

<https://doi.org/10.24835/1607-0771-2022-2-28-48>

# Пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии и кардио-торакальный индекс в диагностике анемии плода

А.В. Макогон<sup>1</sup>, А.В. Неверов<sup>2</sup>, И.В. Андрияшина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> МЦ “Авиценна” ГК “Мать и Дитя”, г. Новосибирск

<sup>2</sup> Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск

**Цель:** оценить возможность применения кардио-торакального индекса (КТИ) как второго критерия, наряду с пиковой систолической скоростью в средней мозговой артерии (ПСС в СМА), для более точной диагностики умеренно тяжелой и тяжелой анемии плода.

**Материал и методы:** определены значения КТИ плода в контрольной группе (группа 1, 368 плодов, 367 беременных) (беременности без риска развития анемии, врожденных аномалий развития у плода и с известным анамнезом, которые завершились рождением новорожденных с нормальным уровнем гемоглобина) и группе плодов с умеренно тяжелой и тяжелой анемией (группа 2, 20 плодов, 20 беременных) (забор крови плода при кордоцентезе: гемоглобин плодов соответствовал критериям умеренно тяжелой (6/20, 30,0%) и тяжелой (14/20, 70,0%) анемии).

Эти группы составили обучающую выборку. Для тестирования диагностического алгоритма сформирована группа сравнения (группа 3, 61 плод, 60 беременных), в которую включены беременные с высоким риском анемии у плода. Гемоглобин у 15 (15/61, 24,6%) плодов (подгруппа 3a) соответствовал критериям умеренно тяжелой и тяжелой анемии, у остальных (46/61, 75,4%) (подгруппа 3b) – анемии легкой степени или норме. Статистическая обработка количественных параметров проведена с помощью языка Python и открытой библиотеки scikit-learn.

**Результаты:** значения КТИ увеличиваются со сроком беременности и достоверно отличаются в подгруппах (четыре подгруппы соответственно сроку беременности) здоровых плодов (группы 1) и плодов с умеренной и тяжелой анемией (группа 2) ( $P < 0,01$  для всех сравнений). Методом

А.В. Макогон – к.м.н., руководитель группы медицины плода, МЦ “Авиценна” ГК “Мать и Дитя”, г. Новосибирск. <https://orcid.org/0000-0001-8469-5775>

А.В. Неверов – инженер Института вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск. <https://orcid.org/0000-0002-0698-0578>

И.В. Андрияшина – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск. <https://orcid.org/0000-0002-0340-5842>

**Контактная информация:** 630007 г. Новосибирск, ул. Урицкого, д. 2, МЦ “Авиценна” ГК “Мать и Дитя”. Макогон Аркадий Вилленович. Тел.: +7 (383) 363-30-03. E-mail: makogon@ngs.ru

логистической регрессии получена дискриминантная функция и построена модель, позволяющая выделять плодов с умеренной и тяжелой анемией с величиной ошибки 0,5%. Для диагностики умеренно тяжелой и тяжелой анемии плода необходимо оценить ПСС в СМА, а в случае превышения верхней границы 95%-го доверительного интервала оценить КТИ (два параметра). Проведен сравнительный ROC-анализ предлагаемого подхода и подхода G. Mary et al. (2000) (один параметр – ПСС в СМА) в группе 3, не принимавшей участия в оценивании модели. Предлагаемый подход характеризуется чувствительностью 93,3%, специфичностью 100,0%, предсказательной ценностью положительного теста 100,0%, предсказательной ценностью отрицательного теста 97,9%, ложно-положительной фракцией 0,0%, ложно-отрицательной фракцией 6,7%, AUC (area under the curve) 0,966; методика G. Mary et al. (2000) – 100,0%, 84,8%, 68,2%, 100,0%, 15,2%, 0,0%, 0,920 соответственно.

**Выводы:** предлагаемый метод диагностики умеренно тяжелой и тяжелой анемии имеет более высокую специфичность и предсказательную ценность положительного теста. Это позволит избежать необоснованных вмешательств, что особенно важно в ранние сроки беременности в связи с высоким риском осложнений.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование с доплерометрией, средняя мозговая артерия, пиковая систолическая скорость кровотока, множитель медианы, анемия плода, анемия умеренно тяжелой степени, анемия тяжелой степени, кардиоторакальный индекс, гемолитическая болезнь.

**Цитирование:** Макогон А.В., Неворов А.В., Андрюшина И.В. Пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии и кардиоторакальный индекс в диагностике анемии плода. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2022; 2: 28–48. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2022-2-28-48>.

## ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика умеренно тяжелой и тяжелой анемии у плода важна, поскольку требует активной акушерской тактики (коррекции анемии путем внутриутробной трансфузии (ВТ) или родоразрешения) [1, 2]. Неинвазивная диагностика умеренно тяжелой и тяжелой анемии у плода, основанная на измерении пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии плода (ПСС в СМА) с помощью доплерометрии, представляет определенную проблему [2]. Данные нашего предыдущего исследования [3] показывают, что ложно-положительные результаты диагностики составили 13,3%. Данные литературы свидетельствуют о довольно широком диапазоне доли ложно-положительных результатов (9–90%), полученных разными исследователями [1, 4, 5].

Ложно-положительные результаты диагностики умеренно тяжелой и тяжелой анемии ведут к необоснованным инвазивным вмешательствам и, соответственно, повышают риск неблагоприятного исхода беременности для плода, особенно при выполнении инвазий в ранние сроки (до 20 нед беременности) [6, 7].

В другом нашем предыдущем исследовании [8] показана зависимость ПСС в СМА плода от срока беременности. Выявленная закономерность имеет более сложную зависимость, чем описано ранее [9].

Развитие анемического синдрома у плода ведет к ремоделированию сердца и развитию кардиомегалии. Это связано с тем, что у плода с целью компенсации анемии имеется единственный способ увеличить минутный объем, сердечный выброс путем увеличения ударного объема. Поскольку эластичность миокарда у плода незначительно изменяется за время его развития и остается невысокой, то увеличение ударного объема становится возможным только за счет увеличения объема желудочков, что ведет к развитию кардиомегалии [4, 10, 11]. Оценить относительные размеры сердца можно с помощью вычисления кардиоторакального соотношения, или кардиоторакального индекса (КТИ). КТИ определяется как отношение площадей сердца и грудной клетки на уровне четырехкамерного сечения сердца [12].

Известно, что на показатели скорости кровотока оказывает влияние физиологическое состояние плода [9], что приводит к увеличению ложно-положительных результатов.

С целью улучшения качества диагностики умеренной тяжелой и тяжелой анемии у плода и снижения количества ложно-положительных результатов решено применить второй диагностический критерий (после оценки ПСС в СМА [8]), отражающий процесс ремоделирования сердца плода при анемическом синдроме и развития кардиомегалии, а именно КТИ.

Цель работы – оценить возможность применения КТИ как второго критерия, наряду с ПСС в СМА, для более точной диагностики умеренно тяжелой и тяжелой анемии плода.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования сформированы 3 группы беременных. С целью определения значений КТИ в норме обследовано 367 беременных (группа 1 – норма), из них 1 случай диамниотической дихориальной двойни. Всего обследованы 368 плодов, каждый из которых представляет собой независимое наблюдение. В эту группу включены беременные без риска развития анемии, врожденных аномалий развития у плода и с известным катамнезом. Беременности завершились рождением новорожденных с нормальным уровнем гемоглобина. Выполнение кордоцентеза ограничено узким спектром показаний, поэтому прямое определение уровня гемоглобина у плода при нормальном течении беременности невозможно. Течение беременности, сопровождающееся отсутствием изменений у плода и плаценты по данным ультразвукового исследования, и роды ребенком с нормальными показателями гемоглобина [13] приняты за модель нормального развития плода. Основные характеристики групп пациентов представлены в табл. 1.

Группа 2 (анемия) представлена независимыми наблюдениями случаев умеренно тяжелой и тяжелой анемии у плода [1, 2, 14], что явилось показанием к проведению ВТ. Во всех случаях выполнялся анализ крови плода в течение ближайших 12 ч по-

сле измерения ПСС в СМА. В группу включены 20 беременных. В 17 случаях отмечалась гемолитическая болезнь плода, 2 случая были с монохориальной двойней и внезапной гибелью близнеца и 1 случай – с неиммунной водянкой плода. Всего плодов 20. Трансфузия плоду была первичной в 90,0% (18/20) случаев и повторной – в 10,0% (2/20). Плодов с умеренно тяжелой анемией было 6 (30,0%), с тяжелой анемией – 14 (70,0%). Всем новорожденным с гемолитической болезнью (16/17, один случай внутриутробной гибели плода в 21 нед) была выполнена операция заменного переливания крови или гемотрансфузия в ранний неонатальный период. В 70,6% (12/17) случаев была изоиммунизация (аллоиммунизация) по антигену RhD и в 29,4% (5/17) – мультигенная аллоиммунизация (по одному случаю RhD + RhC; RhD + RhE; RhD + RhC + Fy<sup>b</sup>; RhD + RhC + Jk<sup>a</sup>; RhD + RhC + RhE + Jk<sup>a</sup>).

В группу 3 (сравнение) включены 60 беременных с высоким риском развития анемии у плода (1 случай диамниотической монохориальной двойни с внезапной гибелью близнеца и 59 беременных с изоиммунизацией) и известным катамнезом. Все наблюдения являются независимыми. Всего в этой группе состоит 61 плод (две двойни, одна из них диамниотическая монохориальная с внезапной гибелью близнеца в начале второго триместра, другая – диамниотическая дихориальная с изосенсибилизацией). По результатам исследования в зависимости от тяжести анемического синдрома группа поделена на 2 подгруппы: 3а – плоды с умеренно тяжелой и тяжелой анемией (n = 15) (беременных – 15) и 3б – плоды с легкой анемией или без анемии (n = 46) (беременных – 45). Тяжесть анемии плода устанавливалась на основании исследования крови плода, полученной при выполнении кордоцентеза и ВТ, а также на основании первого анализа крови новорожденного [2, 13, 14]. Наблюдения, сопровождающиеся отсутствием изменений у плода и плаценты по данным ультразвукового исследования и родами ребенком с нормальными показателями гемоглобина [13], принимались за модель нормального развития плода и отсутствия у него анемии. В подгруппе 3а в 86,7% (13/15) случаев проведены ВТ, а 13,3% (2/15) случаев выполнено

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп

Показатели	Группа 1 (n = 368) (норма)	Группа 2 (n = 20) (анемия умеренно тяжелой и тяжелой степени)	Группа 3 (n = 61) (сравнения)		P
			Подгруппа 3a (n = 15) (с умеренно тяжелой и тяжелой анемией)	Подгруппа 3b (n = 46) (без анемии и с легкой анемией)	
Возраст беременных, лет	32 30–36 25–41 23–49 (n = 367)	34 29–37 26–41 26–41	37 32–38 28–42 28–42	34 31–37 26–40 24–44 (n = 45)	$P_{1-2} = 0,638$ $P_{1-3a} = 0,029$ $P_{1-3b} = 0,046$ $P_{2-3a} = 0,167$ $P_{2-3b} = 0,060$ $P_{3a-3b} = 0,197$
Срок беременности в момент измерения ПСС в СМА и КТИ, нед + дни	20+4 19+2–31+6 12+2–37+4 11+4–39+6 (n = 367)	26+6 21+0–28+6 15+1–31+4 15+1–31+4	29+6 28+4–31+4 22+4–37+1 22+4–37+1	28+6 21+0–33+1 17+0–36+2 16+2–37+0 (n = 45)	$P_{1-2} = 0,363$ $P_{1-3a} = 0,010$ $P_{1-3b} = 0,002$ $P_{2-3a} = 0,002$ $P_{2-3b} = 0,123$ $P_{3a-3b} = 0,331$
Срок родов, нед + дни	39+3 38+2–40+1 34+0–41+2 32+2–42+0 (n = 367)	35+3 34+0–36+4 26+1–40+0 26+1–40+0	34+6 33+5–35+6 26+1–37+6 26+1–37+6	36+6 34+5–37+4 33+1–39+2 32+4–39+4 (n = 45)	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3a} < 0,001$ $P_{1-3b} < 0,001$ $P_{2-3a} = 0,349$ $P_{2-3b} = 0,143$ $P_{3a-3b} = 0,022$
Вес новорожденных, г	3380 3035–3610 2200–4340 1950–4630	2700 2580–2980 670–3400 670–3400	2610 2340–2740 1800–3240 1800–3240	2800 2520–3230 1890–4020 1760–4070	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3a} < 0,001$ $P_{1-3b} < 0,001$ $P_{2-3a} = 0,123$ $P_{2-3b} = 0,453$ $P_{3a-3b} = 0,017$
Гемоглобин при рождении, г/л	200 187–216 154–256 151–273	116 102–140 49–208 49–208	100 и 90 (n = 2)*	165 144–188 115–224 110–238 (n = 41)*	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3b} < 0,001$ $P_{2-3b} < 0,001$
Гемоглобин плода, г/л	–	54 44–65 21–74 21–74	74 71–77 28–83 28–83 (n = 13)	97, 101, 105, 106 и 109 (n = 5)	$P_{2-3a} < 0,001$
Пол новорожденных: мужской/женский	187/181	8/12	8/10	20/23	$P > 0,05$ для всех сравнений
Титр антител	–	4056 1024–8192 512–65536 512–65536	1024 512–4096 64–16384 64–16384	1024 256–8192 16–2092152 16–2092152 (n = 44)	$P > 0,05$ для всех сравнений
Изоиммунизация: моногенная (RhD) / мультигенная	–	12/5	12/3	32/12	$P > 0,05$ для всех сравнений

Примечание: на первой строке ячейки представлена медиана, на второй – интерквартильный размах, на третьей – 2,5–97,5%-й процентили, на четвертой – минимум – максимум. \* – гемоглобин новорожденных, которым не выполнялись инвазивная диагностика и ВТ.



**Table 1.** Summary of data from three groups

Parameters	Normal fetuses (1 <sup>st</sup> group) (n = 368)	Moderate-severe fetal anemia (2 <sup>nd</sup> group) (n = 20)	Comparative group (3 <sup>rd</sup> group) (n = 61)		P
			Subgroup 3a (n = 15) (moderate-severe fetal anemia)	Subgroup 3b (n = 46) (nonanemic)	
Maternal age, years	32 30-36 25-41 23-49 (n = 367)	34 29-37 26-41 26-41	37 32-38 28-42 28-42	34 31-37 26-40 24-44 (n = 45)	P <sub>1-2</sub> = 0.638 P <sub>1-3a</sub> = 0.029 P <sub>1-3b</sub> = 0.046 P <sub>2-3a</sub> = 0.167 P <sub>2-3b</sub> = 0.060 P <sub>3a-3b</sub> = 0.197
Gestational age at middle cerebral artery peak systolic velocity and cardiothoracic ratio measurement, weeks + days	20+4 19+2-31+6 12+2-37+4 11+4-39+6 (n = 367)	26+6 21+0-28+6 15+1-31+4 15+1-31+4	29+6 28+4-31+4 22+4-37+1 22+4-37+1	28+6 21+0-33+1 17+0-36+2 16+2-37+0 (n = 45)	P <sub>1-2</sub> = 0.363 P <sub>1-3a</sub> = 0.010 P <sub>1-3b</sub> = 0.002 P <sub>2-3a</sub> = 0.002 P <sub>2-3b</sub> = 0.123 P <sub>3a-3b</sub> = 0.331
Gestational age at birth, weeks + days	39+3 38+2-40+1 34+0-41+2 32+2-42+0 (n = 367)	35+3 34+0-36+4 26+1-40+0 26+1-40+0	34+6 33+5-35+6 26+1-37+6 26+1-37+6	36+6 34+5-37+4 33+1-39+2 32+4-39+4 (n = 45)	P <sub>1-2</sub> < 0.001 P <sub>1-3a</sub> < 0.001 P <sub>1-3b</sub> < 0.001 P <sub>2-3a</sub> = 0.349 P <sub>2-3b</sub> = 0.143 P <sub>3a-3b</sub> = 0.022
Birth weight, g	3380 3035-3610 2200-4340 1950-4630	2700 2580-2980 670-3400 670-3400	2610 2340-2740 1800-3240 1800-3240	2800 2520-3230 1890-4020 1760-4070	P <sub>1-2</sub> < 0.001 P <sub>1-3a</sub> < 0.001 P <sub>1-3b</sub> < 0.001 P <sub>2-3a</sub> = 0.123 P <sub>2-3b</sub> = 0.453 P <sub>3a-3b</sub> = 0.017
Hemoglobin at birth, g/L	200 187-216 154-256 151-273	116 102-140 49-208 49-208	100 and 90 (n = 2)*	165 144-188 115-224 110-238 (n = 41)*	P <sub>1-2</sub> < 0.001 P <sub>1-3b</sub> < 0.001 P <sub>2-3b</sub> < 0.001
Fetal hemoglobin, g/L	–	54 44-65 21-74 21-74	74 71-77 28-83 28-83 (n = 13)	97, 101, 105, 106, and 109 (n = 5)	P <sub>2-3a</sub> < 0.001
Newborn's sex: male/female	187/181	8/12	8/10	20/23	P > 0.05 for all comparisons
Antibody titer	–	4056 1024-8192 512-65536 512-65536	1024 512-4096 64-16384 64-16384	1024 256-8192 16-2092152 16-2092152 (n = 44)	P > 0.05 for all comparisons
Isoimmunization: RhD / multigenic	–	12/5	12/3	32/12	P > 0.05 for all comparisons

Note: median (1<sup>st</sup> row), 25–75<sup>th</sup> percentiles (2<sup>nd</sup> row), 2.5–97.5<sup>th</sup> percentiles (3<sup>rd</sup> row), and range (Min–Max) (4<sup>th</sup> row).

\* – hemoglobin of the newborns without intrauterine transfusions and cordocentesis.

**Таблица 2.** Антиэритроцитарные антитела, выявленные у обследованных беременных группы 3

Антитела	Абсолютное количество беременных	Относительное количество беременных, %
Анти-D	43	72,9
Анти-D, анти-C	11	18,6
Анти-D, анти-C, анти-Kp <sup>a</sup>	2	3,4
Анти-D, анти-C, анти-Fy <sup>b</sup>	1	1,7
Анти-D, анти-C, анти-E, анти-Jk <sup>a</sup>	1	1,7
Анти-Le <sup>a</sup>	1	1,7

**Table 2.** Maternal red cell antibodies in 3<sup>rd</sup> group

Antibodies	Number of women	Frequency, %
Anti-D	43	72.9
Anti-D, anti-C	11	18.6
Anti-D, anti-C, anti-Kp <sup>a</sup>	2	3.4
Anti-D, anti-C, anti-Fy <sup>b</sup>	1	1.7
Anti-D, anti-C, anti-E, anti-Jk <sup>a</sup>	1	1.7
Anti-Le <sup>a</sup>	1	1.7

родоразрешение в связи с анемическим синдромом у плода. В подгруппе 3b ВТ проведены в 10,9% (5/46) случаев. Таким образом, всего в группе 3 ВТ выполнены в 29,5% (18/61) случаев (одна из них выжившему монохориальному близнецу) в связи с признаками анемического синдрома у плода, диагностированного по увеличению ПСС в СМА [1]. Трансфузия плоду была первичной в 38,9% (7/18) случаев и повторной – в 61,1% (11/18). Видно, что 5 плодов подгруппы 3b не нуждались в ВТ с учетом современных подходов (решения о ВТ принимались до вступления в силу Клинических рекомендаций 2020 г. [2], а уровень гематокрита плода менее 30% описывался как одно из показаний к ВТ [1]). В остальных 67,2% (41/61) случаев плодов группы 3 проводилось консервативное наблюдение (измерение ПСС в СМА). Показаний к инвазивной диагностике и ВТ не было. Среди этих плодов 7,3% (3/41) оказались RhD-негативными, у новорожденных не было признаков гемолитической болезни. В остальных 92,7% (38/41) случаев у новорожденных диагностирована желтушная форма гемолитической болезни [14].

У беременных с изоиммунизацией (n = 59) (плодов 60 за счет одной двойни) выявлены антитела различной специфичности (табл. 2). В 27,1% (16/59) случаев имела место мультигенная изоиммунизация.

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппаратах Voluson E8 (GE Healthcare, США) конвексным мультисекторным датчиком RAB6-D (2–8 МГц) и Voluson E10 (GE Healthcare, США) конвексным мультисекторным датчиком RAB6-D (2–8 МГц) в двухмерном режиме с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК), импульсно-волновой доплерографии. Для оценки относительных размеров сердца применялась оценка соотношения размеров грудной клетки и сердца – КТИ. В настоящей работе КТИ вычислялся как отношение площади сердца в фазу поздней диастолы к площади поперечного сечения грудной клетки на уровне четырехкамерного сечения сердца с хорошей визуализацией атриовентрикулярных клапанов, четким изображением оппозитных ребер и экзогенных фокусов позвонка [15]. Площади измерялись методом трассировки (рис. 1). При определении площади грудной клетки трассировочная линия проводилась по внутреннему контуру ребер, поскольку эта граница в большинстве случаев более четкая [16, 17].

Измерения ПСС в СМА выполнялись в аксиальном сечении головы плода на уровне

**Рис. 1.** Измерение КТИ. Пояснения в тексте.

**Fig. 1.** Cardiothoracic ratio measurement. Explanations in the text.

таламусов и полости прозрачной перегородки, как описано ранее [8]. Контрольный объем (2–3 мм) устанавливался в наиболее проксимальном отделе СМА (близко к тому месту, где артерия отходит от внутренней сонной артерии) в центральной зоне сосуда. Угол сканирования максимально приближался к 0°. Если этого достичь было невозможно, то допустимый угол не превышал 20°. Обязательно учитывалась поправка на угол. Для измерения ПСС в СМА получали стабильную кривую спектра скоростей кровотока, состоящую из серии одинаковых спектров (7–10 комплексов). Измерялась максимальная скорость кровотока (наивысшая точка пика – ПСС). При измерении плод находился в состоянии покоя и не совершал дыхательных движений. Активность плода может влиять на показатели кровотока и быть источником ложноположительных результатов, то есть высокой ПСС в СМА при нормальном уровне гемоглобина у плода. Для исключения влияния периода активности, который мог предшествовать измерению, регистрация ПСС в СМА выполнялась дважды с интервалом в 30 мин. Учитывалось меньшее значение скорости. В случае затянувшегося периода активности либо повышенной скорости кровотока выполнялось большее количество исследований (3–4 с интервалом 30 мин) или измерения переносились на следующий день. Учитывалось также меньшее значение ПСС в СМА из всей этой серии измерений [8]. Критерием умеренно тяжелой и тяжелой анемии плода как показание к диагностическому кордоцентезу принимался уровень ПСС в СМА, соответствующий 1,5 МоМ (multiple of the median – множитель медианы) [9].

Статистическая обработка количественных параметров проведена с помощью языка Python и открытой библиотеки scikit-learn [18]. Количественные данные проверялись на нормальность распределения (критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Франсиса и Пирсона). После проверки на нормальность распределения количественные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде среднего значения (Mean), стандартного отклонения (SD), дисперсии и минимума–максимума. Количественные данные в табл. 1 представлены в виде медианы, интерквар-

тильного размаха (25–75-й процентиля), 2,5–97,5%-го процентилей, минимума – максимума. Сравнение количественных параметров выполнено с помощью Т-критерия для независимых выборок и критерия Манна–Уитни, качественных – критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Результаты статистического анализа считали значимыми при  $P \leq 0,05$ . Выполнена логистическая регрессия данных КТИ, которая позволила построить прямую, разделяющую наблюдения разных классов (“плоды без анемии” и “плоды с анемией умеренно тяжелой и тяжелой степени”). Сравнение собственного подхода с использованием логистической регрессии (два параметра) и подхода G. Mary et al. [19] (один параметр) выполнено с помощью ROC-анализа на тестовой выборке (группа 3), не принимавшей участия в оценивании моделей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выбора метода выявления статистически значимых различий значений КТИ для нормальных плодов и плодов с умеренно тяжелой и тяжелой анемией была проведена проверка нормальности распределений значений КТИ (табл. 3). Из полученных результатов, принимая гипотезу о нормальном распределении данных при  $P > 0,05$ , заключаем, что данные КТИ нормально распределены для плодов с умеренно тяжелой и тяжелой анемией (группа 2) и ненормально – для плодов без анемии (группа 1).

Однако, принимая во внимание изменения КТИ с увеличением срока беременности, при которых были выполнены измерения, для оценки нормальности распределения данных целесообразно разделить группу 1 на 4 подгруппы соответственно срокам беременности (подгруппы 1a, 1b, 1c и 1d) (табл. 4). Из полученных результатов можно сделать вывод, что только тест Шапиро–Франсиса отвергает гипотезу нормальности для выборки данных, собранных на 20–35 нед беременности. Следовательно, можно принять гипотезу о нормальности распределения данных КТИ на заданных временных интервалах, игнорируя результаты одного теста. Для оценки делимости классов проведем сравнение данных

**Таблица 3.** Характеристика тестов (значения P) на нормальность распределения данных КТИ в группах 1 и 2

Тесты	Группа 1 (n = 368) (норма)	Группа 2 (n = 20) (анемия умеренно тяжелой и тяжелой степени)
Колмогорова–Смирнова	$7,78 \times 10^{-4}$	$3,53 \times 10^{-1}$
Шапиро–Франсиса	$4,83 \times 10^{-2}$	$3,11 \times 10^{-1}$
Пирсона	$1,96 \times 10^{-3}$	$5,78 \times 10^{-1}$

**Table 3.** Tests' P value for normal distribution of cardiothoracic ratio data in 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups

Tests	Normal fetuses (1 <sup>st</sup> group) (n = 368)	Moderate–severe fetal anemia (2 <sup>nd</sup> group) (n = 20)
Kolmogorov–Smirnov	$7.78 \times 10^{-4}$	$3.53 \times 10^{-1}$
Shapiro–Francia	$4.83 \times 10^{-2}$	$3.11 \times 10^{-1}$
Pearson	$1.96 \times 10^{-3}$	$5.78 \times 10^{-1}$

**Таблица 4.** Характеристика тестов (значения P) на нормальность распределения данных КТИ в подгруппах группы 1

Тесты	Подгруппа 1a (11+4–14+6) (n = 70)	Подгруппа 1b (15+0–19+6) (n = 46)	Подгруппа 1c (20+0–26+6) (n = 113)	Подгруппа 1d (27+0–39+6) (n = 139)
Колмогорова–Смирнова	$4,54 \times 10^{-1}$	$2,91 \times 10^{-1}$	$1,65 \times 10^{-1}$	$5,62 \times 10^{-2}$
Шапиро–Франсиса	$9,30 \times 10^{-2}$	$7,93 \times 10^{-2}$	$2,98 \times 10^{-2}$	$9,73 \times 10^{-3}$
Пирсона	$1,09 \times 10^{-1}$	$4,98 \times 10^{-1}$	$2,48 \times 10^{-1}$	$2,76 \times 10^{-1}$

**Table 4.** Tests' P value for normal distribution of nonanemic fetuses cardiothoracic ratio data (1<sup>st</sup> group)

Tests	Subgroup 1a (11+4–14+6) (n = 70)	Subgroup 1b (15+0–19+6) (n = 46)	Subgroup 1c (20+0–26+6) (n = 113)	Subgroup 1d (27+0–39+6) (n = 139)
Kolmogorov–Smirnov	$4.54 \times 10^{-1}$	$2.91 \times 10^{-1}$	$1.65 \times 10^{-1}$	$5.62 \times 10^{-2}$
Shapiro–Francia	$9.30 \times 10^{-2}$	$7.93 \times 10^{-2}$	$2.98 \times 10^{-2}$	$9.73 \times 10^{-3}$
Pearson	$1.09 \times 10^{-1}$	$4.98 \times 10^{-1}$	$2.48 \times 10^{-1}$	$2.76 \times 10^{-1}$

КТИ в группе 2 и подгруппах группы 1 (табл. 5). Так как значения КТИ в группе 2, с одной стороны, и всех подгруппах группы 1, с другой стороны, статистически значимо отличаются, то разделение возможно.

Методом классификации (разделения плодов с умеренно тяжелой и тяжелой анемией и плодов без анемии) была выбрана логистическая регрессия, результат которой приведен на рис. 2. Неправильно классифицированы всего 2 случая без анемии (норма), находящихся среди представителей другого класса (умеренно тяжелая и тяжелая анемия) таким образом, что они линейно неразделимы.

Таким образом, процент ошибочной классификации составляет 0,5% – это случаи определения нормального плода как плода с анемией умеренной и тяжелой степени (табл. 6).

В целях прогноза для вновь поступающих данных предлагается использовать полученную дискриминантную функцию (с учетом априорных весов выборок как долей соответствующих классов):

$$Y = 53,64 + 0,865 \times W - 184 \times \text{CTR} \quad (1),$$

где Y – значение дискриминантной функции; CTR – значение КТИ плода; W – срок беременности (нед), на котором выполнено измерение.



**Таблица 5.** Описательная статистика по КТИ у плодов групп 1 и 2

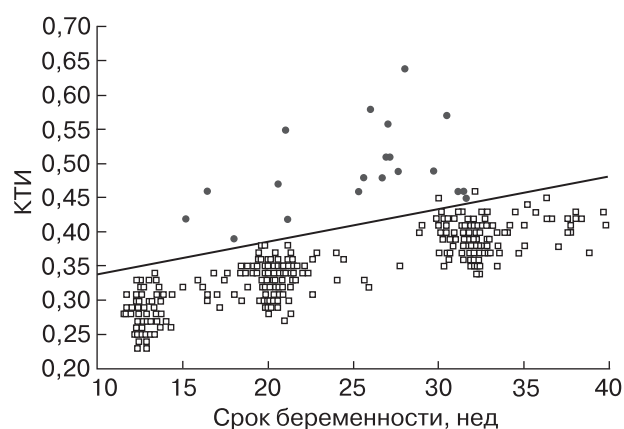
Группа и подгруппы	Mean $\pm$ 2SD	SD	Дисперсия	Медиана (2,5–97,5-й процентиля)	Минимум–максимум
Подгруппа 1a (11+4–14+6) (n = 70)	0,29* $\pm$ 0,05	0,027	0,00075	0,28 (0,23–0,33)	0,23–0,34
Подгруппа 1b (15+0–19+6) (n = 46)	0,33* $\pm$ 0,05	0,024	0,00058	0,34 (0,29–0,38)	0,29–0,38
Подгруппа 1c (20+0–26+6) (n = 113)	0,33* $\pm$ 0,05	0,023	0,00051	0,33 (0,28–0,37)	0,27–0,38
Подгруппа 1d (27+0–39+6) (n = 139)	0,40* $\pm$ 0,05	0,026	0,00066	0,40 (0,35–0,44)	0,34–0,46
Группа 2 (n = 20)	0,49 $\pm$ 0,12	0,061	0,00378	0,48 (0,39–0,64)	0,39–0,64

Примечание: \* – достоверность различий при сравнении с группой 2 при  $P < 0,001$ .

**Table 5.** Summary statistics in 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups

Group and subgroups	Mean $\pm$ 2SD	SD	Variance	Median (2.5–97.5 <sup>th</sup> percentiles)	Range (Min–Max)
Subgroup 1a (11+4–14+6) (n = 70)	0.29* $\pm$ 0.05	0.027	0.00075	0.28 (0.23–0.33)	0.23–0.34
Subgroup 1b (15+0–19+6) (n = 46)	0.33* $\pm$ 0.05	0.024	0.00058	0.34 (0.29–0.38)	0.29–0.38
Subgroup 1c (20+0–26+6) (n = 113)	0.33* $\pm$ 0.05	0.023	0.00051	0.33 (0.28–0.37)	0.27–0.38
Subgroup 1d (27+0–39+6) (n = 139)	0.40* $\pm$ 0.05	0.026	0.00066	0.40 (0.35–0.44)	0.34–0.46
2 <sup>nd</sup> group (n = 20)	0.49 $\pm$ 0.12	0.061	0.00378	0.48 (0.39–0.64)	0.39–0.64

Note: SD – standard deviation. \* – statistically significant difference between subgroups and group 2 with  $P < 0.001$ .



**Рис. 2.** Значения КТИ в группе 1 (норма) (квадратики) и группе 2 (умеренно тяжелая и тяжелая анемия) (кружочки). Линией обозначена разделяющая функция.

**Fig. 2.** Fetal cardiothoracic ratio scatterplot: squares indicate normal fetuses (1<sup>st</sup> group), circles – moderate-severe fetal anemia (2<sup>nd</sup> group). The black line indicates discriminant function.

**Таблица 6.** Ошибка предсказания состояния наблюдаемых случаев групп 1 и 2

Предсказанные классы (результаты теста)	Наблюдаемые классы (объективный статус, подтвержденный исследованием уровня гемоглобина плода)	
	Умеренно тяжелая и тяжелая анемия	Нет умеренно тяжелой и тяжелой анемии
Положительный	20	2
Отрицательный	0	366

**Table 6.** Confusion matrix for the observed cases 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups

Predicted status (tests results)	Real status	
	Anemic (moderate–severe) fetuses	Nonanemic (moderate–severe) fetuses
Positive	20	2
Negative	0	366

В целях диагностики при поступлении нового наблюдения надо в формулу (1) подставить значения переменных и вычислить  $Y$ . Далее, если  $Y > 0$ , то наблюдение следует отнести к группе плодов с анемией умеренной и тяжелой степени, иначе – к нормальным. После преобразования (деления на коэффициент 184) выражение приобретает более простой вид:

$$Y = 0,2915 + 0,0047 \times W - \text{CTR} \quad (2).$$

Пороговые значения КТИ (%) для разных сроков беременности приведены в табл. 7.

Таким образом, для диагностики анемии плода умеренной и тяжелой степени необ-

ходимо оценить значение ПСС в СМА. В том случае, если значение превышает верхнюю границу 95%-го доверительного интервала (ДИ) [8], необходимо далее оценить КТИ. Значение КТИ, соответствующее критерию “анемия умеренно тяжелой и тяжелой степени”, позволяет сделать вывод о высокой вероятности такой анемии у плода.

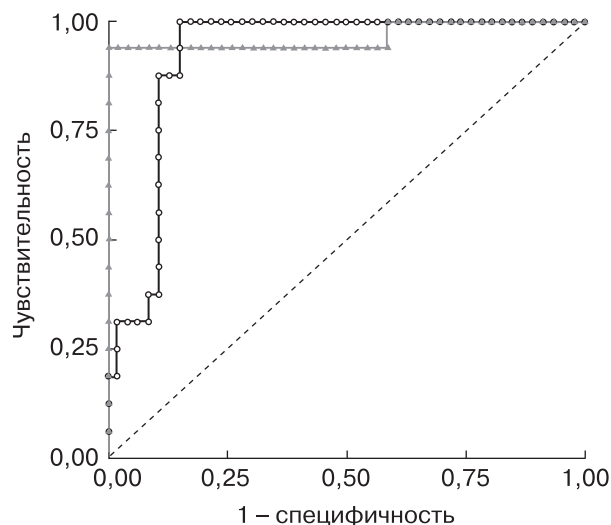
Был проведен сравнительный ROC-анализ предлагаемого авторами подхода с использованием логистической регрессии и подхода, предлагаемого G. Mary et al. [19]. Для проведения анализа использовалась тестовая выборка (группа 3), не принимавшая участия в оценивании моделей.

**Таблица 7.** Пороговые значения КТИ в зависимости от срока беременности

Срок беременности, нед	КТИ, %	Срок беременности, нед	КТИ, %
12	34,79	26	41,37
13	35,26	27	41,84
14	35,73	28	42,31
15	36,20	29	42,78
16	36,67	30	43,25
17	37,14	31	43,72
18	37,61	32	44,19
19	38,08	33	44,66
20	38,55	34	45,13
21	39,02	35	45,60
22	39,49	36	46,07
23	39,96	37	46,54
24	40,43	38	47,01
25	40,90	39	47,48

**Table 7.** Cardiothoracic ratio cut-off points

Gestational age, weeks	Cardiothoracic ratio, %	Gestational age, weeks	Cardiothoracic ratio, %
12	34.79	26	41.37
13	35.26	27	41.84
14	35.73	28	42.31
15	36.20	29	42.78
16	36.67	30	43.25
17	37.14	31	43.72
18	37.61	32	44.19
19	38.08	33	44.66
20	38.55	34	45.13
21	39.02	35	45.60
22	39.49	36	46.07
23	39.96	37	46.54
24	40.43	38	47.01
25	40.90	39	47.48



**Рис. 3.** ROC-кривые, построенные для тестовой выборки (группа 3). Треугольниками выделена кривая, полученная для методики обнаружения плодов с умеренно тяжелой и тяжелой анемией, предложенной G. Mary et al. [19]; кружочками – по собственной методике, описанной в статье.

**Fig. 3.** ROC curves plotted for the test sample (3<sup>rd</sup> group). Triangles highlight the curve obtained for the method of detecting fetuses with moderate severe and severe anemia, proposed by G. Mary et al. [19], circles – author's results.

Как было указано выше, она состояла из плодов с высоким риском развития анемии, которые по результатам обследования были разделены на две подгруппы: подгруппа 3a (анемия умеренной и тяжелой степени,  $n = 15$ ) и подгруппа 3b (анемия легкой степени и без анемии,  $n = 46$ ). Напоминаем, что в методике G. Mary et al. [19] учитывается один параметр (ПСС в СМА), в нашей методике – два параметра (ПСС в СМА и КТИ). На рис. 3 приведены ROC-кривые для рассматриваемых подходов. Предлагаемый в статье подход характеризуется большими значениями специфичности, индекса Юдена и площади под ROC-кривой, чем подход G. Mary et al. [19] (табл. 8). Показатели чувствительности и специфичности рассчитаны для всей тестовой выборки при тех порогах отсечения, которые подразумеваются в методиках. Интересно, что при подходе G. Mary et al. [19] была получена 100%-я чувствительность при специфичности 84,8%. То есть в 7 случаях были

получены ложно-положительные результаты. При собственном подходе (100%-я специфичность при чувствительности 93,3%) был получен один случай ложно-отрицательной диагностики.

Хроническая анемия плода, вирусная инфекция, болезни сердца ведут к кардиомегалии, увеличению КТИ у взрослых [20–22]. Аналогичные процессы происходят и у плода. Аномалии сердца, гемоглобинопатии, анемия другой этиологии являются наиболее частыми состояниями, при которых развивается кардиомегалия плода [23, 24].

Для оценки размеров сердца плода чаще применяется КТИ, который может быть выражен как отношение площадей [12] или линейных размеров [15] сердца и грудной клетки. Как было отмечено, измерения выполняются в стандартном четырехкамерном сечении сердца в конце диастолы. КТИ является хорошо воспроизводимым параметром [25, 26].

**Таблица 8.** Сравнение информативности методик диагностики умеренно тяжелой и тяжелой анемии у плода (G. Mary et al. [19] и собственная методика)

Показатели	Методика G. Mary et al. [19]	Собственная методика
AUC	0,920	0,966
Чувствительность	1,000	0,933
Специфичность	0,848	1,000
Индекс Юдена	0,847	0,933

**Table 8.** Comparison of diagnostic methods for moderate-severe fetal anemia (G. Mary's et al. [19] and author's methods)

Parameters	G. Mary's et al. method [19]	Author's method
AUC	0.920	0.966
Sensitivity	1.000	0.933
Specificity	0.848	1.000
Yoden index	0.847	0.933

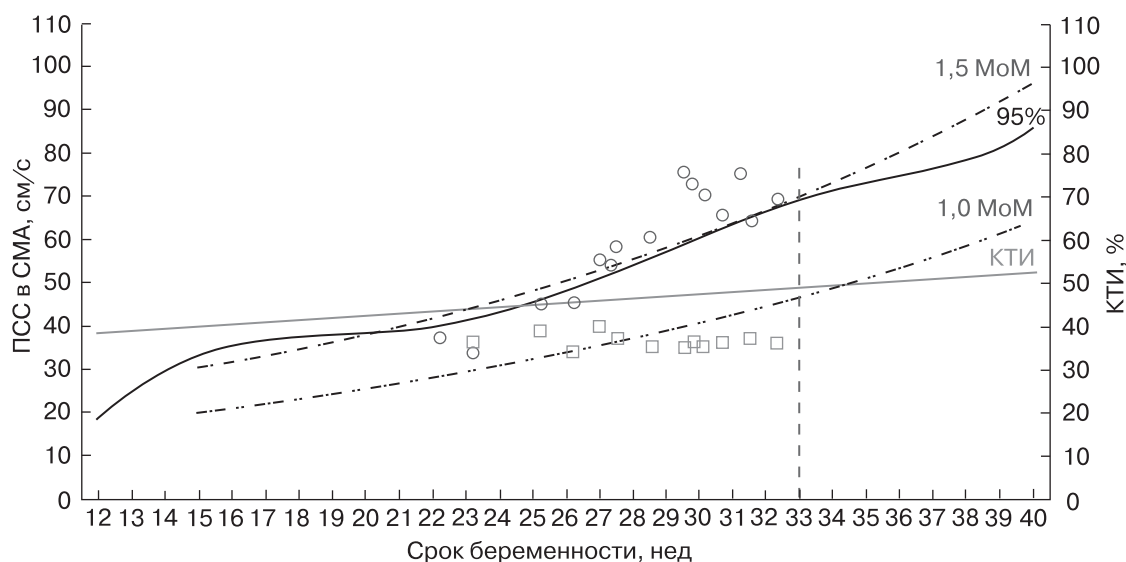
В случае альфа-талассемии, как показано в обзоре X. Li et al. [15], кардиомегалия в предсказании анемии плода является даже более информативным признаком в сравнении с ПСС в СМА. Это связано с особенностями гемоглобина при этом заболевании и способностью аномального гемоглобина переносить кислород. По данным исследований, включенных в обзор, диагностика анемии плода в случае альфа-талассемии, основанная только на измерении КТИ в разные сроки беременности, имеет чувствительность 66,7–100,0% и специфичность 92,0–100,0% с частотой ложноположительных результатов 0–9,1% [15]. Применение двух критериев (ПСС СМА и КТИ) повышает эффективность диагностики альфа-талассемии у плода [26]. Помимо КТИ в случае альфа-талассемии предлагается применять кардио-бипаретальный индекс [27] и собственно размеры сердца [28].

В группе 3 имеется один случай ложноотрицательной диагностики. В сроке беременности 28 нед 4 дня ПСС в СМА отмечена на уровне 1,65 МоМ [9], превышает верхнюю границу 95%-го ДИ [8]. При этом уровень КТИ составил 0,370, что ниже порогового (пороговое значение для этого срока – 0,426). Выполнены кордоцентез и внутриутробное переливание крови плоду. Гемоглобин плода оказался 83 г/л (0,654 МоМ), что укладывается в интервал, соответствующий анемии легкой степени (0,65–0,84 МоМ) [9]. Величина 0,654 МоМ очень мало отличается от 0,65 МоМ, представляя пограничное значение между легкой и умеренно тяжелой анемией. На такие небольшие различия может влиять и погрешность определения уровня гемоглобина. Компенсаторные возможности плодов также различны. Высокая скорость кровотока создает необходимость частого (ежедневного) мониторинга. Есть все основания полагать, что несколько позже, при более низком уровне гемоглобина, включатся в полной мере компенсаторные механизмы и появится кардиомегалия. Учитывая пограничное значение гемоглобина (0,654 МоМ) в этом случае, было принято решение отнести это наблюдение к умеренно тяжелой анемии (гемоглобин плода <0,65 МоМ), то есть ошибка диагностики – ложноотрицательный результат.

Ниже приведен другой клинический пример (рис. 4): высокая ПСС в СМА при отсутствии анемии у плода. В 27 нед 4 дня, учитывая высокие значения ПСС в СМА (>1,5 МоМ [9]), полученные в течение нескольких дней, выполнен кордоцентез. Анемии у плода не выявлено (гемоглобин – 122 г/л, превышает значение 0,84 МоМ, которое в этом сроке беременности соответствует 105 г/л). В дальнейшем отмечен еще больший рост ПСС в СМА при нормальных значениях КТИ. Беременная родоразрешена кесаревым сечением в 33 нед по причине, не связанной с иммунным конфликтом. Родилась девочка весом 1900 г, ростом 40 см, с нормальным уровнем гемоглобина – 160 г/л, желтушной формой гемолитической болезни новорожденных [13, 14]. Проводилась консервативная терапия гемолитической болезни, новорожденный реабилитирован.

Для снижения ложноположительных результатов диагностики анемии плода после первой трансфузии предложено повысить порог диагностики ПСС в СМА до 1,69 МоМ [1, 29] и до 1,73 МоМ [7]. Однако есть и другие мнения, что порог в 1,5 МоМ достаточно хорошо работает [30] и нет оснований для его повышения [31]. Отличия ПСС в СМА до и после первой ВТ при равных уровнях гемоглобина у плода, возможно, связаны с изменением реологических свойств крови, обусловленных присутствием крови взрослого донора. В отличие от эритроцитов плода эритроциты взрослого человека имеют меньшие размер и ригидность. Отмечено, что после введения взрослых донорских эритроцитов в кровотоки плода их способность к деформации снижается до уровня плодных эритроцитов [29, 32]. Агрегация взрослых эритроцитов выше плодных. Общая кислородная емкость взрослых эритроцитов в кровотоке плода ниже, чем эритроцитов плода, что объясняется различными типами гемоглобинов у плода и взрослого. Возможно, именно более низкой вязкостью и более низкой кислородной емкостью взрослых эритроцитов объясняется более высокая скорость кровотока после переливания донорской эритроцитомассы у плода [29]. Однако следует сказать, что порог ПСС в СМА 1,69 МоМ предложен для диагностики анемии именно тяжелой степени (с чувствительностью 100% и спе-





**Рис. 4.** Клинический пример высокой ПСС в СМА при нормальном уровне гемоглобина у плода. Пунктирные линии с точками – значения ПСС в СМА, соответствующие 1,0 МоМ (нижняя) и 1,5 МоМ (верхняя) [9]. Сплошная черная линия – значения ПСС в СМА, соответствующие верхней границе 95%-го ДИ [8]. Сплошная серая линия – пороговые значения КТИ. Кругочки – значения ПСС в СМА, квадратики – значения КТИ. Видно, что высоким значениям ПСС в СМА соответствуют значения КТИ, которые значительно ниже порогового уровня. Вертикальная пунктирная линия – срок родоразрешения. Анемии у плода и новорожденного не было.

**Fig. 4.** The case of a high peak systolic velocity in the middle cerebral artery (PSV-MCA) with normal fetal hemoglobin level. The dotted lines indicate the 1.0 MoM (below) and 1.5 MoM (above) of the PSV-MCA values [9]. The solid black line indicates the upper limit of the 95% confidence interval of the PSV-MCA values [8]. The solid gray line indicates the threshold values of the cardiothoracic ratio (CTR). Circles are the values of the PSV-MCA, squares are the values of the CTR. It can be seen that the high values of the PSV-MCA correspond to the values of the CTR significantly below the threshold level. Vertical dotted line – gestational age at birth. There was no anemia in the fetus and newborn.

цифичностью 94%) [29]. Это выше, чем порог 1,55 МоМ, предложенный G. Mary et al. [19] для диагностики анемии тяжелой степени. Для диагностики умеренно тяжелой анемии перед повторной трансфузией в работе [29] определен порог 1,32 МоМ (с чувствительностью 100% и специфичностью 63%), что ниже порога, предложенного G. Mary et al. [19] (1,5 МоМ) для диагностики умеренно тяжелой анемии. Как видно, диагностика умеренно тяжелой анемии имеет гораздо более низкую специфичность. Авторы [29] считают, что повторная трансфузия необходима при достижении плодом анемии тяжелой степени. Однако другие исследователи, как и отечественные клинические рекомендации, предлагают выполнять трансфузию уже при умеренно тяжелой анемии [1, 2, 19, 33]. То есть фактически мы имеем дело с предложением не повысить, а понизить порог ПСС в СМА для

диагностики умеренно тяжелой и тяжелой анемии после выполнения первой трансфузии.

В работе [7] с целью снижения ложно-положительных результатов диагностики анемии перед повторной трансфузией предложено еще больше увеличить порог диагностики анемии плода по ПСС в СМА – до 1,73 МоМ. Однако это описано для анемии тяжелой степени с уровнем гемоглобина менее 0,5 МоМ по классификации авторов, что ниже 0,55 МоМ по классификации G. Mari et al. [19]. Авторы стремились снизить количество ненужных вмешательств, поэтому выбрали порог уровня гемоглобина, при котором водянка плода, по данным G. Mari et al. [19], встречается редко. Такие результаты трудно учитывать и сравнивать, поскольку большая часть исследователей придерживаются классификации тяжести анемии, предложенной G. Mari et al. [19].

Однако при таком пороге (ПСС в СМА – 1,73 МоМ) 11 случаев с тяжелой анемией (гемоглобин плода менее 0,5 МоМ) были пропущены [7]. Критерии ПСС в СМА для умеренно тяжелой анемии плода (гемоглобин менее 0,65 МоМ) в этой работе не определены [7]. Учитывая разные свойства фетального гемоглобина и гемоглобина взрослых и связанное с этим снижение кислородной емкости взрослых эритроцитов в кровотоке плода, понятно, что чем больше будет доля донорских эритроцитов у плода, тем меньше будет удельная кислородная емкость его крови. Поэтому при равных уровнях гемоглобина нативная фетальная кровь будет эффективнее обеспечивать ткани плода кислородом в сравнении с кровью плода, имеющей примесь крови взрослого донора. В связи с этим представляется неразумным перед повторной трансфузией выжидать до тех пор, пока гемоглобин плода не опустится до уровня анемии тяжелой степени или даже ниже.

Данные о разных методах и применяемых критериях диагностики анемии плода представлены в табл. 9. Применение различных критериев затрудняет сравнение результатов этих подходов к диагностике.

В табл. 10 представлены собственные результаты эффективности диагностики анемии плода в сравнении с критериями не только G. Mari et al. [19], но и L. Detti et al. [29] (с учетом того, что целью диагностики является выявление анемии умеренно тяжелой и тяжелой степени). Сравнение с методикой S. Friszer et al. [7] нецелесообразно, так как в работе приведен только критерий диагностики анемии тяжелой степени с уровнем гемоглобина <0,5 МоМ. Сравнение с методикой M. Scheier et al. [4] также нецелесообразно, так как критерием анемии средней степени тяжести принято отклонение уровня гемоглобина более чем на 4 SD от среднего значения для срока беременности. Этот уровень превышает границу 0,65 МоМ значений гемоглобина на 3–16,7 г/л в сроках беременности от 20 до 40 нед [4, 9].

Из табл. 10 видно, что предлагаемый метод диагностики демонстрирует на группе сравнения (группа 3) более высокую точность, специфичность и предсказательную ценность положительного теста в сравнении с другими методами. Тогда как чувстви-

тельность и предсказательная ценность отрицательного теста других методов выше. Что касается ложно-положительной фракции, предлагаемый метод продемонстрировал значение 0,0% по сравнению с 15,2 и 45,7% (G. Mari et al. [19] и L. Detti et al. [29] соответственно). Однако ложно-отрицательная фракция при использовании других методов [19, 29] была 0,0%, при использовании предлагаемого метода – 6,7%.

Сравнение эффективности диагностики с применением ROC-анализа выполнено только с методикой G. Mari et al. [19] (см. табл. 8 и рис. 3), поскольку в этом исследовании диагностическим критерием анемии выбран уровень гемоглобина плода менее 0,65 МоМ (что соответствует анемии умеренной и тяжелой степени) и пороговое значение ПСС в СМА не зависит от кратности ВТ.

На рис. 5 показана диаграмма рассеяния случаев группы 3 с отмеченными критериями диагностики анемии.

Как уже было отмечено, в группе 3 ВТ были повторными в 61,1% (11/18) случаев. Среди этих наблюдений были 1 случай тяжелой анемии и 7 случаев умеренно тяжелой анемии плода. Если в данных случаях перед повторной ВТ применить критерий ПСС в СМА 1,69 МоМ [29] или ПСС в СМА 1,73 МоМ [7] как показание к инвазивному вмешательству, то были бы пропущены по 85,7% (6/7) случаев умеренно тяжелой анемии при использовании каждого критерия. Применение критерия ПСС в СМА 1,32 МоМ (как показание к инвазии перед повторной трансфузией с целью купирования умеренно тяжелой анемии [29]) привело бы к необходимости выполнения кордоцентеза 3 плодам с анемией легкой степени.

Следует еще раз отметить, что ВТ, выполненные плодам группы 3 с анемией легкой степени (4 случая) и уровнем гемоглобина, соответствующим нижней границе нормы (один случай внезапной гибели близнеца из монохориальной двойни), обусловлены тем, что в момент принятия решения о трансфузии применялся критерий ПСС в СМА 1,5 МоМ [9], который допускает ложно-положительную диагностику [9], а показания к ВТ формировались на основании уровня гематокрита плода [1], до вступления в силу Клинических рекомендаций 2020 г. [2]. При переоценке

**Таблица 9.** Разные методы диагностики умеренно тяжелой и тяжелой анемии плода

Показатели	Собственная методика	G. Mari et al. [19]	M. Scheier et al. [4]	L. Detti et al. [29]	L. Detti et al. [29]	S. Friszer et al. [7]
Количество наблюдений	61	111	58	64	64	96
Цель диагностики / степень тяжести анемии	анемия умеренно тяжелая и тяжелая / гемоглобин <0,65 МоМ (n = 15)	анемия умеренно тяжелая и тяжелая / гемоглобин <0,65 МоМ (n = 35)	анемия умеренно тяжелая и тяжелая / дефицит гемоглобина >4 SD (n = 23)	анемия умеренно тяжелая и тяжелая / гемоглобин <0,65 МоМ (n = 22)	анемия тяжелая / гемоглобин <0,55 МоМ (n = 15)	анемия тяжелая / гемоглобин <0,5 МоМ (n = 32)
Критерии диагностики	верхняя граница 95%-го ДИ ПСС в СМА + КТИ	ПСС в СМА – 1,5 МоМ	ПСС в СМА – 1,5 SD	ПСС в СМА – 1,32 МоМ	ПСС в СМА – 1,69 МоМ	ПСС в СМА – 1,73 МоМ
Трансфузии	любые	любые	любые	вторая	вторая	повторные
Чувствительность, %	93,3	100,0	96	100	100	68,8
Специфичность, %	100,0	88,2	86	63	94	85,9
Предсказательная ценность положительного теста, %	100,0	79,5	81	–	–	71,0
Предсказательная ценность отрицательного теста, %	97,9	100,0	97	–	–	84,6

**Table 9.** Different diagnostic methods of fetal moderate–severe anemia

Parameters	Author's method	G. Mari et al. [19]	M. Scheier et al. [4]	L. Detti et al. [29]	L. Detti et al. [29]	S. Friszer et al. [7]
Number of cases	61	111	58	64	64	96
Target of diagnosis / degree of anemia	moderate–severe anemia / hemoglobin <0.65 MoM (n = 15)	moderate–severe anemia / hemoglobin <0.65 MoM (n = 35)	moderate–severe anemia / hemoglobin deficit >4 SD (n = 23)	moderate–severe / hemoglobin <0.65 MoM (n = 22)	severe anemia / hemoglobin <0.55 MoM (n = 15)	severe anemia / hemoglobin <0.5 MoM (n = 32)
Diagnostic criteria	upper limit of the 95% confidence interval of the PSV-MCA values + CTR	PSV-MCA – 1.5 MoM	PSV-MCA – 1.5 SD	PSV-MCA – 1.32 MoM	PSV-MCA – 1.69 MoM	PSV-MCA – 1.73 MoM
Transfusion	all	all	all	second	second	serial
Sensitivity, %	93.3	100.0	96	100	100	68.8
Specificity, %	100.0	88.2	86	63	94	85.9
Positive predictive value, %	100.0	79.5	81	–	–	71.0
Negative predictive value, %	97.9	100.0	97	–	–	84.6

Note: MoM – multiple of median, SD – standard deviation, PSV-MCA – peak systolic velocity in the middle cerebral artery, CTR – cardiothoracic ratio.

**Таблица 10.** Диагностика умеренно тяжелой и тяжелой анемии плода в группе 3 (n = 61) с помощью разных методов

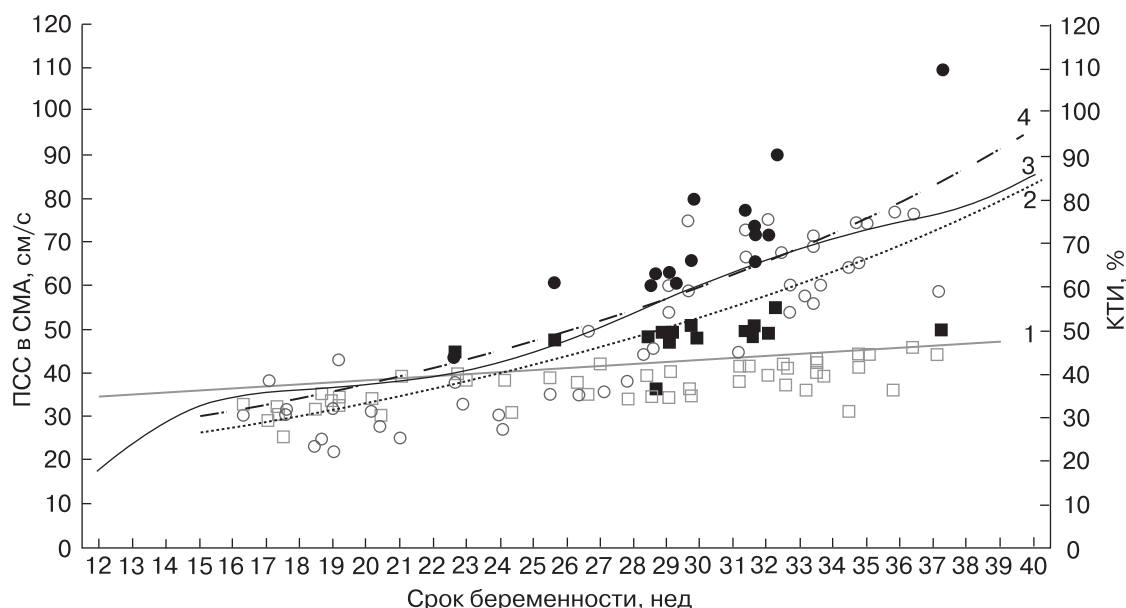
Показатели	Собственная методика	G. Mari et al. [19]	L. Detti et al. [29]
Критерии диагностики	верхняя граница 95%-го ДИ ПСС в СМА + КТИ	ПСС в СМА – 1,5 МоМ	ПСС в СМА – 1,32 МоМ
Цель диагностики / степень тяжести анемии	анемия умеренно тяжелая и тяжелая / гемоглобин <0,65 МоМ	анемия умеренно тяжелая и тяжелая / гемоглобин <0,65 МоМ	анемия умеренно тяжелая и тяжелая / гемоглобин <0,65 МоМ
Трансфузии	любые	любые	повторные
Чувствительность, %	93,3	100,0	100,0
Специфичность, %	100,0	84,8	54,3
Ложно-положительные результаты	0	7	21
Ложно-положительная фракция, %	0,0	15,2	45,7
Ложно-отрицательные результаты	1	0	0
Ложно-отрицательная фракция, %	6,7	0,0	0,0
Предсказательная ценность положительного теста, %	100,0	68,2	41,7
Предсказательная ценность отрицательного теста, %	97,9	100,0	100,0
Точность, %	98,4	88,5	65,6

**Table 10.** Different diagnostic methods of fetal anemia in 3<sup>rd</sup> group (n = 61)

Parameters	Author's method	G. Mari et al. [19]	L. Detti et al. [29]
Diagnostic criteria	upper limit of the 95% confidence interval of the PSV-MCA values + CTR	PSV-MCA – 1.5 MoM	PSV-MCA – 1.32 MoM
Target of diagnosis / degree of anemia	moderate–severe anemia / hemoglobin <0.65 MoM	moderate–severe anemia / hemoglobin <0.65 MoM	moderate–severe anemia / hemoglobin <0.65 MoM
Transfusions	all	all	second
Sensitivity, %	93.3	100.0	100.0
Specificity, %	100.0	84.8	54.3
False positive results	0	7	21
False positive fraction, %	0.0	15.2	45.7
False negative results	1	0	0
False negative fraction, %	6.7	0.0	0.0
Positive predictive value, %	100.0	68.2	41.7
Negative predictive value, %	97.9	100.0	100.0
Accuracy, %	98.4	88.5	65.6

*Note:* MoM – multiple of median, SD – standard deviation, PSV-MCA – peak systolic velocity in the middle cerebral artery, CTR – cardiothoracic ratio.





**Рис. 5.** Результаты анализа ПСС в СМА и КТИ в группе 3. Полыми кружочками отмечены случаи без умеренно тяжелой и тяжелой анемии, черными кружочками – случаи умеренно тяжелой и тяжелой анемии. КТИ отмечен полыми и черными квадратиками соответственно. 1 – КТИ, 2 – 1,32 МоМ ПСС в СМА [29], 3 – верхняя граница 95%-го ДИ ПСС в СМА [8], 4 – 1,5 МоМ ПСС в СМА [9].

**Fig. 5.** Peak systolic velocity in the middle cerebral artery (PSV-MCA) and cardiothoracic ratio values in the 3<sup>rd</sup> group. Open circles indicate cases without moderate–severe anemia, black circles – cases of moderate–severe anemia. The cardiothoracic ratio of the same observations is marked with open squares and black squares accordingly. 1 – cardiothoracic ratio, 2 – 1.32 MoM of the PSV-MCA values [29], 3 – upper limit of the 95% confidence interval of the PSV-MCA values [8], 4 – 1.5 MoM of the PSV-MCA values [9].

этих плодов по предлагаемому в статье методу они были оценены как плоды, не имеющие умеренно тяжелой и тяжелой анемии и, следовательно, не требующие ВТ. Повышение порогового значения ПСС в СМА как критерия принятия решения о повторной ВТ не позволяет полностью избежать ненужных вмешательств, с одной стороны, а с другой стороны, часть случаев умеренной и тяжелой анемии остаются упущенными (см. табл. 9 и 10) [7, 29]. Применение последовательно двух критериев (верхняя граница 95%-го ДИ ПСС в СМА [8] и КТИ) позволяет добиться высокого уровня специфичности, предсказательной ценности положительного теста и точности в определении умеренно тяжелой и тяжелой анемии у плода.

Предлагаемый метод диагностики позволяет с высокой точностью определять клинически значимые анемические состояния плода (анемия умеренно тяжелой и тяжелой степени) с низким уровнем ложнополо-

жительной диагностики, что дает возможность избежать необоснованных вмешательств, что особенно важно в ранние сроки беременности в связи с их высоким риском.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mari G., Norton M.E., Stone J., Berghella V., Sciscione A.C., Tate D., Schenone M.H. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia – diagnosis and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212 (6): 697–710. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.059>
2. Клинические рекомендации “Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода”. 2020. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/596\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/596_2) (дата обращения 25.06.2022)
3. Макогон А.В., Андрюшина И.В. Гемолитическая болезнь плода: мониторинг, лечение и родоразрешение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018; 17 (3): 45–52. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-45-52>
4. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Carmo A., Dezerega V., Nicolaides K.H. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal

- middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004; 23 (5): 432–436. <https://doi.org/10.1002/uog.1010>
5. Martinez-Portilla R.J., Lopez-Felix J., Hawkins-Villareal A., Villafan-Bernal J.R., Paz Y., Mino F., Figueras F., Borrell A. Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused and transfused fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 54 (6): 722–731. <https://doi.org/10.1002/uog.20273>
  6. Lindenburg I.T., van Kamp I.L., van Zwet E.W., Middeldorp J.M., Klumper F.J., Oepkes D. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG.* 2013; 120 (7): 847–852. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12063>
  7. Friszer S., Maisonneuve E., Mace G., Castaigne V., Cortey A., Mailloux A., Pernot F., Carbonne B. Determination of optimal timing of serial in-utero transfusions in red-cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46 (5): 600–605. <https://doi.org/10.1002/uog.14772>
  8. Макогон А.В., Волкова В.М., Андрюшина И.В. Нормативы пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода (12–40 нед гестации). *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2021; 3: 90–103. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-3-90-103>
  9. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005; 25 (4): 323–330. <https://doi.org/10.1002/uog.1882>
  10. Blackburn S.T. *Maternal, fetal, and neonatal physiology.* 4<sup>th</sup> ed. Elsevier Health Sciences, 2012, pp. 270–280.
  11. Thamavong K., Luewan S., Jatavan P., Tongsong T. Foetal haemodynamic response to anaemia. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (6): 3473–3482. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12969>
  12. Villa C.R., Habli M., Votava-Smith J.K., Cnota J.F., Lim F.Y., Divanovic A.A., Wang Y., Michelfelder E.C. Assessment of fetal cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome: comparison between commonly reported cardiovascular assessment scores. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 43 (6): 646–651. <https://doi.org/10.1002/uog.13231>
  13. Жетишев Р.А., Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Анемии новорожденных. Диагностика, профилактика, лечение. Клинические рекомендации. 2015. <https://www.mrckb.ru/files/anemia.pdf> (дата обращения 25.06.2022)
  14. Клинические рекомендации “Неонатология. Гемолитическая болезнь новорожденных”. 2019. <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012690.pdf> (дата обращения 25.06.2022)
  15. Li X., Zhou Q., Zhang M., Tian X., Zhao Y. Sonographic markers of fetal  $\alpha$ -thalassemia major. *J. Ultrasound Med.* 2015; 34 (2): 197–206. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.2.197>
  16. DeVore G.R., Tabsh K., Polanco B., Satou G., Sklansky M. Fetal heart size: a comparison between the point-to-point trace and automated ellipse methods between 20 and 40 weeks’ gestation. *J. Ultrasound Med.* 2016; 35 (12): 2543–2562. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.02019>
  17. Abuhamad A., Chaoui R. *A practical guide to fetal echocardiography: normal and abnormal hearts.* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016, pp. 82–83.
  18. Scikit-learn documentation. 2022. <https://scikit-learn.org> (дата обращения 25.06.2022)
  19. Mari G., Deter R.L., Carpenter R.L., Rahman F., Zimmerman R., Moise K.J. Jr., Dorman K.F., Ludomirsky A., Gonzalez R., Gomez R., Oz U., Detti L., Copel J.A., Bahado-Singh R., Berry S., Martinez-Poyer J., Blackwell S.C. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (1): 9–14. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001063420102>
  20. Piomelli S., Loew T. Management of thalassemia major (Cooley’s anemia). *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1991; 5 (3): 557–569.
  21. Maisch B., Ristic A.D., Portig I., Pankuweit S. Human viral cardiomyopathy. *Front. Biosci.* 2003; 8: s39–s67. <https://doi.org/10.2741/962>
  22. Dimopoulos K., Giannakoulas G., Bendayan I., Liodakis E., Petraco R., Diller G.P., Piepoli M.F., Swan L., Mullen M., Best N., Poole-Wilson P.A., Francis D.P., Rubens M.B., Gatzoulis M.A. Cardiothoracic ratio from postero-anterior chest radiographs: a simple, reproducible and independent marker of disease severity and outcome in adults with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2013; 166 (2): 453–457. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.125>
  23. Chaoui R., Bollmann R., Goldner B., Heling K.S., Tennstedt C. Fetal cardiomegaly: echocardiographic findings and outcome in 19 cases. *Fetal Diagn. Ther.* 1994; 9 (2): 92–104. <https://doi.org/10.1159/000263915>
  24. Wuttikonsammakit P., Uerpairojkit B., Tanawattanacharoen S. Causes and consequences of 93 fetuses with cardiomegaly in a tertiary center in Thailand. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 283 (4): 701–706. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1426-0>
  25. Tongsong T., Tatiyapornkul T. Cardiothoracic ratio in the first half of pregnancy. *J. Clin. Ultrasound.* 2004; 32 (4): 186–189. <https://doi.org/10.1002/jcu.20014>
  26. Leung K.Y., Cheong K.B., Lee C.P., Chan V., Lam Y.H., Tang M. Ultrasonographic prediction of homozygous  $\alpha$ -thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 35 (2): 149–154. <https://doi.org/10.1002/uog.7443>
  27. Traisrisilp K., Sirilert S., Tongsong T. The performance of cardio-biparietal ratio measured by 2D ultrasound in predicting fetal hemoglobin Bart disease during midpregnancy: a pilot study. *Prenat. Diagn.* 2019; 39 (8): 647–651. <https://doi.org/10.1002/pd.5478>
  28. Li X., Qiu X., Huang H., Zhao Y., Li X., Li M., Tian X. Fetal heart size measurements as new pre-

- dictors of homozygous  $\alpha$ -thalassemia-1 in mid-pregnancy. *Congenit. Heart Dis.* 2018; 13 (2): 282–287. <https://doi.org/10.1111/chd.12568>
29. Detti L., Oz U., Guney I., Ferguson J.E., Bahado-Singh R.O., Mari G.; Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185 (5): 1048–1051. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.118161>
  30. Mari G., Zimmermann R., Moise K.J. Jr., Deter R.L. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193 (3): 1117–1120. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.078>
  31. Radhakrishnan P., Venkataravanappa S., Acharya V., Sahana R., Shettikeri A. Prediction of fetal anemia in subsequent transfusions: is there a need to change the threshold of the peak systolic velocity of the middle cerebral artery? *Fetal Diagn. Ther.* 2020; 47 (6): 491–496. <https://doi.org/10.1159/000505398>
  32. Egberts J., Hardeman M.R., Luykx L.M. Decreased deformability of donor red blood cells after intrauterine transfusion in the human fetus: possible reason for their reduced life span? *Transfusion.* 2004; 44 (8): 1231–1237. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.04014.x>
  33. Nwogu L.C., Moise K.J. Jr., Klein K.L., Tint H., Castillo B., Bai Y. Successful management of severe red blood cell alloimmunization in pregnancy with a combination of therapeutic plasma exchange, intravenous immune globulin, and intrauterine transfusion. *Transfusion.* 2018; 58 (3): 677–684. <https://doi.org/10.1111/trf.14453>
- ## REFERENCES
1. Mari G., Norton M.E., Stone J., Berghella V., Sciscione A.C., Tate D., Schenone M.H. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia – diagnosis and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212 (6): 697–710. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.059>
  2. Clinical practice guidelines *Rhesus isoimmunization. Hemolytic disease of the fetus*, [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/596\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/596_2) (2020, accessed 25.06.2022). (in Russian)
  3. Makogon A.V., Andryushina I.V. Haemolytic disease of the fetus: monitoring, treatment of the fetus and delivery. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018; 17 (3): 45–52. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-45-52> (in Russian)
  4. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Carmo A., Dezerega V., Nicolaides K.H. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004; 23 (5): 432–436. <https://doi.org/10.1002/uog.1010>
  5. Martinez-Portilla R.J., Lopez-Felix J., Hawkins-Villareal A., Villafan-Bernal J.R., Paz Y., Mino F., Figueras F., Borrell A. Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused and transfused fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 54 (6): 722–731. <https://doi.org/10.1002/uog.20273>
  6. Lindenburg I.T., van Kamp I.L., van Zwet E.W., Middeldorp J.M., Klumper F.J., Oepkes D. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG.* 2013; 120 (7): 847–852. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12063>
  7. Friszer S., Maisonneuve E., Mace G., Castaigne V., Cortey A., Mailloux A., Pernot F., Carbonne B. Determination of optimal timing of serial in-utero transfusions in red-cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46 (5): 600–605. <https://doi.org/10.1002/uog.14772>
  8. Makogon A.V., Volkova V.M., Andryushina I.V. Reference values of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity (12–40 weeks of gestation). *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2021; 3: 90–103. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-3-90-103> (in Russian)
  9. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005; 25 (4): 323–330. <https://doi.org/10.1002/uog.1882>
  10. Blackburn S.T. *Maternal, fetal, and neonatal physiology.* 4<sup>th</sup> ed. Elsevier Health Sciences, 2012, pp. 270–280.
  11. Thammavong K., Luewan S., Jatavan P., Tongsong T. Foetal haemodynamic response to anaemia. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (6): 3473–3482. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12969>
  12. Villa C.R., Habli M., Votava-Smith J.K., Cnota J.F., Lim F.Y., Divanovic A.A., Wang Y., Michelfelder E.C. Assessment of fetal cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome: comparison between commonly reported cardiovascular assessment scores. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 43 (6): 646–651. <https://doi.org/10.1002/uog.13231>
  13. Zhetishev R.A., Shabalov N.P., Ivanov D.O. Anemia of newborns. Diagnosis, prevention, treatment. Clinical recommendations, <https://www.mrckb.ru/files/anemia.pdf> (2015, accessed 25.06.2022). (in Russian)
  14. Clinical practice guidelines *Neonatology. Hemolytic disease of the newborns*, <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012690.pdf> (2019, accessed 25.06.2022). (in Russian)
  15. Li X., Zhou Q., Zhang M., Tian X., Zhao Y. Sonographic markers of fetal  $\alpha$ -thalassemia major. *J. Ultrasound Med.* 2015; 34 (2): 197–206. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.2.197>
  16. DeVore G.R., Tabsh K., Polanco B., Satou G., Sklansky M. Fetal heart size: a comparison between the point-to-point trace and automated ellipse methods between 20 and 40 weeks' gestation. *J. Ultrasound Med.* 2016; 35 (12): 2543–2562. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.02019>
  17. Abuhamad A., Chaoui R. *A practical guide to fetal echocardiography: normal and abnormal hearts.* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016, pp. 82–83.



18. Scikit-learn documentation, <https://scikit-learn.org> (2022, accessed 25.06.2022)
19. Mari G., Deter R.L., Carpenter R.L., Rahman F., Zimmerman R., Moise K.J. Jr., Dorman K.F., Ludomirsky A., Gonzalez R., Gomez R., Oz U., Detti L., Copel J.A., Bahado-Singh R., Berry S., Martinez-Poyer J., Blackwell S.C. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (1): 9–14. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001063420102>
20. Piomelli S., Loew T. Management of thalassemia major (Cooley's anemia). *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1991; 5 (3): 557–569.
21. Maisch B., Ristic A.D., Portig I., Pankuweit S. Human viral cardiomyopathy. *Front. Biosci.* 2003; 8: s39–s67. <https://doi.org/10.2741/962>
22. Dimopoulos K., Giannakoulas G., Bendayan I., Lioudakis E., Petraco R., Diller G.P., Piepoli M.F., Swan L., Mullen M., Best N., Poole-Wilson P.A., Francis D.P., Rubens M.B., Gatzoulis M.A. Cardiothoracic ratio from postero-anterior chest radiographs: a simple, reproducible and independent marker of disease severity and outcome in adults with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2013; 166 (2): 453–457. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.125>
23. Chaoui R., Bollmann R., Goldner B., Heling K.S., Tennstedt C. Fetal cardiomegaly: echocardiographic findings and outcome in 19 cases. *Fetal Diagn. Ther.* 1994; 9 (2): 92–104. <https://doi.org/10.1159/000263915>
24. Wuttikonsamakit P., Uerpaiojkit B., Tanawattanacharoen S. Causes and consequences of 93 fetuses with cardiomegaly in a tertiary center in Thailand. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 283 (4): 701–706. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1426-0>
25. Tongsong T., Tatiyapornkul T. Cardiothoracic ratio in the first half of pregnancy. *J. Clin. Ultrasound.* 2004; 32 (4): 186–189. <https://doi.org/10.1002/jcu.20014>
26. Leung K.Y., Cheong K.B., Lee C.P., Chan V., Lam Y.H., Tang M. Ultrasonographic prediction of homozygous  $\alpha$ -thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 35 (2): 149–154. <https://doi.org/10.1002/uog.7443>
27. Traisrisilp K., Sirilert S., Tongsong T. The performance of cardio-biparietal ratio measured by 2D ultrasound in predicting fetal hemoglobin Bart disease during midpregnancy: a pilot study. *Prenat. Diagn.* 2019; 39 (8): 647–651. <https://doi.org/10.1002/pd.5478>
28. Li X., Qiu X., Huang H., Zhao Y., Li X., Li M., Tian X. Fetal heart size measurements as new predictors of homozygous  $\alpha$ -thalassemia-1 in mid-pregnancy. *Congenit. Heart Dis.* 2018; 13 (2): 282–287. <https://doi.org/10.1111/chd.12568>
29. Detti L., Oz U., Guney I., Ferguson J.E., Bahado-Singh R.O., Mari G.; Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185 (5): 1048–1051. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.118161>
30. Mari G., Zimmermann R., Moise K.J. Jr., Deter R.L. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193 (3): 1117–1120. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.078>
31. Radhakrishnan P., Venkataravanappa S., Acharya V., Sahana R., Shettikeri A. Prediction of fetal anemia in subsequent transfusions: is there a need to change the threshold of the peak systolic velocity of the middle cerebral artery? *Fetal Diagn. Ther.* 2020; 47 (6): 491–496. <https://doi.org/10.1159/000505398>
32. Egberts J., Hardeman M.R., Luykx L.M. Decreased deformability of donor red blood cells after intrauterine transfusion in the human fetus: possible reason for their reduced life span? *Transfusion.* 2004; 44 (8): 1231–1237. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.04014.x>
33. Nwogu L.C., Moise K.J. Jr., Klein K.L., Tint H., Castillo B., Bai Y. Successful management of severe red blood cell alloimmunization in pregnancy with a combination of therapeutic plasma exchange, intravenous immune globulin, and intrauterine transfusion. *Transfusion.* 2018; 58 (3): 677–684. <https://doi.org/10.1111/trf.14453>



## ***Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity and cardiothoracic ratio in fetal anemia diagnosis***

A.V. Makogon<sup>1</sup>, A.V. Neverov<sup>2</sup>, I.V. Andryushina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Avicenna Medical Center, Mother & Child Group of Companies, Novosibirsk

<sup>2</sup> Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Novosibirsk

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

A.V. Makogon – M.D., Ph.D., Head of Fetal Medicine Group, Avicenna Medical Center, Mother & Child Group of Companies, Novosibirsk. <https://orcid.org/0000-0001-8469-5775>

A.V. Neverov – engineer, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Novosibirsk. <https://orcid.org/0000-0002-0698-0578>

I.V. Andryushina – M.D., Ph.D., Associate Professor, Pediatric Division, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk. <https://orcid.org/0000-0002-0340-5842>

**Correspondence** to Dr. Arkady V. Makogon. E-mail: [makogon@ngs.ru](mailto:makogon@ngs.ru)

**Objective:** to determine the value of using cardiothoracic ratio (CTR) as a second criterion, along with the peak systolic velocity in the middle cerebral artery (PSV-MCA) for a more accurate diagnosis of moderate–severe fetal anemia.

**Material and methods:** fetal CTR was measured in two groups of pregnant women with normal pregnancy (group 1,  $n = 368$ ) and anemic fetuses (group 2,  $n = 20$ ). These groups made up a training sample. To test the diagnostic algorithm, a comparison group was formed (group 3,  $n = 61$ ). The results were analyzed by the scikit-learn Machine learning in Python.

**Results:** CTR increases with gestation and differs in groups of normal fetuses (group 1) and moderate–severe anemic fetuses (group 2) ( $P < 0.01$ ). A logistic regression analysis was performed, a discriminant function was obtained, and a model was constructed. That allows the selection of fetuses with moderate–severe anemia with an error value of 0.5%. For the diagnosis of moderate–severe fetal anemia, it is necessary to evaluate the PSV-MCA, and if the upper boundary of the 95% confidence interval is exceeded, to evaluate the CTR (two criteria). A comparative ROC analysis of the author's approach and the G. Mary's et al. (2000) approach (one criterion – PSV-MCA) was carried out. For the analysis, a test sample (group 3) was used, which did not participate in the evaluation of the model.

The author's approach is characterized by sensitivity 93.3%, specificity 100.0%, positive predictive value 100.0%, negative predictive value 97.9%, false positive fraction 0.0%, false negative fraction 6.7%, AUC (area under the curve) 0.966; the G. Mary's et al. (2000) approach – 100.0%, 84.8%, 68.2%, 100.0%, 15.2%, 0.0%, 0.920, accordingly.

**Conclusion:** the proposed diagnostic method of moderate–severe fetal anemia with a low level of false positive results makes it possible to avoid unjustified interventions, which is especially important in early pregnancy due to high risk of complications.

**Key words:** Doppler ultrasound, middle cerebral artery, peak systolic velocity, multiple of median, fetal anemia, moderate anemia, severe anemia, cardiothoracic ratio, hemolytic disease.

**Citation:** Makogon A.V., Neverov A.V., Andryushina I.V. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity and cardiothoracic ratio in fetal anemia diagnosis. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2022; 2: 28–48. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2022-2-28-48>. (in Russian)