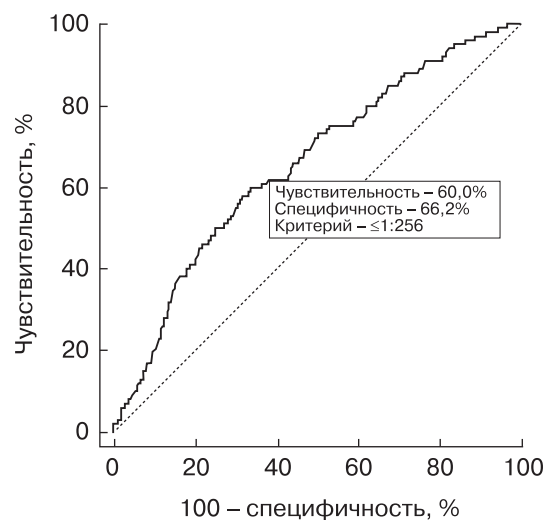


Рис. 5. ROC-анализ эффективности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка с помощью комбинированного алгоритма.

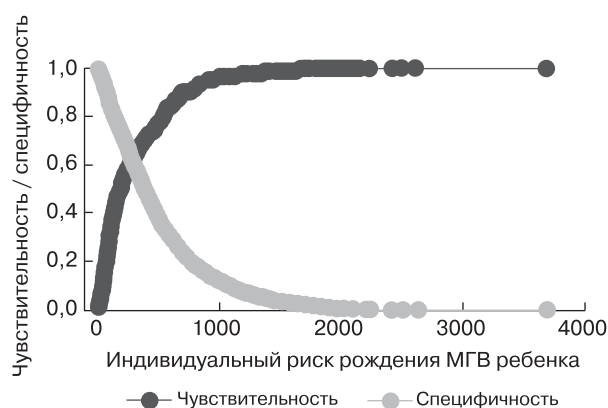


Рис. 6. Расчет оптимального порога отсечки для прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка с помощью комбинированного алгоритма.

Таблица 6. Прогностическая точность раннего комбинированного скрининга на рождение доношенного МГВ ребенка с использованием оптимального порога отсечки

Показатели информативности	Значения
AUC	0,650
Оптимальный порог отсечки	$\leq 1 : 256$
Чувствительность	60,0%
Специфичность	66,2%
Фракция ложно-отрицательных результатов	40,0%
Фракция ложно-положительных результатов	33,8%
Предсказательная ценность положительного теста	8,5%
Предсказательная ценность отрицательного теста	96,9%
Отношение правдоподобия для положительного результата	1,77
Отношение правдоподобия для отрицательного результата	0,60
Точность	65,0%

Таблица 7. Показатели чувствительности скрининга на рождение доношенного МГВ ребенка при заданных параметрах специфичности

Специфичность, %	Чувствительность, %	95% -й ДИ, %	Порог отсечки (риск)
80,0	41,0	31,0–51,0	≤ 1 : 141
90,0	20,0	13,0–31,0	≤ 1 : 78
95,0	9,2	4,5–17,0	≤ 1 : 44

Таблица 8. Показатели специфичности скрининга на рождение доношенного МГВ ребенка при заданных параметрах чувствительности

Специфичность, %	Чувствительность, %	95% -й ДИ, %	Порог отсечки (риск)
80,0	41,0	33,0–52,1	≤ 1 : 133
90,0	17,1	10,0–27,0	≤ 1 : 74
95,0	8,0	3,0–14,0	≤ 1 : 42

Произведено определение пороговых значений отсечки при фиксированных параметрах специфичности (табл. 7) и чувствительности (табл. 8) (ранний комбинированный скрининг на рождение доношенного МГВ ребенка).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании впервые в Российской Федерации проведена оценка эффективности комбинированного пренатального скрининга в 11⁺¹–13⁺⁶ нед беременности, основанного на алгоритме FMF, прогнозирующего рождение недоношенного МГВ ребенка, и прогностических возможностей индивидуальных скрининговых параметров.

Преыдушие российские исследования [28–31] не являлись безвыборочными, анализировали отдельные биохимические и биофизические параметры и включали в структуру диагностики дополнительные клиничко-лабораторные показатели (витамин D, аутоантитела, гены тромбофилии), что может ограничивать их применение в качестве скрининговых алгоритмов.

По результатам нашего исследования уровень PAPP-A достоверно снижается в случаях рождения как недоношенного, так и доношенного МГВ ребенка, что соответствует результатам всех крупных зарубежных публикаций и клинических рекомендаций [32–37].

Уровень PAPP-A является единственным скрининговым маркером, изолированное использование которого продемонстри-

ровало приемлемое качество модели прогнозирования рождения недоношенного МГВ ребенка. Однако этот маркер значительно уступает эффективности комбинированной модели, работающей с учетом не только биохимических показателей, но и данных анамнеза, ультразвукового исследования маточных артерий, показателей артериального давления и антропометрических характеристик беременной.

Несмотря на статистически достоверное повышение пульсационного индекса в маточных артериях в случаях последующего рождения недоношенного МГВ ребенка, изолированное использование данного показателя имеет низкую прогностическую эффективность, что также соответствует данным метаанализа, подтверждающего необходимость использования комбинированных алгоритмов [38].

Уровень СрАД как изолированный показатель также не позволяет в I триместре беременности достоверно разделить пациентов контрольной группы и МГВ доношенных и недоношенных новорожденных.

Из включенных в комбинированный алгоритм клиничко-эпидемиологических характеристик в нашем исследовании у пациентов с МГВ новорожденными достоверно чаще встречались антифосфолипидный синдром, рождение МГВ ребенка при предыдущей беременности, преждевременные роды и семейный анамнез преэклампсии, однако частота этих факторов риска в общей когорте обследованных нами пациентов низка и составляет 1,0, 2,3, 2,5 и 2,5% соответственно.

Достоверно большее количество пациенток с низким ИМТ среди беременных с доношенными МГВ новорожденными по сравнению с контрольной группой может быть связано с применением в Российской Федерации популяционных нормативов массы новорожденных, учитывающих только пол и гестационный возраст при рождении [26], а не кастомизированных нормативов, принимающих во внимание антропометрические характеристики матери (рост и масса) и ее этническую принадлежность [5, 39].

Таким образом, можно предполагать низкую эффективность прогнозирования рождения МГВ ребенка в I триместре беременности на основании только материнских характеристик, в особенности у первородящих пациенток, что совпадает с выводами крупных популяционных европейских исследований [40–43].

Исследование показало высокую чувствительность (81,1%) комбинированного алгоритма FMF по прогнозированию в I триместре беременности рождения недоношенного МГВ ребенка на российской популяции с более низкой специфичностью (77,5%), чем в оригинальном исследовании [15] (55,5 и 89,1% соответственно) при использовании предустановленного порога отсечки $\leq 1 : 150$.

При выборе оптимального порога отсечки $\leq 1 : 162$ применение комбинированного алгоритма FMF на российской популяции показало хорошие результаты по шкале оценки AUC, позволяя спрогнозировать 83,8% случаев рождения недоношенного МГВ ребенка уже в I триместре беременности при 23,1% ложно-положительных и 16,2% ложно-отрицательных результатов.

Относительно прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка эффективность алгоритма была значительно меньше и не достигла приемлемого качества. При использовании оптимального порога отсечки $\leq 1 : 256$ в I триместре беременности к группе высокого риска относятся 60,0% случаев при 33,8% ложно-положительных и 40,0% ложно-отрицательных результатов.

Комбинируя полученные данные, для российской популяции может быть предложен оптимальный порог отсечки $\leq 1 : 141$, позволяющий в I триместре беременности прогнозировать 78,4% случаев рождения

недоношенного и 41,0% случаев рождения доношенного МГВ ребенка с 20,0%-м уровнем ложно-положительных результатов и уровнями ложно-отрицательных – 21,6 и 59,0% соответственно. Аналогичный высокий уровень ложно-положительных результатов данного прогностического алгоритма был отмечен и в других странах [44].

Достаточно высокая эффективность прогнозирования рождения недоношенного МГВ ребенка позволяет относить пациенток с положительными результатами скрининга в группу высокого риска с выработкой индивидуального алгоритма динамического наблюдения за состоянием плода (ультразвуковая фетометрия, ультразвуковое исследование состояния гемодинамики в системе “мать–плацента–плод”, кардиомониторное наблюдение) и решением клиническими специалистами вопроса о назначении профилактического лечения [7, 9–12, 37, 45].

Высокая прогностическая ценность отрицательного результата (99,6% для рождения недоношенного и 96,9% для рождения доношенного МГВ ребенка) может быть использована для формирования группы беременных низкого риска, не нуждающихся в дополнительном антенатальном контроле состояния плода.

Повышение чувствительности и специфичности алгоритма может быть достигнуто внедрением дополнительных маркеров, таких как плацентарный фактор роста (placental growth factor (PlGF)) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)), в скрининговые протоколы [15, 17, 18]. Однако заметное увеличение стоимости исследования может являться существенным ограничением безвыборочного применения расширенных биохимических панелей [46], в то время как определение уровня PAPP-A на данный момент уже проводится каждой пациентке при расчете индивидуального риска хромосомных аномалий плода [19].

Для повышения эффективности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка необходимо применение дополнительных скрининговых алгоритмов в III триместре беременности [47–51].

К сильным сторонам нашего исследования относятся безвыборочность и четкое соблюдение методологии исследования био-

физических и биохимических маркеров с контролем качества, проводимым на ПК Astraia Software согласно требованиям FMF. Именно нарушение методологии может являться одной из причин неоправданно низкой эффективности диагностических алгоритмов [44].

Слабой стороной исследования является относительно небольшой объем когорты пациенток, однако на настоящий момент в Российской Федерации не опубликованы результаты исследований по раннему прогнозированию рождения недоношенного МГВ ребенка на больших выборках.

Учитывая широкий охват беременных ранним комбинированным скринингом на всей территории Российской Федерации и результаты нашего пилотного исследования, можно продолжить оценку его эффективности в других российских регионах, имеющих собственные клинко-эпидемиологические особенности пациенток, и внедрение дополнительных скрининговых алгоритмов для прогнозирования рождения МГВ ребенка в доношенные сроки беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. V. 48. No. 3. P. 333–339. Doi: 10.1002/uog.15884.
- Beune I.M., Bloomfield F.H., Ganzevoort W., Embleton N.D., Rozance P.J., van Wassenae-Leemhuis A.G., Wynia K., Gordijn S.J. Consensus based definition of growth restriction in the newborn // *J. Pediatr.* 2018. V. 196. P. 71–76. Doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059.
- Tan M.Y., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., de Paco Matallana C., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Singh M., Molina F.S., Persico N., Jani J.C., Plasencia W., Greco E., Papaioannou G., Wright D., Nicolaides K.H. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 52. No. 1. P. 52–59. Doi: 10.1002/uog.19077.
- Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации за 2017 г. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. 171 с.
- Chiossi G., Pedroza C., Costantine M.M., Truong V.T.T., Gargano G., Saade G.R. Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 50. No. 2. P. 156–166. Doi: 10.1002/uog.17381.
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., Thornburg K.L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. No. 1. P. 61–73. Doi: 10.1056/NEJMra0708473.
- Lindqvist P.G., Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005. V. 25. No. 3. P. 258–264. Doi: 10.1002/uog.1806.
- Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M., Malik A., Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study // *BMJ.* 2013. V. 346: f108. Doi: 10.1136/bmj.f108.
- Nohuz E., Riviere O., Coste K., Vendittelli F. Is prenatal identification of small-for-gestational-age fetuses useful? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. Doi: 10.1002/uog.20282. [Epub ahead of print]
- Deter R.L., Lee W., Yeo L., Erez O., Ramamurthy U., Naik M., Romero R. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. V. 218. No. 2S. P. S656–S678. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.210.
- Roberge S., Nicolaides K., Demers S., Hyett J., Chaillet N., Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017. V. 216. No. 2. P. 110–120. Doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
- Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С., Муминова К.Т. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений // *Акушерство и гинекология.* 2018. № 8. С. 12–18. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.12-18>.
- Karagiannis G., Akolekar R., Sarquis R., Wright D., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2011. V. 29. No. 2. P. 148–154. Doi: 10.1159/000321694.
- Poon L., Karagiannis G., Staboulidou I., Shafiei A., Nicolaides K.H. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 1. P. 58–65. Doi: 10.1002/pd.2520.
- Poon L.C., Syngelaki A., Akolekar R., Lai J., Nicolaides K.H. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 16–27. Doi: 10.1159/000341712.
- Crovetto F., Crispi F., Scazzocchio E., Mercade I., Meler E., Figueras F., Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. V. 43. No. 1. P. 34–40. Doi: 10.1002/uog.12537.
- Crovetto F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Roma E., Dominguez C., Figueras F.

- First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. V. 48. No. 3. P. 340–348. Doi: 10.1002/uog.15879.
18. Crovetto F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Figueras F., Gratacos E. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 3. P. 349–356. Doi: 10.1002/uog.15919.
19. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Одегова Н.О., Степнова С.В., Лагкуева Ф.К., Леонова В.Ю. Современная концепция и инновационные алгоритмы пренатальной диагностики в рамках нового национального проекта Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации “Дородовая (пренатальная) диагностика нарушений развития ребенка” // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010. Т. 11. № 1. С. 8–12.
20. Nicolaides K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks’ assessment // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 1. P. 3–6. Doi: 10.1002/pd.2685.
21. Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2018. № 4. С. 77–88.
22. Анализ результатов раннего пренатального скрининга в Российской Федерации “АУДИТ-2018”. Информационно-справочные материалы. М., 2018. 111 с.
23. Холин А.М., Ходжаева З.С., Иванец Т.Ю., Гус А.И. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сыровоточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 5. С. 42–48.
24. Холин А.М., Муминова К.Т., Балашов И.С., Ходжаева З.С., Боровиков П.И., Иванец Т.Ю., Гус А.И. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 8. С. 74–84. Doi: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.74-84>.
25. Акушерско-гинекологическая база данных Astraia. Версия 1.23. Руководство пользователя. 2012. С. 38.
26. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants // *BMC Pediatr.* 2013. V. 59. Doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
27. Hosmer D.W., Lemeshow S. Assessing the fit of the model // *Applied Logistic Regression.* 2nd ed. / Ed. by D.W. Hosmer, S. Lemeshow. NY: John Wiley & Sons, 2000. P. 143–202.
28. Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н.Г., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 7. С. 34–44. Doi: 10.18565/aig.2017.7.34-44.
29. Игнатко И.В., Мирющенко М.М. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода // *Здоровье и образование в XXI веке.* 2016. Т. 18. № 1. С. 1–4.
30. Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Смоляков Ю.Н. Метод прогнозирования задержки роста плода в сроки недоношенной беременности // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016. Т. 1. № 2. С. 12–17.
31. Черепанова Н.А., Замалева Р.С., Мальцева Л.И., Фризина А.В., Лазарева В.К., Зефирова Т.П., Железова М.Е. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин // *Практическая медицина.* 2016. № 1. С. 63–67.
32. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D., Porter T.F., Luthy D., Comstock C.H., Hankins G., Berkowitz R.L., Merkatz I., Craigo S.D., Timor-Tritsch I.E. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial) // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. V. 191. No. 4. P. 1446–1451. Doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.052.
33. Spencer K., Cowans N.J., Avgidou K., Molina F., Nicolaides K.H. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 31. No. 1. P. 15–19. Doi: 10.1002/uog.5165.
34. Vandenberghe G., Mensink I., Twisk J.W.R., Blankenstein M.A., Heijboer A.C., van Vugt J.M.G. First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 10. P. 955–961. Doi: 10.1002/pd.2807.
35. Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S., Dicke J.M., Gray D.L., Odibo A.O. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. V. 201. No. 4. P. 412.e1–412.e6. Doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.016.
36. Conserva V., Signaroldi M., Mastroianni C., Stampalija T., Ghisoni L., Ferrazzi E. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester // *Prenat. Diagn.* 2010. V. 30. No. 10. P. 1007–1009. Doi: 10.1002/pd.2579.
37. RCOG Green Top Guideline No. 31. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational Age Fetus. 2nd ed. 2014. Режим доступа: // https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf, свободный. Загл. с экрана. 15.03.2019.
38. Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., Zamora J., Thilaganathan B., Illanes S.E., Thangaratnam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. V. 43. No. 5. P. 500–507. Doi: 10.1002/uog.13275.

39. Gardosi J., Francis A., Turner S., Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. V. 218 (2S). P. S609–S618. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.011.
40. Monier I., Blondel B., Ego A., Kaminski M., Goffinet F., Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study // *BJOG.* 2015. V. 122. P. 518–527. Doi: 10.1111/1471-0528.13148.
41. Monier I., Blondel B., Ego A., Kaminski M., Goffinet F., Zeitlin J. Does the presence of risk factors for fetal growth restriction increase the probability of antenatal detection? A French national study // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2016. V. 30. No. 1. P. 46–55. Doi: 10.1111/ppe.12251.
42. Stephens K., Al-Memar M., Beattie-Jones S., Dhanjal M., Lees C. OC10.05: How effective are we at detecting small-for-gestational-age infants? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 52. No. S1. P. 22–23. Doi: 10.1002/uog.19270.
43. Sovio U., White I.R., Dacey A., Pasupathy D., Smith G.C.S. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study // *Lancet.* 2015. V. 386. No. 10008. P. 2089–2097. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2.
44. Mosimann B., Pfiffner C., Amylidi-Mohr S., Risch L., Surbek D., Raio L. First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age – a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm // *Swiss Med. Wkly.* 2017. V. 147: w14498. Doi: 10.4414/smww.2017.14498.
45. Williams M., Turner S., Butler E., Gardosi J. Fetal growth surveillance – current guidelines, practices and challenges // *Ultrasound.* 2018. V. 26. No. 2. P. 69–79. Doi: 10.1177/1742271X18760657.
46. Lakshmy S., Ziyauulla T., Rose N. OC10.02: Implementation of first trimester screening for PE and FGR in low-resource settings // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 52. No. S1. P. 21–22. Doi: 10.1002/uog.19267.
47. Fadigas C., Guerra L., Garcia-Tizon Larroca S., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 35–37 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 715–721. Doi: 10.1002/uog.14847.
48. Bakalis S., Stoilov B., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 30–34 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 707–714. Doi: 10.1002/uog.14777.
49. Fadigas C., Peeva G., Mendez O., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 35–37 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 46. No. 2. P. 191–197. Doi: 10.1002/uog.14862.
50. Fadigas C., Saiid Y., Gonzalez R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35–37 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 5. P. 559–565. Doi: 10.1002/uog.14816.
51. Bakalis S., Silva M., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 5. P. 551–558. Doi: 10.1002/uog.14771.

REFERENCES

1. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. V. 48. No. 3. P. 333–339. Doi: 10.1002/uog.15884.
2. Beune I.M., Bloomfield F.H., Ganzevoort W., Embleton N.D., Rozance P.J., van Wassenaer-Leemhuis A.G., Wynia K., Gordijn S.J. Consensus based definition of growth restriction in the newborn // *J. Pediatr.* 2018. V. 196. P. 71–76. Doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059.
3. Tan M.Y., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., de Paco Matallana C., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Singh M., Molina F.S., Persico N., Jani J.C., Plasencia W., Greco E., Papaioannou G., Wright D., Nicolaides K.H. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 52. No. 1. P. 52–59. Doi: 10.1002/uog.19077.
4. The main indicators of maternal and child health, the activities of the children's and maternity facilities in the Russian Federation for 2017. M.: Ministry of Health of Russian Federation, 2018. 171 p. (Document in Russian)
5. Chiozzi G., Pedroza C., Costantine M.M., Truong V.T.T., Gargano G., Saade G.R. Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 50. No. 2. P. 156–166. Doi: 10.1002/uog.17381.
6. Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., Thornburg K.L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. No. 1. P. 61–73. Doi: 10.1056/NEJMra0708473.
7. Lindqvist P.G., Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005. V. 25. No. 3. P. 258–264. Doi: 10.1002/uog.1806.
8. Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M., Malik A., Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study // *BMJ.* 2013. V. 346: f108. Doi: 10.1136/bmj.f108.
9. Nohuz E., Riviere O., Coste K., Vendittelli F. Is prenatal identification of small-for-gestational-age fetuses useful? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. Doi: 10.1002/uog.20282. [Epub ahead of print]

10. Deter R.L., Lee W., Yeo L., Erez O., Ramamurthy U., Naik M., Romero R. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. V. 218. No. 2S. P. S656–S678. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.210.
11. Roberge S., Nicolaides K., Demers S., Hyett J., Chaillet N., Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017. V. 216. No. 2. P. 110–120. Doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
12. Khodjaeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S., Muminova K.T. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications // *Obstetrics and Gynecology*. 2018. No. 8. P. 12–18. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.12-18>. (Article in Russian)
13. Karagiannis G., Akolekar R., Sarquis R., Wright D., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2011. V. 29. No. 2. P. 148–154. Doi: 10.1159/000321694.
14. Poon L., Karagiannis G., Staboulidou I., Shafiei A., Nicolaides K.H. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 1. P. 58–65. Doi: 10.1002/pd.2520.
15. Poon L.C., Syngelaki A., Akolekar R., Lai J., Nicolaides K.H. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 16–27. Doi: 10.1159/000341712.
16. Crovetto F., Crispi F., Scazzocchio E., Mercade I., Meler E., Figueras F., Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. V. 43. No. 1. P. 34–40. Doi: 10.1002/uog.12537.
17. Crovetto F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Roma E., Dominguez C., Figueras F. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. V. 48. No. 3. P. 340–348. Doi: 10.1002/uog.15879.
18. Crovetto F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Figueras F., Gratacos E. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 3. P. 349–356. Doi: 10.1002/uog.15919.
19. Zhuchenko L.A., Andreeva E.N., Odegova N.O., Stepnova S.V., Lagkueva F.K., Leonova V.Yu. Modern concept and innovative algorithms for prenatal diagnosis in the new national project of the Ministry of Health of Russian Federation // *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010. V. 11. No. 1. P. 8–12. (Article in Russian)
20. Nicolaides K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 1. P. 3–6. Doi: 10.1002/pd.2685.
21. Varygina T.A., Bataeva R.S. Methodology of 1st trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to Fetal Medicine Foundation algorithm (FMF) // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018. No. 4. P. 77–88. (Article in Russian)
22. Analysis of the results of early prenatal screening in the Russian Federation “AUDIT-2018”. Moscow, 2018. 111 p. (Document in Russian)
23. Kholin A.M., Khodzhaeva Z.S., Ivanets T.Yu., Gus A.I. Screening of early preeclampsia in the first trimester of pregnancy on the basis of combined estimate of maternal serum placental growth factor and uterine artery Doppler // *Obstetrics and Gynecology*. 2015. No. 5. P. 42–48. (Article in Russian)
24. Kholin A.M., Muminova K.T., Balashov I.S., Khodzhaeva Z.S., Borovikov P.I., Ivanets T.Yu., Gus A.I. Prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy: the validation of screening algorithms in the Russian population // *Obstetrics and Gynecology*. 2017. No. 8. P. 74–84. Doi: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.74-84>. (Article in Russian)
25. Astraia Software Obstetric and Gynaecological Database Application. Version 1.23. Manual. 2012. P. 38. (Manual in Russian)
26. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants // *BMC Pediatr.* 2013. V. 59. Doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
27. Hosmer D.W., Lemeshow S. Assessing the fit of the model // *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. / Ed. by D.W. Hosmer, S. Lemeshow. NY: John Wiley & Sons, 2000. P. 143–202.
28. Strizhakov A.N., Miryushchenko M.M., Ignatko I.V., Popova N.G., Florova V.S., Kuznetsov A.S. Prediction of fetal growth restriction in high-risk patients // *Obstetrics and Gynecology*. 2017. No. 7. P. 34–44. Doi: 10.18565/aig.2017.7.34-44. (Article in Russian)
29. Ignatko I.V., Miryushchenko M.M. Predictive factors for intrauterine fetal growth restriction // *Health and Education in the XXI Century*. 2016. V. 18. No. 1. P. 1–4. (Article in Russian)
30. Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.E., Smolyakov Yu.N. Method for prediction of intrauterine growth restriction during preterm pregnancy // *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016. V. 1. No. 2. P. 12–17. (Article in Russian)
31. Cherepanova N.A., Zamaleeva R.S., Maltseva L.I., Frizina A.V., Lazareva V.K., Zephyrova T.P., Zhelezova M.E. New forecasting capabilities the fetal growth restriction in women // *Practical Medicine*. 2016. No. 1. P. 63–67. (Article in Russian)
32. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D., Porter T.F., Luthy D., Comstock C.H., Hankins G., Berkowitz R.L., Merkatz I., Craigo S.D., Timor-Tritsch I.E. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial) // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. V. 191.

- No. 4. P. 1446–1451.
Doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.052.
33. Spencer K., Cowans N.J., Avgidou K., Molina F., Nicolaides K.H. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 31. No. 1. P. 15–19.
Doi: 10.1002/uog.5165.
34. Vandenberghe G., Mensink I., Twisk J.W.R., Blankenstein M.A., Heijboer A.C., van Vugt J.M.G. First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 10. P. 955–961.
Doi: 10.1002/pd.2807.
35. Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S., Dicke J.M., Gray D.L., Odibo A.O. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. V. 201. No. 4. P. 412.e1–412.e6. Doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.016.
36. Conserva V., Signaroldi M., Mastroianni C., Stampalija T., Ghisoni L., Ferrazzi E. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester // *Prenat. Diagn.* 2010. V. 30. No. 10. P. 1007–1009.
Doi: 10.1002/pd.2579.
37. RCOG Green Top Guideline No. 31. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational Age Fetus. 2nd ed. 2014. Режим доступа: // https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf, свободный. Загл. с экрана. 15.03.2019.
38. Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., Zamora J., Thilaganathan B., Illanes S.E., Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. V. 43. No. 5. P. 500–507. Doi: 10.1002/uog.13275.
39. Gardosi J., Francis A., Turner S., Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. V. 218 (2S). P. S609–S618.
Doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.011.
40. Monier I., Blondel B., Ego A., Kaminski M., Goffinet F., Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study // *BJOG.* 2015. V. 122. P. 518–527.
Doi: 10.1111/1471-0528.13148.
41. Monier I., Blondel B., Ego A., Kaminski M., Goffinet F., Zeitlin J. Does the presence of risk factors for fetal growth restriction increase the probability of antenatal detection? A French national study // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2016. V. 30. No. 1. P. 46–55. Doi: 10.1111/ppe.12251.
42. Stephens K., Al-Memar M., Beattie-Jones S., Dhanjal M., Lees C. OC10.05: How effective are we at detecting small-for-gestational-age infants? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 52. No. S1. P. 22–23. Doi: 10.1002/uog.19270.
43. Sovio U., White I.R., Dacey A., Pasupathy D., Smith G.C.S. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study // *Lancet.* 2015. V. 386. No. 10008. P. 2089–2097. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2.
44. Mosimann B., Pfiffner C., Amylidi-Mohr S., Risch L., Surbek D., Raio L. First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age – a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm // *Swiss Med. Wkly.* 2017. V. 147: w14498.
Doi: 10.4414/sm.w.2017.14498.
45. Williams M., Turner S., Butler E., Gardosi J. Fetal growth surveillance – current guidelines, practices and challenges // *Ultrasound.* 2018. V. 26. No. 2. P. 69–79. Doi: 10.1177/1742271X18760657.
46. Lakshmy S., Ziyaulla T., Rose N. OC10.02: Implementation of first trimester screening for PE and FGR in low-resource settings // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 52. No. S1. P. 21–22.
Doi: 10.1002/uog.19267.
47. Fadigas C., Guerra L., Garcia-Tizon Larroca S., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 35–37 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 715–721. Doi: 10.1002/uog.14847.
48. Bakalis S., Stoilov B., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 30–34 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 707–714. Doi: 10.1002/uog.14777.
49. Fadigas C., Peeva G., Mendez O., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 35–37 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 46. No. 2. P. 191–197. Doi: 10.1002/uog.14862.
50. Fadigas C., Saiid Y., Gonzalez R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35–37 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 5. P. 559–565. Doi: 10.1002/uog.14816.
51. Bakalis S., Silva M., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 5. P. 551–558. Doi: 10.1002/uog.14771.

Performance of screening for small-for-gestational age newborn at first trimester using the algorithm proposed by the Fetal Medicine Foundation

T.A. Yarygina¹, R.S. Bataeva^{2,3}

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ Fetal Medicine Centre, Moscow

T.A. Yarygina – M.D., Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Radiology Division, Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow. R.S. Bataeva – M.D., Ph.D., Associate Professor, Division of Diagnostic Ultrasound, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Medical Director and Consultant, Fetal Medicine Centre, Moscow.

The aim of this study was to evaluate the performance of screening for small-for-gestational age newborns at first trimester using the algorithm proposed by the Fetal Medicine Foundation. This was an observational follow-up cohort study on 2500 patients who were seen at the outpatient clinic for their pregnancy in 2015–2017 and who opted to have screening for chromosomal abnormalities and small-for-gestational age preterm neonates at 11⁺¹–13⁺⁶ weeks' gestation ultrasound scan. The inclusion criterion was singleton pregnancy with a live fetus at the time the screening was performed. The exclusion criteria were multiple pregnancy, fetal structural and chromosomal abnormalities. The individual risk for small-for-gestational age preterm newborn was calculated by the algorithm that combines maternal factors, mean arterial pressure, pregnancy-associated plasma protein-A, and uterine artery pulsatility index with the help of Astraia Software (version 2.8, 3.0) (Germany). The main outcome measure was small-for-gestational age that defined as birthweight below the 10th percentile according to the sex-specific actual-age growth charts for preterm and term infants used in Russian Federation. We excluded 447 cases because of loss to follow-up (n = 265), fetal abnormalities (n = 159), and miscarriages before 22 weeks (n = 23), leaving for the final analysis 2053 patients. 137 (6.7%) neonates were small-for-gestational age, including 37 (1.8%) cases of small-for-gestational age preterm neonates and 100 (4.9%) cases of small-for-gestational age term neonates. The use of the screening algorithm for small-for-gestational age preterm newborns in Russian population achieved a good diagnostic efficacy (area under curve (AUC) – 0.836, 95% confidence interval (CI) – 0.819–0.852) (P < 0,001) with optimal cut-off ≤ 1 : 162 that provided sensitivity of 83.8% with false positive rate of 23.1%. In cases of small-for-gestational age term neonates 1st trimester screening didn't achieve an acceptable diagnostic efficacy (AUC – 0.650, 95% CI – 0.633–0.675). Taking into account good performance of screening for small-for-gestational age preterm newborns, patients screening-positive for small-for-gestational age preterm newborn can be classified as high risk group in customizing antenatal care, justifying the need for increased surveillance.

Key words: combined first-trimester screening, small-for-gestational age, pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure.

Citation: Yarygina T.A., Bataeva R.S. Performance of screening for small-for-gestational age newborn at first trimester using the algorithm proposed by the Fetal Medicine Foundation // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2019. No. 2. P. 16–32. DOI: 10.24835/1607-0771-2019-2-16-32. (Article in Russian)