

# 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)

Т.А. Ярыгина<sup>1</sup>, Р.С. Батаева<sup>2, 3</sup>

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

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

<sup>3</sup> ООО “Центр медицины плода МЕДИКА”, г. Москва

В статье представлено описание методики проведения раннего пренатального скрининга с расчетом индивидуального риска развития преэклампсии и задержки роста плода в 11<sup>+</sup>–13<sup>+</sup> нед беременности, проводимого согласно алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) одновременно со скринингом на наличие у плода синдромов Дауна, Эдвардса и Патау. Расчет индивидуального риска развития преэклампсии и задержки роста плода осуществляется с учетом материн-

ских характеристик, среднего артериального давления, пульсационного индекса в маточных артериях, ассоциированного с беременностью протеина А (pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)) и плацентарного фактора роста (placental growth factor (PlGF)) в сыворотке матери. Представлена характеристика каждого из этих параметров в предсказательной оценке риска развития преэклампсии и задержки роста плода. Отражены диагностические возможности данного алгорит-

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:** 101000 г. Москва, ул. Мясницкая, д. 32, стр. 1, 3-й этаж, ООО “Центр медицины плода МЕДИКА”. Ярыгина Тамара Александровна. Тел.: +7 (495) 215-12-15. E-mail: chermashe@yandex.ru

ма и его преимущества над классическими системами формирования групп высокого риска по развитию преэклампсии, учитывающих только материнские характеристики.

**Ключевые слова:** комбинированный скрининг первого триместра беременности, задержка роста плода, преэклампсия, среднее артериальное давление, пульсационный индекс в маточных артериях, ассоциированный с беременностью протеин А (PAPP-A), плацентарный фактор роста (PlGF).

**Цитирование:** 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.

## Введение

Большие акушерские синдромы, к которым относятся преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, являются одними из ключевых тем научных исследований во всем мире. Частота преэклампсии и эклампсии в нашей стране составляет соответственно 32,5 и 0,15 случаев на 1 000 родов, что в абсолютных числах – более 70 тысяч осложненных беременностей ежегодно [1]. Замедленный рост и недостаточность питания диагностируются у 7,4% новорожденных, при этом среди недоношенных детей этот показатель увеличивается до 17,9%. Общее число новорожденных с задержкой внутриутробного роста составляет ежегодно более 130 000 [1].

По данным официальной статистики, на сегодняшний день не отмечается тенденции к снижению частоты этих осложнений, являющихся одной из основных причин материнской [1, 2] и перинатальной [1] заболеваемости. Вместе с тем при надлежащем междисциплинарном сотрудничестве боль-

шинство случаев с неблагоприятными исходами могли бы быть предотвратимыми [3].

Результаты проведенного аудита материнской смертности от преэклампсии в регионах России в 2015 г. показали, что одной из основных причин материнской смертности от преэклампсии/эклампсии явилось отсутствие прогнозирования преэклампсии (особенно ранней и тяжелой) [4].

По последним клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, всем женщинам при планировании беременности и в течение беременности должна проводиться оценка факторов риска преэклампсии [5]. Поэтому своевременное выявление пациенток группы высокого риска по задержке роста плода и преэклампсии/эклампсии является одной из первостепенных задач в охране материнства и детства сегодня.

Практические рекомендации Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)) по роли ультразвукового исследования в скрининге на риск развития преэклампсии рекомендуют применять в первом триместре беременности комбинированные алгоритмы [6].

С этой целью Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation (FMF), Великобритания) был разработан алгоритм прогнозирования преэклампсии и задержки роста плода при проведении раннего пренатального скрининга в 11<sup>+1</sup>–13<sup>+6</sup> нед при одноплодной беременности [7–10].

Алгоритм FMF производит расчет индивидуальных рисков по теории вероятности Байеса [11], построенной на совмещении исходного риска, основанного на материнских факторах, с полученными результатами различных сочетаний биофизических и биохимических измерений [7–10].

Таким образом, при проведении раннего пренатального скрининга, который представляет собой комбинированный мультипараметрический тест, включающий в себя анализ материнских характеристик, ультразвуковое исследование и биохимический анализ крови, производится расчет индивидуальных рисков не только хромосомных аномалий плода (трисомии 13, 18 и 21), но и риск развития преэклампсии и задержки роста плода [10].

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный риск
Трисомия 21	1: 153	1: 1999
Трисомия 18	1: 375	1: 7497
Трисомия 13	1: 1175	<1: 20000
Преэклампсия до 34 недель беременности		1: 729
Преэклампсия до 37 недель беременности		1: 156
Задержка развития плода до 37 недель беременности		1: 299

**Рис. 1.** Пример результатов одновременного расчета индивидуальных рисков хромосомных аномалий плода, развития преэклампсии и задержки роста плода.

Все расчеты проводятся при помощи специализированной компьютерной программы Astraia Software (Германия), прошедшей сертификацию FMF (рис. 1).

Немаловажную роль при прогнозировании преэклампсии и задержки роста плода играют акушерский и семейный анамнез женщины, ее антропометрические показатели и демографические характеристики. Вот почему ранний пренатальный скрининг начинается с опроса женщины (индивидуальные риски преэклампсии и задержки роста плода рассчитываются с учетом всех вышеперечисленных показателей) [7–10].

#### Демографические характеристики матери, общий и акушерский анамнез

При расчете риска преэклампсии и задержки роста плода учитываются следующие вопросы анкетирования преаналитического этапа комбинированного скрининга на хромосомные аномалии плода [12].

- Возраст беременной.
- Расовая принадлежность.
- Паритет (количество беременностей продолжительностью 24 нед и более).
- Способ зачатия (естественное зачатие/стимуляция овуляции без экстракорпорального оплодотворения/экстракорпоральное оплодотворение). *В случае экстракорпорального оплодотворения обязательно указывается его тип: стандартный протокол/криопротокол с обязательным указанием даты криоконсервации эмбрионов/донация яйцеклеток с обязательным указанием возраста донора яйцеклеток (либо биологической матери в программах сурrogатного материнства).*
- Курение при настоящей беременности (да/нет).

– Сахарный диабет (да/нет). При наличии сахарного диабета указывается его тип (1-й или 2-й).

– Текущие масса тела и рост матери. Рост и массу тела беременной необходимо измерять непосредственно в клинике при проведении скрининга [10]. *Использование приблизительных показателей, записанных со слов пациенток, заведомо вносит погрешность в интерпретацию результатов биофизических и биохимических исследований и приводит к некорректному расчету индивидуальных рисков.*

В алгоритм скрининга непосредственно на задержку роста плода и преэклампсию включены следующие вопросы, от ответов на которые также зависит, попадает ли женщина в соответствующую группу риска или нет [7–10].

- Системная красная волчанка (да/нет).
- Антифосфолипидный синдром (да/нет).
- Преэклампсия при предыдущей беременности (да/нет).
- Гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности (да/нет). Наличие гипотрофии у плода при предыдущей беременности рассчитывается при помощи программного модуля, который позволяет оценить соответствие массы тела новорожденного нормативным значениям гестационного срока на момент родов.
- Преэклампсия у матери пациентки (да/нет).

#### Биофизические параметры

К биофизическим параметрам комбинированного скрининга относятся показатели артериального давления (АД) и пульсационный индекс (ПИ) в маточных артериях.

АД является важнейшим биофизическим параметром для расчета риска преэклампсии и задержки роста плода. FMF рекомендуется использование автоматических тонометров, имеющих три размера манжеты, которые должны регулярно калиброваться [13, 14].

Основные правила измерения АД у беременных при проведении комбинированного скрининга в соответствии с требованиями FMF представлены ниже (рис. 2) [15].

- Беременная должна сидеть в расслабленной позиции, обе ноги стоят на полу, не скрещиваются.



Рис. 2. Измерение АД у беременных (пояснение в тексте).

– Обе руки располагаются на подставках на уровне сердца.

– Манжету нужно накладывать на 2–3 см выше локтевого сгиба при положении руки под углом  $45^\circ$  к туловищу. Манжеты тонометра выбираются согласно окружности плеча пациентки: маленький размер (менее 22 см), нормальный (22–32 см) и большой (33–42 см), так как от их правильного размера зависит правильность измерения АД. Например, ложное повышение диастолического АД отмечается у лиц с избыточной массой тела, особенно если манжета наложена неплотно. И наоборот, наложение манжеты с “нахлестом” на плечо у астенизированных пациенток занижает истинные показатели АД.

– Начало измерений после 5-минутного отдыха.

– АД измеряется одновременно на обеих руках, так как большая разница в цифрах АД между руками встречается у ряда здоровых пациенток и при патологических состояниях, таких как коарктация аорты, некоторые заболевания периферических

сосудов, односторонние нейромышечные и скелетно-мышечные аномалии [15].

– Производится серия (в среднем по 2–4) измерений с минутным интервалом до получения результатов с разницей не более 10 мм рт. ст. для систолического и 6 мм рт. ст. для диастолического АД на каждой из рук. Фиксируются по два последних стабильных измерения для каждой руки.

В алгоритме FMF используется показатель среднего АД (СрАД). СрАД в клинической практике называют давление всего сердечного цикла, которое практически не изменяется по мере продвижения пульсовой волны от проксимального отдела аорты к ее разветвлениям и не зависит от погрешностей измерения [16]. СрАД является важнейшим параметром гемодинамики, отражающим уровень тканевой перфузии, в том числе и плацентарного русла. СрАД не равно среднему арифметическому между показателями систолического и диастолического АД. СрАД на 40% определяется уровнем систолического АД, на 60% – диастолического АД [17]. СрАД можно рассчитать по специальной формуле: разницу систолического и диастолического АД поделить на три и к результату прибавить значение диастолического АД [17, 18].

Но для более корректного измерения показателя FMF рекомендует использование автоматических тонометров с функцией измерения СрАД [14]. Если тонометром СрАД не определяется автоматически, программное обеспечение рассчитывает его на основании введенных оператором четырех показателей систолического и диастолического АД: по 2 для каждой руки. При высоких цифрах СрАД отмечаются повышенные риски преэклампсии и задержки роста плода [19].

Поскольку СрАД находится в зависимости от ряда материнских характеристик, в особенности массы тела и хронической артериальной гипертензии, для максимально эффективного его использования в комбинированном скрининге применяется перевод его показателя в значения МоМ (multiple of median) (кратные медиане) [20].

Это осуществляется путем деления цифр СрАД пациентки на медиану СрАД у пациенток с такой же массой тела и аналогичным анамнезом по артериальной гипертензии. Если уровень СрАД у данной пациент-



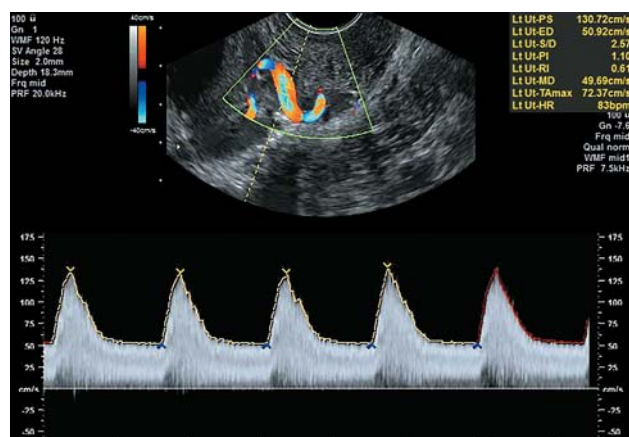


Рис. 3. Измерение ПИ в маточных артериях (пояснение в тесте).

ки будет больше среднего популяционного, то значения МоМ будут больше единицы и ее индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода будет повышаться.

A. Wright et al. (2015) [20] на следующем примере демонстрируют практическую значимость этого момента. 35-летняя первородящая. Рост – 164 см. Без хронической артериальной гипертензии. Срок беременности – 12 нед. СрАД – 100 мм рт. ст. Если масса тела матери 50 кг, то указанное значение СрАД соответствует 1,16 МоМ, то есть выше среднего популяционного значения, характерного для дальнейшего нормального течения беременности. Индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода в ее случае будет увеличиваться. Для женщины с массой тела 120 кг то же значение СрАД соответствует 1,0 МоМ, то есть равно среднему значению, характерному для дальнейшего нормального течения беременности. Следовательно, один и тот же уровень СрАД может увеличивать риск преэклампсии и задержки роста плода при низкой массе тела и уменьшать при избыточной массе тела [20].

Ультразвуковое исследование при проведении раннего пренатального скрининга с оценкой риска на преэклампсию и задержку роста плода включает в себя доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях [21, 22].

По рекомендациям FMF, специалисту, проводящему доплерометрическое исследование, необходимы предварительное обучение и ежегодная сертификация [12].

Протокол FMF для измерения ПИ в маточных артериях (рис. 3) в первом триместре беременности включает [21, 22]:

- срок беременности, соответствующий срокам комбинированного скрининга, – 11 нед – 13<sup>+6</sup> нед;
- трансабдоминальный/трансвагинальный доступ;
- сагиттальный срез матки с визуализацией цервикального канала и внутреннего зева;
- датчик сдвигается латерально до визуализации сосудов парацервикса;
- с помощью цветового доплеровского картирования определяется маточная артерия на уровне внутреннего зева;
- контрольный объем – 2 мм;
- доплеровский угол <30°;
- максимальная скорость кровотока >60 см/с (необходимое условие, подтверждающее, что измерение проводится в маточной, а не в аркуатной артерии);
- измерение ПИ после получения не менее трех последовательных циклов одинаковой формы;
- для расчета риска используются самые низкие из полученных значений;
- рассчитываются средние значения ПИ по показателям правой и левой маточной артерий.

Для ПИ в маточных артериях во всех сроках беременности используются референсные значения по O. Gomez et al. (2008) [23] (табл. 1).

Таблица 1. Референсные значения ПИ в маточных артериях в сроках 11–14 нед беременности [23]

Срок беременности (нед)	5-й процентиль	Медиана (50-й процентиль)	95-й процентиль
11	1,18	1,79	2,70
12	1,10	1,68	2,53
13	1,05	1,58	2,38
14	0,99	1,49	2,24



Рис. 4. Методика измерения КТР плода (пояснение в тексте).

Точный гестационный срок в программе комбинированного скрининга устанавливается автоматически по величине копчико-теменного размера (КТР) плода как при естественном зачатии, так и при беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Критерии корректности ультразвукового изображения плода для измерения КТР (рис. 4) следующие [24]:

- увеличение изображения плода на весь экран;
- плод расположен в нейтральной позиции (не в позиции сгибания или перерастягивания);
- строго сагиттальный срез на уровне профиля плода;
- КТР измеряется между наиболее удаленными концами тела плода;
- линия, соединяющая головной и копчиковый конец плода, должна быть расположена перпендикулярно к направлению ультразвукового луча (плод должен быть расположен горизонтально).

Показатели ПИ в маточных артериях связаны с материнскими характеристиками (массой тела и ростом (индексом массы тела), курением) и анамнезом: медицинским (наличие сахарного диабета, системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома), акушерским (первородящая/повторнородящая, у повторнородящей наличие преэклампсии и (или) задержки роста плода при предыдущей беременности) и семейным (наличие преэклампсии и (или)

задержки роста плода у матери/сестры женщины) [17].

Для расчета индивидуального риска преэклампсии и задержки роста плода используются не цифровые значения ПИ в маточных артериях, а их эквиваленты в МоМ с учетом всех материнских данных.

Как это осуществляется: полученный у конкретной пациентки показатель ПИ в маточных артериях делится на медиану – средний популяционный показатель ПИ у пациенток с такими же материнскими характеристиками. Если ПИ в маточных артериях у данной пациентки будет больше среднего популяционного, то значения МоМ будут больше единицы и ее индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода будет повышаться.

Пример необходимости подобной стандартизации значений ПИ в маточных артериях приводят А. Таууар et al. (2015) [25]. У первородящей пациентки 35 лет европейской расы с массой тела 69 кг в сроке 12 нед беременности значение ПИ в маточных артериях, равное 1,9, будет соответствовать 1,14 МоМ, то есть превышать средние популяционные значения, характерные для дальнейшего нормального течения беременности. Индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода в ее случае будет увеличиваться. Для повторнородящей пациентки (соответствующей по расе, возрасту, массе тела и сроку беременности) с преэклампсией, задержкой роста плода и преждевременными родами в 34 нед беременности в анамнезе показатель ПИ в маточных артериях 1,9 соответствует 1,0 МоМ, то есть равен средним значениям, характерным для дальнейшего нормального течения беременности. Поэтому показатели доплерометрии в данном случае не будут увеличивать значения риска развития преэклампсии и задержки роста плода.

Соответственно, при равных показателях ПИ в маточных артериях индивидуальные риски развития преэклампсии и задержки роста плода могут отличаться в зависимости от акушерского анамнеза пациенток.

### Биохимические параметры

Биохимическими параметрами комбинированного скрининга являются ассоциированный с беременностью протеин А (pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A))

и плацентарный фактор роста (placental growth factor (PlGF)) [26].

FMF сертифицированы биохимические анализаторы Brahms Kryptor (Германия), Delfia Xpress (Финляндия), Manual Delfia (Финляндия), Autodelfia (Финляндия), Roche (Швейцария). Список сертифицированных лабораторий представлен на веб-сайте FMF ([www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)). Результаты, полученные на другом лабораторном оборудовании, не учитываются модулем Astraia Software при расчетах значений рисков.

PAPP-A является одним из основных белков, управляющих процессом плацентации [27, 28]. Определение уровня PAPP-A проводится каждой пациентке во время скрининга на хромосомные аномалии плода [12].

На концентрацию PAPP-A оказывают значимое влияние срок гестации, определяемый по КТР плода; характеристики матери; данные анамнеза. Уровень PAPP-A ниже у женщин с более низкой массой тела, курящих, при сахарном диабете и в случаях стимуляции овуляции и экстракорпорального оплодотворения. Уровень PAPP-A выше у женщин с высоким ростом, монголоидной и негроидной рас. У первородящих женщин уровень PAPP-A выше, чем у повторнородящих. У повторнородящих уровень PAPP-A прямо коррелирует со значениями массы ребенка при рождении в предыдущую беременность. Уровень PAPP-A достоверно снижается при преэклампсии и задержке роста плода [27, 28].

Для расчета риска хромосомных аномалий и осложнений беременности используются не абсолютные показатели концентрации PAPP-A, а их эквиваленты в МоМ [12].

Расчет значений МоМ осуществляется путем деления концентрации PAPP-A в сыворотке крови данной пациентки на медиану – средний популяционный показатель у пациенток с аналогичными КТР плода и всеми материнскими характеристиками [27, 28].

Если концентрация PAPP-A у данной пациентки меньше средней популяционной, а значения МоМ менее единицы, это будет увеличивать индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода.

Правильное измерение КТР плода играет важную роль не только для корректного

определения срока гестации, но и для оценки уровня PAPP-A. Так, например, недооценивая КТР плода, исследователь ошибочно увеличивает значение МоМ PAPP-A, то есть недооценивает риск преэклампсии и задержки роста плода. А переоценивая КТР плода, ошибочно уменьшает значение МоМ PAPP-A, то есть переоценивает риск преэклампсии и задержки роста плода.

D. Wright et al. (2015) [28] приводят следующий пример необходимости стандартизации значений PAPP-A в МоМ: у двух пациенток 35 лет, не курящих, не имеющих сахарного диабета, с массой тела 69 кг и ростом 160 см, при естественном зачатии в сроке 11 нед беременности концентрация PAPP-A 0,9 МЕ/л будет соответствовать 0,81 МоМ для европеоидной расы и 0,48 МоМ для негроидной расы, что будет увеличивать риск преэклампсии и задержки роста плода только для пациентки негроидной расы.

PlGF как биохимический маркер для расчета риска преэклампсии и задержки роста плода коррелирует с уровнем PAPP-A, увеличивая чувствительность и специфичность метода. Конвертация всех значений в МоМ проводится автоматически программным обеспечением Astraia Software.

Расчет индивидуальных значений риска преэклампсии и задержки роста плода может осуществляться с учетом любой комбинации описанных ранее маркеров и анамнеза беременной (табл. 2) [29].

Крупное мультинациональное многоцентровое проспективное исследование ASPRE [30, 31] по выявлению беременных с высоким риском преэклампсии с применением алгоритма FMF, проведенное в 13 клинических центрах Великобритании, Китая, Италии, Бельгии, Греции и Испании, включало 8 775 беременных. Алгоритм FMF, учитывающий материнские факторы риска, СРАД, ПИ в маточных артериях, PlGF и PAPP-A в сыворотке крови беременных, позволил в первом триместре отнести в группу высокого риска 100% (95%-й доверительный интервал (ДИ) – 80–100%) случаев преэклампсии, потребовавших родоразрешения до 32 нед; 75% (95%-й ДИ – 62–85%) – потребовавших родоразрешения до 37 нед и 43% (95%-й ДИ – 35–50%) – с родоразрешением в доношенный срок при уровне ложно-положительных результатов

**Таблица 2.** Частота обнаружения, пороговые значения риска и уровень ложно-положительных результатов расчета индивидуальных значений риска преэклампсии и задержки роста плода в зависимости от комбинации исследуемых параметров [29]

Характеристики	Пороговые значения риска		Частота обнаружения, %				Ложно-положительные результаты, %
	ПЭ 34 нед	ЗРП 37 нед	ПЭ < 34 нед	ПЭ ≥ 34 нед	ЗРП < 37 нед	ЗРП ≥ 37 нед	
Только данные анамнеза	150	100	54,2	40,0	33,5	23,5	12,5
RAPP-A	150	100	57,0	39,0	42,6	25,1	11,3
PIGF	150	100	72,4	33,7	42,9	25,1	10,2
RAPP-A + PIGF	150	150	76,2	35,4	52,3	31,8	11,5
ПИ <sub>МА</sub>	150	100	74,3	33,8	41,3	24,2	10,7
ПИ <sub>МА</sub> + СрАД	150	150	90,2	43,6	46,1	42,1	11,9
RAPP-A + ПИ <sub>МА</sub>	150	150	77,6	36,1	53,5	30,3	11,6
RAPP-A + PIGF ПИ <sub>МА</sub>	200	150	88,8	38,8	59,0	34,2	12,3
RAPP-A + ПИ <sub>МА</sub> + СрАД	200	150	93,9	49,8	54,5	45,0	12,6
RAPP-A + PIGF + ПИ <sub>МА</sub> + СрАД	200	150	95,3	45,6	55,5	44,3	10,9

*Примечание:* ПЭ – преэклампсия; ПЭ < 34 нед – ранняя преэклампсия до 34 нед беременности; ПЭ ≥ 34 – преэклампсия в 34 и более нед беременности; ЗРП – задержка роста плода; ЗРП < 37 нед – задержка роста плода с родоразрешением до 37 нед беременности; ЗРП ≥ 37 нед – задержка роста плода с родоразрешением после 37 нед беременности; ПИ<sub>МА</sub> – ПИ в маточных артериях.

**Таблица 3.** Частота обнаружения и уровень ложно-положительных результатов при различных алгоритмах прогнозирования развития преэклампсии [30]

Метод скрининга	Частота обнаружения, %			Ложно-положительные результаты, %
	ПЭ < 32 нед	ПЭ < 37 нед	ПЭ ≥ 37 нед	
Алгоритм FMF с учетом материнских характеристик + СрАД + ПИ <sub>МА</sub> + RAPP-A + PIGF	100	80	43	10,0
NICE	41	39	34	10,2
ACOG	94	90	89	64,2

Обозначения как в табл. 2.

10,0%. Кроме случаев преэклампсии в исследовании ASPRE к группе высокого риска в первом триместре беременности было отнесено 46% случаев рождения ребенка с массой тела менее 10-го перцентиля при сроках родоразрешения до 37 нед беременности и 56% случаев при сроках до 32 нед.

Исследование ASPRE [30, 31] подтвердило, что результаты скрининга по алгоритму FMF значительно превосходили возможности выявления беременных с высоким риском преэклампсии по методикам, использующим только материнские характеристики, рекомендованным Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence

(NICE)) [32] (лежат в основе Клинических рекомендаций “Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия” Министерства здравоохранения Российской Федерации [5]) и Американской ассоциацией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) [33, 34] (табл. 3).

Алгоритм FMF обладает высокой чувствительностью в определении индивидуального риска преэклампсии и задержки роста плода [9, 10, 30, 31]. При этом первостепенную важность для корректного расчета риска играют точность соблюдения методики и правильность оценки каждого показателя скрининга. При работе с про-



граммным обеспечением Astraia Software исследователь может проводить самостоятельный внутренний аудит (статистическую проверку качества определения) любого из параметров: КТР плода, СрАД, РАРР-А, PlGF, ПИ в маточных артериях. Также FMF предоставляется возможность проведения удаленного внешнего аудита, осуществляемого специалистами через веб-сайт: [www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com). Аудит позволяет выявлять отклонения полученных результатов от нормального статистического распределения и вносить необходимые поправки как в калибровку оборудования, так и в методику ультразвукового скрининга.

Проведение комбинированного скрининга с соблюдением требований FMF (сертифицированное оборудование, сертифицированный специалист, строгое соблюдение методики исследования, регулярный аудит результатов) обеспечивает достоверный расчет индивидуального риска развития преэклампсии и задержки роста плода для каждой пациентки [30, 31]. Для акушеров-гинекологов полученные результаты являются основой формирования индивидуального плана наблюдения, проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение жизни и здоровья матери и ребенка [30, 31].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации за 2016 г. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. 167 с.
- Результаты конфиденциального аудита материнской смертности в Российской Федерации в 2014 году (методическое письмо). М.: Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2015. С. 4–26.
- Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации. М., 2013. С. 10.
- Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А. Результаты аудита материнской смертности от преэклампсии в регионах России в 2015 году // Материалы XI международного конгресса по репродуктивной медицине. М., 2017. С. 5–6.
- Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2016. С. 11.
- Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F., Ghi T., Glanc P., Khalil A., Martins W.P., Odibo A.O., Papageorgiou A.T., Salomon L.J., Thilaganathan B.; ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53. P. 7–22. Doi: 10.1002/uog.20105.
- 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.
- Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 8–15. Doi: 10.1159/000341264.
- Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. A competing risks model in early screening for preeclampsia // *Fetal Diagn. Ther.* 2012. V. 32. No. 3. P. 171–178. Doi: 10.1159/000338470.
- 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.
- Spiegelhalter D.J., Myles J.P., Jones D.R., Abrams K.R. Bayesian methods in health technology assessment: a review // *Health Technol. Assess.* 2000. V. 4. No. 38. P. 1–130.
- Wright D., Spencer K., Kagan K.K., Topping N., Petersen O.B., Christou A., Kallikas J., Nicolaides K.H. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7–14 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. V. 36. No. 4. P. 404–411. Doi: 10.1002/uog.7755.
- Tayyar A., Krithinakis K., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. V. 47. No. 5. P. 573–579. Doi: 10.1002/uog.15815.
- Poon L.C., Zymeri N.A., Zamprakou A., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11–13 weeks' gestation // *Fetal Diagn. Ther.* 2012. V. 31. No. 1. P. 42–48. Doi: 10.1159/000335366.
- Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., Ukoumunne O.C., Campbell J.L. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2012. V. 379. No. 9819. P. 905–914. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61710-8.
- Gardner R.M. Direct blood pressure measurement – dynamic response requirements // *Anesthesiology.* 1981. V. 54. No. 3. P. 227–236.
- Klabunde R.E. Normal and Abnormal Blood Pressure (Physiology, Pathophysiology & Treatment). 2013. 134 p.
- Гребнев А.А. Пропедевтика внутренних болезней. М.: Медицина, 2001. 592 с.
- Gaillard R., Bakker R., Willemsen S.P., Hofman A., Steegers E.A., Jaddoe V.W. Blood pressure tracking during pregnancy and the risk of gestational hypertensive disorders: the Generation R Study //

- Eur. Heart J. 2011. V. 32. No. 24. P. 3089–3097. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr275.
20. Wright A., Wright D., Ispas C.A., Poon L.C., Nicolaides K.H. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 698–706. Doi: 10.1002/uog.14783.
  21. Khaw A., Kametas N.A., Turan O.M., Bamfo J.E., Nicolaides K.H. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11–14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women // *BJOG.* 2008. V. 115. No. 3. P. 369–376. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01577.x.
  22. Plasencia W., Maiz N., Bonino S., Kaihura C., Nicolaides K.H. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007. V. 30. No. 5. P. 742–749. Doi: 10.1002/uog.5157.
  23. Gomez O., Figueras F., Fernandez S., Bennasar M., Martinez J.M., Puerto B., Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 32. No. 2. P. 128–132. Doi: 10.1002/uog.5315.
  24. Salomon L.J., Alfievic Z., Bilardo C.M., Chalouhi G.E., Ghi T., Kagan K.O., Lau T.K., Papageorgiou A.T., Raine-Fenning N.J., Stirnemann J., Suresh S., Tabor A., Timor-Tritsch I.E., Toi A., Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. V. 41. No. 1. P. 102–113. Doi: 10.1002/uog.12342.
  25. Tayyar A., Guerra L., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 689–697. Doi: 10.1002/uog.14789.
  26. 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.
  27. Poon L.C., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. V. 33. No. 1. P. 23–33. Doi: 10.1002/uog.6280.
  28. Wright D., Silva M., Papadopoulos S., Wright A., Nicolaides K.H. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 46. No. 1. P. 42–50. Doi: 10.1002/uog.14870.
  29. Акушерско-гинекологическая база данных Астраля. Версия 1.23. Руководство пользователя. 2012. С. 38.
  30. O’Gorman N., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., de Alvarado M., Carbone I.F., Dutemeyer V., Fiolna M., Frick A., Karagiannis N., Mastrodimas S., de Paco Matallana C., Papaioannou G., Pazos A., Plasencia W., Nicolaides K.H. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 6. P. 756–760. Doi: 10.1002/uog.17455.
  31. Poon L.C., Rolnik D.L., Tan M.Y., Delgado J.L., Tsokaki T., Akolekar R., Singh M., Andrade W., Efeturk T., Jani J.C., Plasencia W., Papaioannou G., Blazquez A.R., Carbone I.F., Wright D., Nicolaides K.H. et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 51. No. 6. P. 738–742. Doi: 10.1002/uog.19019.
  32. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline, No. 107. London: RCOG Press, 2010.
  33. American College of Obstetricians and Gynecologists. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion No. 638 // *Obstet. Gynecol.* 2015. V. 126. No. 3. P. e25–e27.
  34. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2013. V. 122. No. 5. P. 1122–1131. Doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

## REFERENCES

1. The main indicators of maternal and child health, the activities of the children’s and maternity facilities in the Russian Federation for 2016. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. 167 p. (Document in Russian)
2. The results of the confidential audit of maternal mortality in the Russian Federation in 2014. Moscow: Department of medical care for children and obstetric services of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2015. P. 4–26. (Document in Russian)
3. Hypertensive disorders in pregnancy, labor, and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Federal clinical guidelines. Moscow, 2013. P. 10. (Document in Russian)
4. Sidorova I.S., Filippov O.S., Nikitina N.A. Results from maternal death audits of pre-eclampsia in the Russian Federation in 2015 // *Materials of XI International Congress on Reproductive Medicine.* Moscow, 2017. P. 5–6. (Thesis in Russian)
5. Hypertensive disorders in pregnancy, labor, and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines. Moscow, 2016. P. 11. (Document in Russian)
6. Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F., Ghi T., Glanc P., Khalil A., Martins W.P., Odibo A.O., Papageorgiou A.T., Salomon L.J., Thilaganathan B.; ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53. P. 7–22. Doi: 10.1002/uog.20105.

7. 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.
8. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 8–15. Doi: 10.1159/000341264.
9. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. A competing risks model in early screening for preeclampsia // *Fetal Diagn. Ther.* 2012. V. 32. No. 3. P. 171–178. Doi: 10.1159/000338470.
10. 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.
11. Spiegelhalter D.J., Myles J.P., Jones D.R., Abrams K.R. Bayesian methods in health technology assessment: a review // *Health Technol. Assess.* 2000. V. 4. No. 38. P. 1–130.
12. Wright D., Spencer K., Kagan K.K., Topping N., Petersen O.B., Christou A., Kallikas J., Nicolaides K.H. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7–14 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. V. 36. No. 4. P. 404–411. Doi: 10.1002/uog.7755.
13. Tayyar A., Krithinakis K., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for preeclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. V. 47. No. 5. P. 573–579. Doi: 10.1002/uog.15815.
14. Poon L.C., Zymeri N.A., Zampraku A., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11–13 weeks' gestation // *Fetal Diagn. Ther.* 2012. V. 31. No. 1. P. 42–48. Doi: 10.1159/000335366.
15. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., Ukoumunne O.C., Campbell J.L. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2012. V. 379. No. 9819. P. 905–914. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61710-8.
16. Gardner R.M. Direct blood pressure measurement – dynamic response requirements // *Anesthesiology.* 1981. V. 54. No. 3. P. 227–236.
17. Klabunde R.E. Normal and Abnormal Blood Pressure (Physiology, Pathophysiology & Treatment). 2013. 134 p.
18. Grebnev A.A. Internal Diseases: Introduction. M.: Medicine, 2001. 592 p. (Book in Russian)
19. Gaillard R., Bakker R., Willemsen S.P., Hofman A., Steegers E.A., Jaddoe V.W. Blood pressure tracking during pregnancy and the risk of gestational hypertensive disorders: the Generation R Study // *Eur. Heart J.* 2011. V. 32. No. 24. P. 3089–3097. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr275.
20. Wright A., Wright D., Ispas C.A., Poon L.C., Nicolaides K.H. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 698–706. Doi: 10.1002/uog.14783.
21. Khaw A., Kametas N.A., Turan O.M., Bamfo J.E., Nicolaides K.H. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11–14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women // *BJOG.* 2008. V. 115. No. 3. P. 369–376. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01577.x.
22. Plasencia W., Maiz N., Bonino S., Kaihura C., Nicolaides K.H. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007. V. 30. No. 5. P. 742–749. Doi: 10.1002/uog.5157.
23. Gomez O., Figueras F., Fernandez S., Bennasar M., Martinez J.M., Puerto B., Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 32. No. 2. P. 128–132. Doi: 10.1002/uog.5315.
24. Salomon L.J., Alfievic Z., Bilardo C.M., Chalouhi G.E., Ghi T., Kagan K.O., Lau T.K., Papageorgiou A.T., Raine-Fenning N.J., Stirnermann J., Suresh S., Tabor A., Timor-Tritsch I.E., Toi A., Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. V. 41. No. 1. P. 102–113. Doi: 10.1002/uog.12342.
25. Tayyar A., Guerra L., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 689–697. Doi: 10.1002/uog.14789.
26. 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.
27. Poon L.C., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. V. 33. No. 1. P. 23–33. Doi: 10.1002/uog.6280.
28. Wright D., Silva M., Papadopoulos S., Wright A., Nicolaides K.H. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 46. No. 1. P. 42–50. Doi: 10.1002/uog.14870.
29. Astraia Software obstetric and gynecological database. Version 1.23. Manual. (Manual in Russian)
30. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., de Alvarado M., Carbone I.F., Dutemeyer V., Fiolna M., Frick A., Karagiannis N., Mastrodimas S., de Paco Matallana C., Papaioannou G., Pazos A., Plasencia W., Nicolaides K.H. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 6. P. 756–760. Doi: 10.1002/uog.17455.
31. Poon L.C., Rolnik D.L., Tan M.Y., Delgado J.L., Tsokaki T., Akolekar R., Singh M., Andrade W., Efeturk T., Jani J.C., Plasencia W., Papaioan-



- nou G., Blazquez A.R., Carbone I.F., Wright D., Nicolaides K.H. et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 51. No. 6. P. 738–742. Doi: 10.1002/uog.19019.
32. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline, No. 107. London: RCOG Press, 2010.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion No. 638 // *Obstet. Gynecol.* 2015. V. 126. No. 3. P. e25–e27.
34. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2013. V. 122. No. 5. P. 1122–1131. Doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

## **Methodology of 1<sup>st</sup> trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to Fetal Medicine Foundation algorithm (FMF)**

T.A. Yarygina<sup>1</sup>, R.S. Bataeva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>3</sup> 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 article presents a description of the combined 11<sup>+1</sup>–13<sup>+6</sup> weeks preeclampsia and intrauterine growth restriction screening test based on FMF algorithm. The individual risks for preeclampsia and intrauterine growth restriction were calculated at the same time with Down syndrome screening. The screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction was done by a combination of maternal factors, mean arterial pressure, uterine artery pulsatility index, pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) level and placental growth factor (PlGF) in the maternal blood. The predictive value of the each parameter of combined test is presented in the paper. The diagnostic significance and practical advantages of the early screening test for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to FMF algorithm compared to the performance of screening for preeclampsia based on the risk factors from the medical history only were outlined.*

**Key words:** combined first-trimester screening, intrauterine growth restriction, preeclampsia, mean arterial pressure (MAP), uterine artery pulsatility index, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PlGF).

**Citation:** Yarygina T.A., Bataeva R.S. Methodology of 1<sup>st</sup> 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)