

<https://doi.org/10.24835/1607-0771-2022-4-30-42>

Пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии и кардио-торакальный индекс у плодов с анемией тяжелой степени и водянкой плода

А.В. Макогон

МЦ “Авиценна” ГК “Мать и Дитя”, г. Новосибирск

Цель: изучить показатели пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии и кардио-торакального индекса у плодов, страдающих анемией тяжелой степени, осложненной водянкой плода, и сравнить их с показателями плодов, имеющих анемию тяжелой степени без признаков водянки.

Материал и методы: сформированы 3 группы беременных без врожденных аномалий развития у плодов. В группу 1 ($n = 13$) включены беременные с анемией плода тяжелой степени в сочетании с водянкой и с известным катамнезом (все беременности одноплодные). В группу 2 ($n = 11$) включены беременные с анемией плода тяжелой степени без признаков водянки и с известным катамнезом (все беременности одноплодные). В группах 1 и 2 выполнялись многократные внутриутробные трансфузии. Группа 3 ($n = 368$) представлена случаями нормально завершившейся беременности для определения нормативных значений кардио-торакального индекса плода.

Результаты: в группах 1 и 2 достоверные различия в значениях пиковой систолической скорости кровотока в средней

мозговой артерии не выявлены ($P = 0,093$). Значения кардио-торакального индекса в группах 1 и 2 достоверно различаются ($P = 0,035$). При более тяжелой анемии, сопровождающейся водянкой плода, кардио-омегалия выражена в большей степени, чем в случаях анемии тяжелой степени без водянки плода.

Выводы: более тяжелая анемия сопровождается более выраженной кардиоомегалией, что позволяет рассчитывать на кардио-торакальный индекс как на маркер тяжести состояния плода при анемии.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, средняя мозговая артерия, пиковая систолическая скорость кровотока, множитель медианы, анемия плода тяжелой степени, кардио-торакальный индекс, гемолитическая болезнь, водянка плода.

Цитирование: Макогон А.В. Пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии и кардио-торакальный индекс у плодов с анемией тяжелой степени и водянкой плода. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2022; 4: 30–42. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2022-4-30-42>

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>

Контактная информация: Макогон Аркадий Вилленович. E-mail: makogon@ngs.ru

ВВЕДЕНИЕ

Развитие анемического синдрома у плода ведет к ремоделированию сердца и развитию кардиомегалии [1–4]. Оценить относительные размеры сердца плода можно с помощью кардио-торакального индекса (КТИ), который рассчитывается как отношение площади сердца к площади поперечного сечения грудной клетки на уровне четырехкамерного среза сердца. Двухэтапная ультразвуковая диагностика анемии плода, учитывающая показатели пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (ПСС СМА) и КТИ, позволяет снизить количество ложноположительных результатов в диагностике анемии умеренно тяжелой и тяжелой степени и избежать необоснованных инвазивных вмешательств у плода (диагностический кордоцентез) [4].

Представляет интерес проследить, какими будут показатели ПСС СМА и КТИ у плодов с крайне тяжелыми проявлениями анемического синдрома, а именно осложненного водянкой плода. Это будет способствовать лучшему пониманию динамики этих показателей при развитии тяжелого клинического состояния у плода.

Цель исследования: изучить показатели ПСС СМА и КТИ у плодов, страдающих анемией тяжелой степени, осложненной водянкой плода, и сравнить их с показателями плодов, имеющих анемию тяжелой степени без признаков водянки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования сформированы 3 группы беременных. В группу 1 ($n = 13$) включены беременные с анемией плода тяжелой степени (гемоглобин плода $\leq 0,55$ МоМ (multiple of the median – множитель медианы) [5, 6]) в сочетании с водянкой, без врожденных аномалий развития у плода и с известным катамнезом. Все беременности были одноплодные. Каждый случай представляет собой независимое наблюдение. Анемия плода обусловлена в 12 случаях иммунным конфликтом, в одном случае внутриутробной инфекцией, вероятно, вирусной этиологии. Анемия плода тяжелой степени и водянка явились показанием к проведению внутриутробных трансфу-

зий (ВТ). Беременности завершились родами с последующей реабилитацией новорожденного в 12 случаях, в одном случае наступила внутриутробная гибель плода. Во всех случаях, завершившихся живорождением, водянка была купирована внутриутробно.

В группу 2 ($n = 11$) включены беременные с анемией тяжелой степени у плода (гемоглобин плода $\leq 0,55$ МоМ [5, 6]) без признаков водянки и с известным катамнезом. Все беременности были одноплодные. Каждый случай представляет собой независимое наблюдение. Анемия плода тяжелой степени явилась показанием к проведению ВТ. Во всех случаях беременности завершились родами с последующей реабилитацией новорожденного.

В группу 3 включены 367 беременных (из них 1 случай диагностической дихориальной двойни) без риска развития анемии, врожденных аномалий развития у плода и с известным катамнезом. Таким образом, обследованы 368 плодов ($n = 368$). Беременности завершились рождением новорожденных с нормальным уровнем гемоглобина [4]. 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 [7] приняты за модель нормального развития плода.

Основные характеристики групп пациентов представлены в табл. 1. Группы 1 и 2 достоверно отличаются по тяжести анемии: у плодов с водянкой уровень гемоглобина был ниже. Группы 1 и 2 не отличаются по количеству выполненных ВТ. Однако в группе 2 отмечается достоверно более длительный интервал времени между последней ВТ и родоразрешением, что объясняется более компенсированным состоянием плодов в группе 2, а также неотложными состояниями в группе 1 (сверхранние преждевременные роды, кровотечение при предлежании плаценты). В одном случае этот интервал был очевидно избыточен (29 дней), что привело к появлению новорожденного с гемоглобином 49 г/л.

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп

Показатели	Группа 1 (n = 13/13) (анемия тяжелой степени, водянка)	Группа 2 (n = 11/11) (анемия тяжелой степени, водянки нет)	Группа 3 (n = 368/367) (анемии нет)	P
Возраст беременных, годы	35 33–37 30–44 30–44	33 28–37 26–41 26–41	32 30–36 25–41 23–49	$P_{1-2} = 0,119$ $P_{1-3} = 0,025$ $P_{2-3} = 0,826$
Срок беременности в момент измерения ПСС в СМА и КТИ, нед + дни	26+0 25+0–28+0 20+4–32+2 20+4–32+2	26+0 21+0–27+1 15+1–31+4 15+1–31+4	20+4 19+2–31+6 12+2–37+4 11+4–39+6	$P_{1-2} = 0,691$ $P_{1-3} = 0,114$ $P_{2-3} = 0,588$
ВТ, количество	3 2–4 1–6 1–6	3 3–4 1–7 1–7	–	$P_{1-2} = 0,966$
Интервал между последней ВТ и родоразрешением, дни	5 3–9 3–28 3–28	23 17–27 11–29 11–29	–	$P_{1-2} = 0,009$
Гемоглобин плода, МоМ	0,23 0,19–0,33 0,17–0,52 0,17–0,52	0,44 0,36–0,47 0,32–0,55 0,32–0,55	–	$P_{1-2} = 0,000$
ЧСС плода, уд/мин	139 120–150 117–163 117–163	142 140–147 135–154 135–154	146 135–156 125–165 122–166	$P_{1-2} = 0,563$ $P_{1-3} = 0,113$ $P_{2-3} = 0,575$
Срок родов, нед + дни	34+0 33+0–35+4 25+2–40+0 25+2–40+0	36+1 35+0–37+0 33+0–40+0 33+0–40+0	39+3 38+2–40+1 34+0–41+2 32+2–42+0	$P_{1-2} = 0,079$ $P_{1-3} = 0,000$ $P_{2-3} = 0,000$
Вес новорожденных, г	2530 2090–3150 670–3370 670–3370	2710 2620–2980 2510–3370 2510–3370	3380 3035–3610 2200–4340 1950–4630	$P_{1-2} = 0,515$ $P_{1-3} = 0,000$ $P_{2-3} = 0,410$
Гемоглобин при рождении, г/л	138 133–154 111–191 111–191	113 110–126 49–208 49–208	200 187–216 154–256 151–273	$P_{1-2} = 0,083$ $P_{1-3} = 0,000$ $P_{2-3} = 0,000$
Первобеременные/ повторнобеременные	0/13	0/11	116/251	$P_{1-2} = 1,000$ $P_{1-3} = 0,012$ $P_{2-3} = 0,021$
Пол новорожденных: мужской/женский	8/5	3/8	187/181	$P_{1-2} = 0,123$ $P_{1-3} = 0,576$ $P_{2-3} = 0,140$

Примечание: на первой строке ячейки представлена медиана, на второй – интерквартильный размах, на третьей – 2,5–97,5%-й процентиля, на четвертой – минимум – максимум. ЧСС – частота сердечных сокращений.

Table 1. Summary of data from three groups

Parameters	Severe fetal anemia and hydrops (1 st group) (n = 13/13)	Severe fetal anemia without hydrops (2 nd group) (n = 11/11)	Normal fetuses (3 rd group) (n = 368/367)	P
Maternal age, years	35 33–37 30–44 30–44	33 28–37 26–41 26–41	32 30–36 25–41 23–49	P ₁₋₂ = 0.119 P ₁₋₃ = 0.025 P ₂₋₃ = 0.826
Gestational age at middle cerebral artery peak systolic velocity and cardiothoracic ratio measurement, weeks + days	26+0 25+0–28+0 20+4–32+2 20+4–32+2	26+0 21+0–27+1 15+1–31+4 15+1–31+4	20+4 19+2–31+6 12+2–37+4 11+4–39+6	P ₁₋₂ = 0.691 P ₁₋₃ = 0.114 P ₂₋₃ = 0.588
IUT, number	3 2–4 1–6 1–6	3 3–4 1–7 1–7	–	P ₁₋₂ = 0.966
Time between the last IUT and delivery, days	5 3–9 3–28 3–28	23 17–27 11–29 11–29	–	P ₁₋₂ = 0.009
Fetal hemoglobin, MoM	0.23 0.19–0.33 0.17–0.52 0.17–0.52	0.44 0.36–0.47 0.32–0.55 0.32–0.55	–	P ₁₋₂ = 0.000
Fetal heart rate, bpm	139 120–150 117–163 117–163	142 140–147 135–154 135–154	146 135–156 125–165 122–166	P ₁₋₂ = 0.563 P ₁₋₃ = 0.113 P ₂₋₃ = 0.575
Gestational age at birth, weeks + days	34+0 33+0–35+4 25+2–40+0 25+2–40+0	36+1 35+0–37+0 33+0–40+0 33+0–40+0	39+3 38+2–40+1 34+0–41+2 32+2–42+0	P ₁₋₂ = 0.079 P ₁₋₃ = 0.000 P ₂₋₃ = 0.000
Birth weight, g	2530 2090–3150 670–3370 670–3370	2710 2620–2980 2510–3370 2510–3370	3380 3035–3610 2200–4340 1950–4630	P ₁₋₂ = 0.515 P ₁₋₃ = 0.000 P ₂₋₃ = 0.410
Hemoglobin at birth, g/L	138 133–154 111–191 111–191	113 110–126 49–208 49–208	200 187–216 154–256 151–273	P ₁₋₂ = 0.083 P ₁₋₃ = 0.000 P ₂₋₃ = 0.000
Para 0 / para 1 and more	0/13	0/11	116/251	P ₁₋₂ = 1.000 P ₁₋₃ = 0.012 P ₂₋₃ = 0.021
Newborn's sex: male/female	8/5	3/8	187/181	P ₁₋₂ = 0.123 P ₁₋₃ = 0.576 P ₂₋₃ = 0.140

Note: median (1st row), 25–75th percentiles (2nd row), 2.5–97.5th percentiles (3rd row), and range (Min–Max) (4th row). IUT – intrauterine transfusion.

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппаратах Voluson E8 (GE HealthCare, США) конвексным мультимастотным датчиком RAB6-D (2–8 МГц), Voluson E10 (GE HealthCare, США) конвексным мультимастотным датчиком RAB6-D (2–8 МГц) и SonoAce-8000 (Samsung, Южная Корея) конвексным мультимастотным датчиком C3-7ED (3–7 МГц) в двухмерном режиме с применением цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии по описанной ранее методике [4]. КТИ вычислялся как отношение площади сердца в фазу поздней диастолы к площади поперечного сечения грудной клетки на уровне четырехкамерного среза сердца с хорошей визуализацией атриовентрикулярных клапанов, четким изображением оппозитных ребер и экзогенных фокусов позвонка. Площади измерялись методом трассировки. При определении площади грудной клетки трассировочная линия проводилась по внутреннему контуру ребер, поскольку эта граница в большинстве случаев более четкая [4].

Измерения ПСС в СМА выполнялись в аксиальном сечении головы плода на уровне таламусов и полости прозрачной перегородки, как описано ранее [4, 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 скоростей кровотока, состоящую из серии одинаковых спектров (7–10 комплексов). Измерялась максимальная скорость (наивысшая точка пика – ПСС). При измерении плод находился в состоянии покоя и не совершал дыхательных движений [4, 8]. Критерием умеренно тяжелой и тяжелой анемии плода как показание к диагностическому кордоцентезу принимался уровень ПСС в СМА, соответствующий 1,5 МоМ [9]. ВТ выполнялись при лабораторном подтверждении тяжелой анемии у плода [5, 6].

Статистическая обработка количественных параметров проведена с помощью языка Python и открытой библиотеки scikit-

learn [10]. Количественные данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), 2,5–97,5%-го процентилей, минимума – максимума. Сравнение количественных параметров выполнено с помощью критерия Манна–Уитни, качественных – точного критерия Фишера. Результаты статистического анализа считали значимыми при $P \leq 0,05$. Выполнен регрессионный анализ данных КТИ нормально развивающихся плодов группы 3 ($n = 368$), который позволил определить медиану значения КТИ для срока беременности как ожидаемое значение, полученное по уравнению регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки КТИ в норме выполнен регрессионный анализ данных КТИ в группе 3 с физиологическим развитием беременности и известным катамнезом новорожденных ($n = 368$). Данные имеют нормальное распределение. В результате анализа получена полиномиальная функция 2-го порядка:

$$CTR = 0,1859 + 0,0087 \times W - 7,1372 \times 10^{-5} \times W^2,$$

где CTR – ожидаемое значение КТИ, W – срок беременности в неделях (в десятичной форме).

Значение КТИ в МоМ получено как частное от деления измеренного КТИ на ожидаемое значение КТИ для срока беременности (медиану КТИ) [11].

Полученные результаты представлены в табл. 2 и на рис. 1. В группах 1 и 2 определены достоверные различия значений КТИ, достоверных различий значений ПСС СМА не выявлено. При более тяжелой анемии, сопровождающейся водянкой плода, кардиомегалия выражена в большей степени, чем в случаях анемии тяжелой степени без водянки плода.

Увеличение КТИ при развитии анемического синдрома документировано многими исследованиями [2–4, 12–15]. Появление водянки плода при значимой анемии является тяжелым, но не безнадёжным состоянием плода. Измерение КТИ позволяет снизить количество ложно-положительных результатов диагностики клинически

Таблица 2. Описательная статистика по ПСС СМА и КТИ в исследуемых группах с анемией

Показатели	Группа 1 (n = 13) (анемия тяжелой степени, водянка)	Группа 2 (n = 11) (анемия тяжелой степени, водянки нет)	P
ПСС СМА, МоМ	2,15 1,97–2,73 1,56–2,92 1,56–2,92	1,96 1,78–2,13 1,54–2,78 1,54–2,78	0,093
КТИ, МоМ	1,52 1,40–1,10 1,37–1,73 1,37–1,73	1,38 1,31–1,49 1,16–1,63 1,16–1,63	0,035

Примечание: на первой строке ячейки представлена медиана, на второй – интерквартильный размах, на третьей – 2,5–97,5% -й процентиля, на четвертой – минимум – максимум.

Table 2. Peak systolic velocity in middle cerebral artery and cardiothoracic ratio in the groups with fetal anemia

Parameters	Severe fetal anemia and hydrops (1 st group) (n = 13)	Severe fetal anemia without hydrops (2 nd group) (n = 11)	P
Peak systolic velocity in middle cerebral artery, MoM	2.15 1.97–2.73 1.56–2.92 1.56–2.92	1.96 1.78–2.13 1.54–2.78 1.54–2.78	0.093
Cardiothoracic ratio, MoM	1.52 1.40–1.10 1.37–1.73 1.37–1.73	1.38 1.31–1.49 1.16–1.63 1.16–1.63	0.035

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

значимой анемии [4]. Многими исследователями [16–18] отмечено, что при неиммунной водянке и нормальных значениях ПСС СМА у плодов анемии не выявлялось. При этом причины водянки чаще оставались неясными, и прогноз у таких плодов был значительно хуже, чем у плодов с анемией. В большинстве случаев такие беременности завершаются внутриутробной гибелью плода либо прерываются по медицинским показаниям в связи с крайне неблагоприятным прогнозом [16–18].

Гемодинамическая компенсация анемии заключается в гипervолемии и увеличении сердечного выброса, что ведет к ремоделированию сердца, увеличению его размеров. При этом частота сердечных сокращений достоверно не меняется [3, 13, 19–23]. Особенностью сердца плода является то, что удельный комбинированный сердечный выброс остается стабильным в течение

всего внутриутробного периода и составляет около 500 мл/кг/мин [2, 19]. Увеличение именно ударного объема позволяет плоду увеличить сердечный выброс, что возможно путем увеличения размеров камер сердца, развития кардиомегалии, что и наблюдается при анемии различной этиологии у плода [3, 13, 19–24].

В генезе водянки плода при анемии тяжелой степени основными факторами являются гипervолемия и высокая сосудистая проницаемость. Способствует прогрессированию водянки развивающаяся гипоальбуминемия, связанная с нарушением функции печени, развитием в ней экстрамедуллярного кроветворения. В предотечный период описан нормальный уровень альбумина у плода [13]. С.Р. Weiner делает вывод, что гипопроteinемия не является пусковым моментом развития водянки [13]. Таким образом, водянка не является на начальном

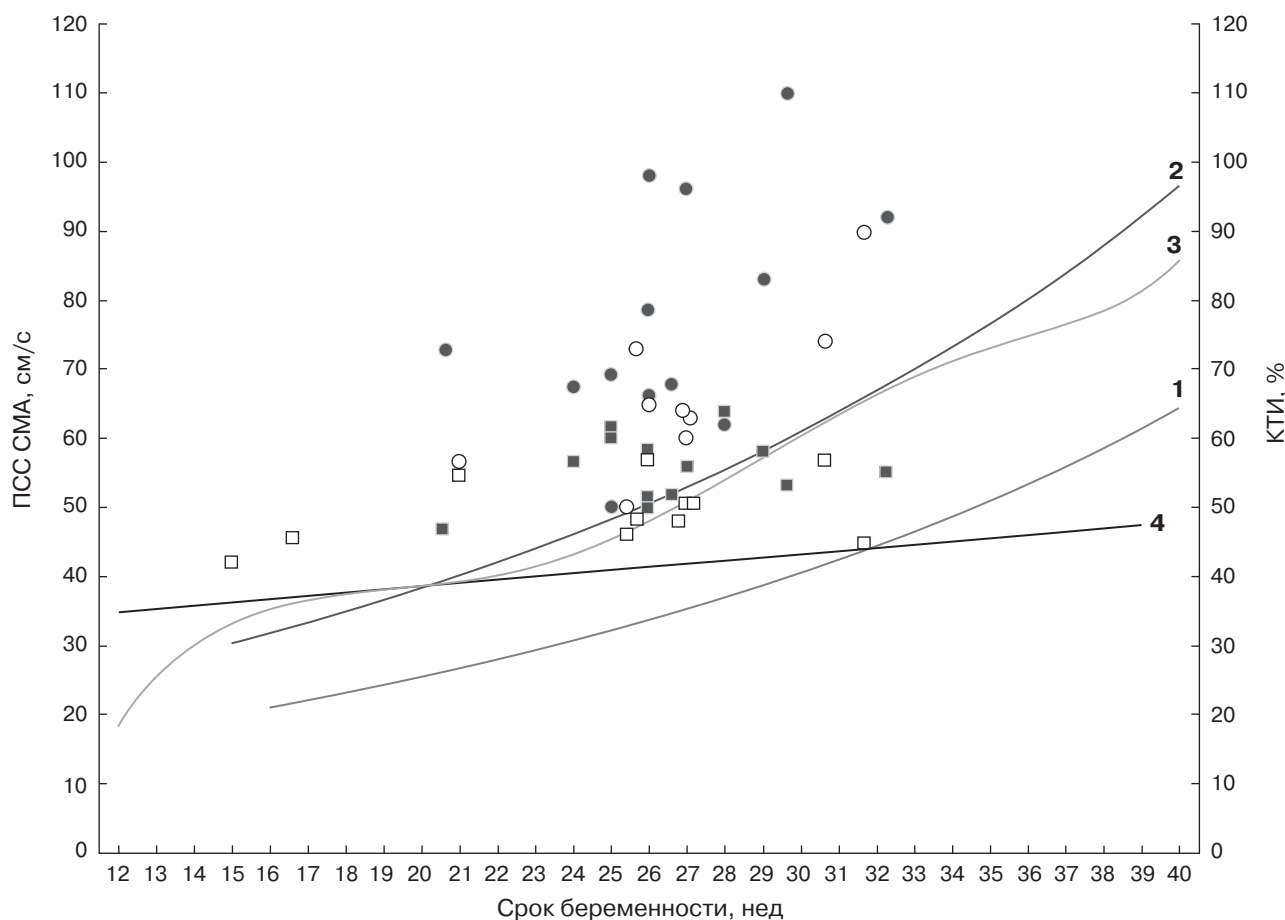


Рис. 1. ПСС СМА и КТИ в исследуемых группах с анемией (диаграмма рассеяния). Группа 1: черные кружки – ПСС СМА, черные квадраты – КТИ. Группа 2: полые кружки – ПСС СМА, полые квадраты – КТИ. Линии: 1 – ПСС СМА 1,0 МоМ [9], 2 – ПСС СМА 1,5 МоМ [9], 3 – верхняя граница 95%-го доверительного интервала ПСС в СМА [8], 4 – линия функции, разделяющей значения КТИ плодов без анемии и с анемией легкой степени от плодов со значимой анемией [4].

Fig. 1. Peak systolic velocity in middle cerebral artery and cardiothoracic ratio in the groups with fetal anemia (scatterplot). Group 1 (severe fetal anemia and hydrops): black circles indicate peak systolic velocity in middle cerebral artery, black squares – cardiothoracic ratio. Group 2 (severe fetal anemia without hydrops): open circles indicate peak systolic velocity in middle cerebral artery, open squares – cardiothoracic ratio. Lines: 1 – 1.0 MoM of peak systolic velocity in middle cerebral artery [9], 2 – 1.5 MoM of peak systolic velocity in middle cerebral artery [9], 3 – upper limit of the 95% confidence interval of peak systolic velocity in middle cerebral artery [8], 4 – line indicates discriminant function of cardiothoracic ratio [4].

этапе проявлением сердечной недостаточности. Сердце остается функционально стабильным. Отмечено значимое в сравнении с нормальными плодами увеличение Теi-индекса, времени изоволюмического сокращения, но эти показатели удерживаются в пределах референсных значений. При усугублении анемии и истощении компенсаторных возможностей появляется сердечная недостаточность, сердечный выброс снижается, наступают декомпенсация сердечной деятельности, ацидемия с гипер-

лактатемией и гибель плода [3]. В развитии ацидемии, которая сама по себе пагубно влияет на деятельность сердца, большое значение придается именно критическому снижению уровня гемоглобина, поскольку гемоглобин не только переносит кислород, но и является главной буферной системой крови плода. Истощение гемоглобинового буфера и связанная с этим ацидемия усугубляют кардиальную дисфункцию, способствуют развитию недостаточности и прогрессированию водянки. Коррекция же аци-

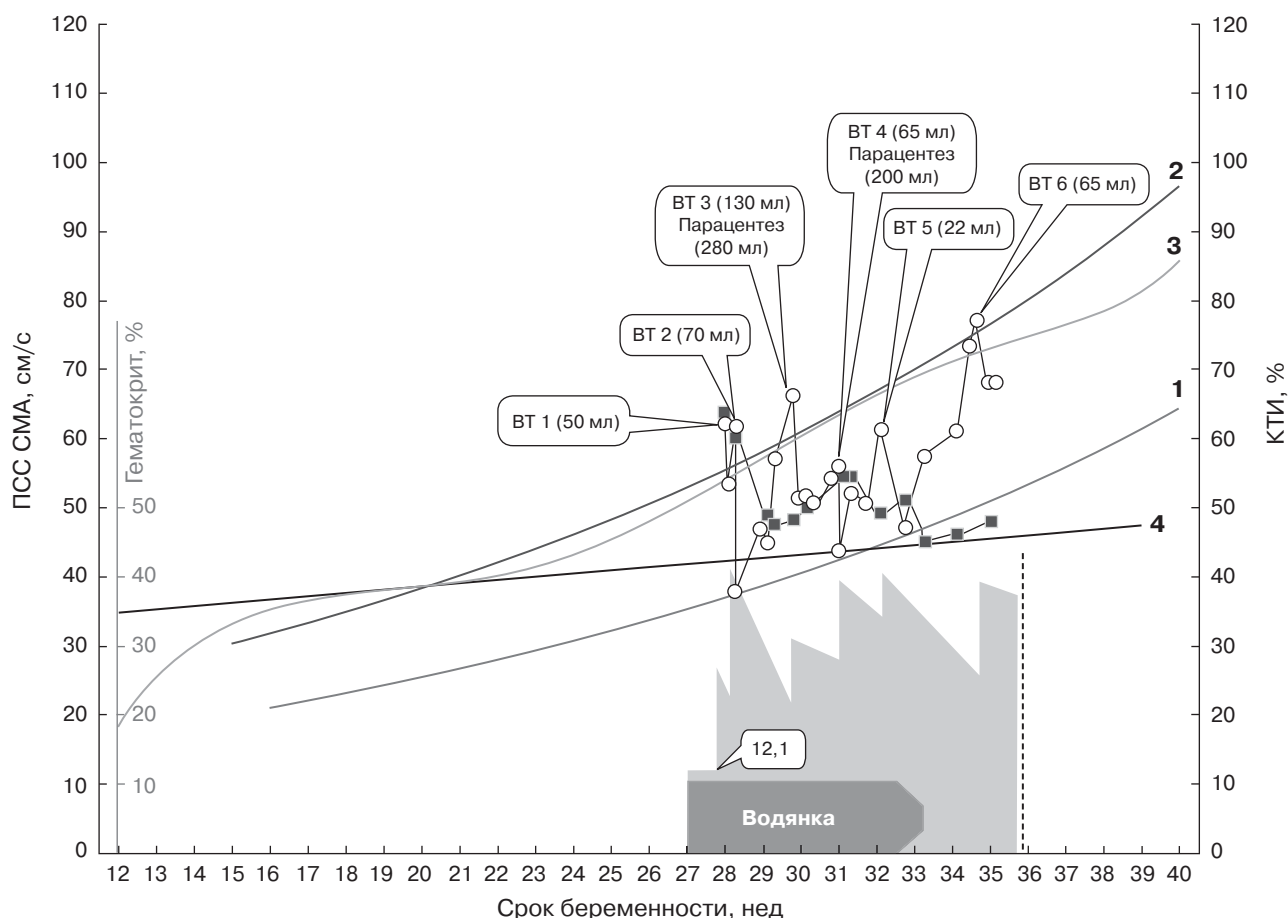


Рис. 2. Карта наблюдения случая иммунной водянки плода. Полными кружками обозначены значения ПСС СМА, полными квадратами – КТИ. Линии: 1 – ПСС СМА 1,0 МоМ [9], 2 – ПСС СМА 1,5 МоМ [9], 3 – верхняя граница 95%-го доверительного интервала ПСС в СМА [8], 4 – линия функции, разделяющей значения КТИ плодов без анемии и с анемией легкой степени от плодов со значимой анемией [4]. Вертикальная пунктирная линия – срок родоразрешения. Серой заливкой обозначена динамика гематокрита до и после ВТ.

Fig. 2. Patient's chart. Open circles indicate peak systolic velocity in middle cerebral artery, black squares – cardiothoracic ratio. Lines: 1 – 1.0 MoM of the PSV-MCA values [9], 2 – 1.5 MoM of the PSV-MCA values [9], 3 – upper limit of the 95% confidence interval of the PSV-MCA values [8], 4 – line indicates discriminant function of CTR [4]. Vertical dotted line – gestational age at birth. The grey color shows hematocrit changing before and after transfusion.

демии бикарбонатом во время трансфузии предотвращает развитие сердечной декомпенсации [13].

Экспериментально индуцированная анемия у плодов овец (гематокрит снижали до 50% от исходного) приводила к адаптивным изменениям сердца и гемодинамики: на 30% увеличивалось соотношение массы сердца и тела, на 50% увеличивались ударный объем и сердечный выброс, 6-кратно возрастал коронарный кровоток [12].

Плод человека хорошо компенсирует гемодинамикой дефицит гемоглобина до 50%

от медианы значений для срока гестации. При более тяжелом дефиците развивается ацидоз, повышается уровень лактата. При такой анемии не обеспечивается достаточной оксигенации миокарда, и на фоне ацидоза наступает нарушение функции миокарда, сопровождающееся снижением сердечного выброса, повышением венозного давления, развитием сердечной недостаточности [3, 25].

На рис. 2 приведена карта наблюдения случая иммунной водянки плода. Беременная поступила в Госпиталь МЦ “Авиценна”

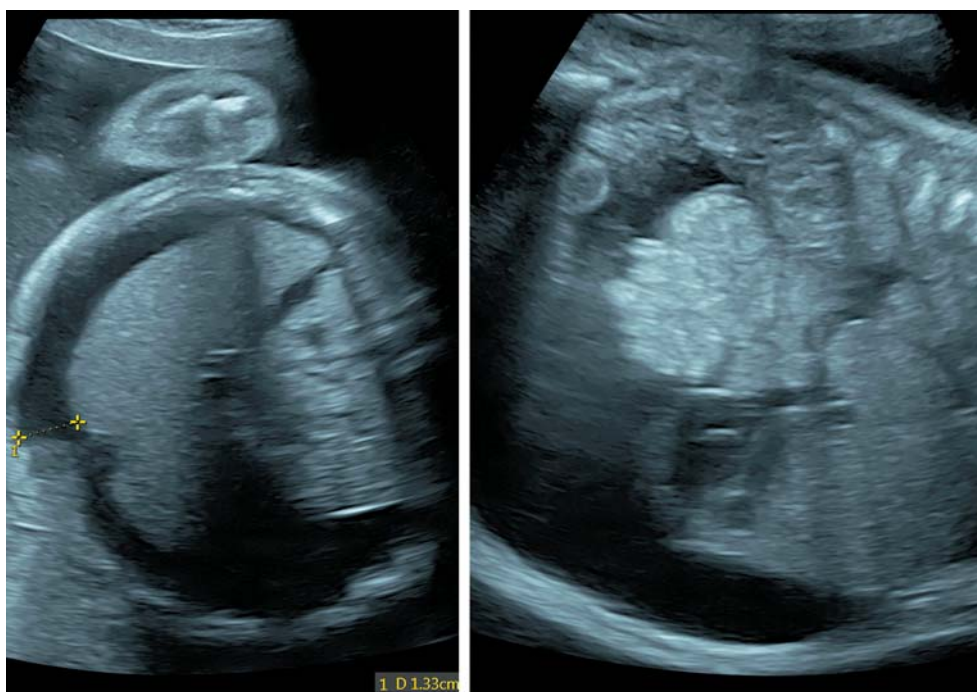


Рис. 3. Ультразвуковое исследование в 28 нед беременности. Асцит плода.
Fig. 3. 28th week of gestational age. Fetal ascites.

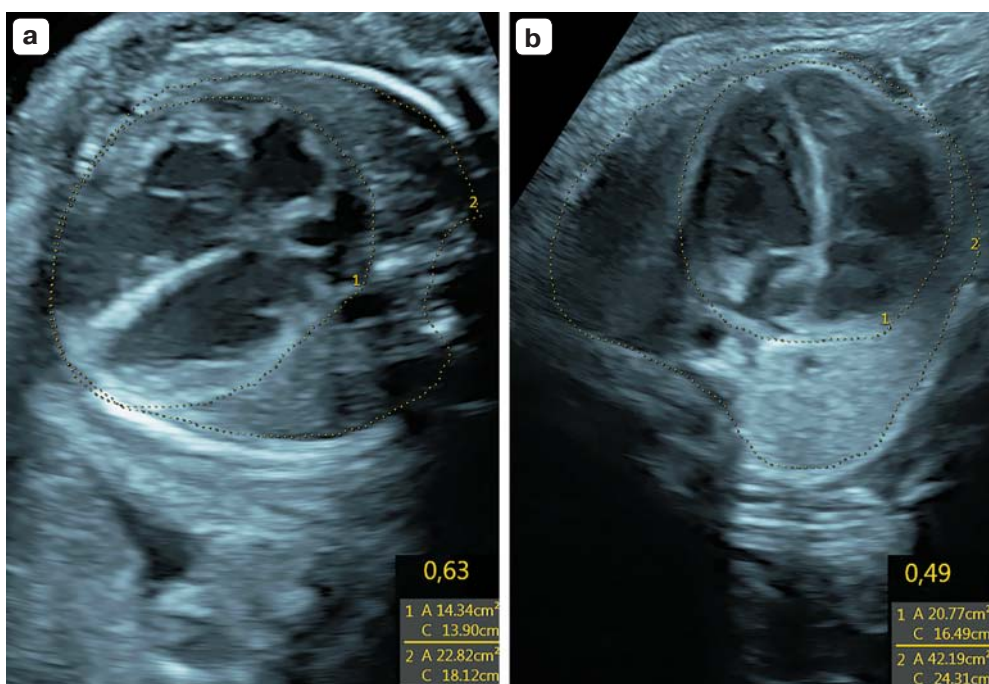


Рис. 4. Ультразвуковое исследование плода до выполнения 1-й ВТ (28 нед беременности) (а) и после 6-й ВТ (35 нед беременности) (б). Поперечное сечение грудной клетки плода. Уменьшение КТИ плода в динамике (0,49 против 0,63). 1 – площадь сердца плода, 2 – площадь поперечного сечения грудной клетки плода на уровне четырехкамерного среза сердца.

Fig. 4. Fetal thorax, axial view. a – before the 1st intrauterine transfusion (28th week of gestational age). b – after the 6th intrauterine transfusion (35th week of gestational age). Cardiothoracic ratio dynamics.

ГК “Мать и Дитя” (г. Новосибирск) в сроке 28 нед. У плода диагностирована водянка: асцит (толщина жидкости от края печени до внутренней поверхности передней брюшной стенки на уровне пупочной вены – 13 мм), отек мягких тканей, толщина шейно-затылочной складки – 11 мм. ПСС СМА – 1,68 МоМ, КТИ – 1,73 МоМ (кардиомегалия). В этот же день выполнена первая ВТ по неотложным показаниям. С учетом возможности и других причин водянки плода выполнены исследования крови плода. Получены следующие результаты: гемоглобин – 39 г/л (0,31 МоМ), гематокрит – 12,1%, тромбоциты – 150×10^9 /л, лейкоциты – $1,8 \times 10^9$ /л, IgG общий – 262 мг/дл, IgM – 4,9 мг/дл, общий белок – 30,3 г/л, альбумин – 16,7 г/л, СРБ <0,2 мг/л, АСТ – 4,5 ЕД/л, АЛТ – 12,4 ЕД/л, γ -глутамилтрансфераза – 143,9 ЕД/л, интерлейкин-6 – 22,55 пг/мл. Специфические IgM к цитомегаловирусу, герпесу, вирусу краснухи и токсоплазмозу не выявлены. ПЦР: ДНК вирусов герпеса (тип 1 и 2), цитомегаловируса и токсоплазмоза не выявлены. Кариотип плода нормальный мужской. Муковисцидоз (мутация Phe508Del) не выявлен. Данные исследования подтверждали анемию тяжелой степени, наличие гипопротейнемии, неспецифического системного воспалительного ответа плода, исключены аномалии кариотипа, муковисцидоз, TORCH-инфекции [26–29].

Учитывая крайнюю тяжесть состояния плода, высокий риск декомпенсации сердечной деятельности, восполнение глобулярного объема было выполнено в 2 этапа [5, 24]. Первой ВТ уровень гемоглобина был доведен до 86 г/л (гематокрит – 26,6%), что потребовало введения 50 мл отмытых эритроцитов. Через 2 дня при повторной ВТ объемом 70 мл был достигнут уровень гемоглобина 133 г/л (1,1 МоМ) (гематокрит – 40,5%). После нормализации глобулярного объема у плодов с анемией и водянкой, обусловленной именно анемией, асцит в большинстве случаев достаточно быстро купируется самостоятельно [30]. Однако в этом случае асцит персистировал. Поэтому было принято решение о выполнении парацентеза плоду с целью разрешения асцита. Одновременно с последующими двумя ВТ выполнялись парацентезы. За 2 процедуры удалено 480 мл асцитической жидкости

у плода. После второго парацентеза (и 4-й ВТ соответственно), выполненного в сроке 31 нед, оставался минимальный асцит (толщина на уровне пупочной вены – 7 мм), который в дальнейшем самостоятельно купировался к 33 нед (после 5-й ВТ). К 34 нед (6-я ВТ) нормализовался уровень интерлейкина-6 (5,88 пг/мл), что свидетельствовало о купировании системной воспалительной реакции у плода [28]. Кроме этого, нормализовался уровень общего белка (37,3 г/л). Всего было выполнено 6 ВТ, проведен один курс антибактериальной терапии при первой и второй ВТ. Беременная была родоразрешена кесаревым сечением в 35 нед 6 дней. Родился мальчик весом 3 200 г. Гемоглобин при рождении – 136 г/л, билирубин – 7,5 мкмоль/л. В неонатальном периоде выполнено 2 трансфузии в связи с анемией у новорожденного. Ребенок развивается нормально, катамнез в течение 4 лет благополучный. Эхограммы плода в разные сроки исследования представлены на рис. 3 и 4. Хорошо видна положительная динамика КТИ в процессе нормализации глобулярного объема.

Таким образом, полученные в результате работы данные свидетельствуют, что более тяжелая анемия сопровождается более выраженной кардиомегалией, что позволяет рассчитывать на КТИ как на маркер тяжести состояния плода при анемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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>
2. Blackburn S.T. *Maternal, fetal, and neonatal physiology*. 4th ed. Elsevier Health Sciences, 2012, pp. 270–280.
3. 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>
4. Макогон А.В., Неверов А.В., Андрюшина И.В. Пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии и кардио-торакальный индекс в диагностике анемии плода. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2022; 2: 28–48. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2022-2-28-48>
5. 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>
6. Клинические рекомендации “Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода”. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/596_2 (дата обращения 20.11.2022)
 7. 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 20.11.2022)
 8. Макогон А.В., Волкова В.М., Андрияшина 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. Scikit-learn documentation. 2022. <https://scikit-learn.org> (дата обращения 20.11.2022)
 11. 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>
 12. Davis L., Thornburg K.L., Giraud G.D. The effects of anaemia as a programming agent in the fetal heart. *J. Physiol.* 2005; 565 (Pt 1): 35–41. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.082388>
 13. Weiner C.P. Fetal hemolytic disease. In: James D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonic B. (eds.) *High risk pregnancy: management options*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, pp. 291–312.
 14. Li X., Zhou Q., Zhang M., Tian X., Zhao Y. Sonographic markers of fetal α -thalassemia major. *J. Ultrasound Med.* 2015; 34 (2): 197–206. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.2.197>
 15. Макогон А.В., Андрияшина 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>
 16. Hernandez-Andrade E., Scheier M., Dezerega V., Carmo A., Nicolaidis K.H. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004; 23 (5): 442–445. <https://doi.org/10.1002/uog.1009>
 17. Bornha S., Mirzaie F., Hanthoush-Zadeh S., Khazardoost S., Rahimi-Sharbat F. Middle cerebral artery peak systolic velocity and ductus venosus velocity in the investigation of nonimmune hydrops. *J. Clin. Ultrasound.* 2009; 37 (7): 385–388. <https://doi.org/10.1002/jcu.20613>
 18. Hasnani-Samnani Z., Mahmoud M.I., Farid I., Al Naggar E., Ahmed B. Non-immune hydrops: Qatar experience. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2013; 26 (5): 449–453. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733781>
 19. Srisupundit K., Luewan S., Tongsong T. Prenatal diagnosis of fetal heart failure. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (4): 779. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040779>
 20. Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., Pfeffer M.A. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet.* 2006; 367 (9507): 356–367. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68074-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68074-4)
 21. Grossman W., Paulus W.J. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (9): 3701–3703. <https://doi.org/10.1172/jci69830>
 22. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (4): 120–139. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-4-120-139>
 23. Copel J.A., Grannum P.A., Green J.J., Belanger K., Hanna N., Jaffe C.C., Hobbins J.C., Kleinman C.S. Fetal cardiac output in the isoimmunized pregnancy: a pulsed Doppler-echocardiographic study of patients undergoing intrauterine transfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161 (2): 361–365. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90520-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90520-6)
 24. Abbasi N., Johnson J.A., Ryan G. Fetal anemia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50 (2): 145–153. <https://doi.org/10.1002/uog.17555>
 25. Westgren M., Lingman G., Stangenberg M. Oxygenation of the human fetus as a function of hemoglobin concentration. *Am. J. Perinatol.* 1994; 11 (1): 9–13. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994524>
 26. Geaghan S.M. Fetal laboratory medicine: on the frontier of maternal-fetal medicine. *Clin. Chem.* 2012; 58 (2): 337–352. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.166991>
 27. Gozzo M.L., Noia G., Barbaresi G., Colacicco L., Serraino M.A., De Santis M., Lippa S., Calla C., Caruso A., Mancuso S., Giardina B. Reference intervals for 18 clinical chemistry analytes in fetal plasma samples between 18 and 40 weeks of pregnancy. *Clin. Chem.* 1998; 44 (3): 683–685.
 28. Gomez R., Romero R., Ghezzi F., Yoon B.H., Mazor M., Berry S.M. The fetal inflammatory response syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179 (1): 194–202. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70272-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70272-8)
 29. Макогон А.В., Варакин Н.А., Пикалов И.В., Андрияшина И.В. Коагуляционный статус и системная воспалительная реакция у плода с гемолитической болезнью. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2011; 9 (2): 70–74.
 30. Макогон А.В., Андрияшина И.В. Диагностика и лечение гемолитической болезни плода. *Акушерство и гинекология.* 2012; 1: 43–48.

REFERENCES

1. 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>
2. Blackburn S.T. *Maternal, fetal, and neonatal physiology*. 4th ed. Elsevier Health Sciences, 2012, pp. 270–280.
3. 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>
4. 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)
5. 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>
6. Clinical practice guidelines *Rhesus isoimmunization. Hemolytic disease of the fetus*, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/596_2 (2020, accessed 20.11.2022). (in Russian)
7. Zhetishev R.A., Shabalov N.P., Ivanov D.O. Anemia of newborns. Diagnosis, prevention, treatment. Clinical recommendations, <https://www.mrekb.ru/files/anemia.pdf> (2015, accessed 20.11.2022). (in Russian)
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. Scikit-learn documentation, <https://scikit-learn.org> (2022, accessed 20.11.2022)
11. 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>
12. Davis L., Thornburg K.L., Giraud G.D. The effects of anaemia as a programming agent in the fetal heart. *J. Physiol.* 2005; 565 (Pt 1): 35–41. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.082388>
13. Weiner C.P. Fetal hemolytic disease. In: James D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonic B. (eds.) *High risk pregnancy: management options*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, pp. 291–312.
14. Li X., Zhou Q., Zhang M., Tian X., Zhao Y. Sonographic markers of fetal α -thalassemia major. *J. Ultrasound Med.* 2015; 34 (2): 197–206. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.2.197>
15. 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)
16. Hernandez-Andrade E., Scheier M., Dezerega V., Carmo A., Nicolaides K.H. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004; 23 (5): 442–445. <https://doi.org/10.1002/uog.1009>
17. Borna S., Mirzaie F., Hanthoush-Zadeh S., Khazardoost S., Rahimi-Sharbat F. Middle cerebral artery peak systolic velocity and ductus venosus velocity in the investigation of nonimmune hydrops. *J. Clin. Ultrasound*. 2009; 37 (7): 385–388. <https://doi.org/10.1002/jcu.20613>
18. Hasnani-Samnani Z., Mahmoud M.I., Farid I., Al Naggar E., Ahmed B. Non-immune hydrops: Qatar experience. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2013; 26 (5): 449–453. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733781>
19. Srisupundit K., Luewan S., Tongsong T. Prenatal diagnosis of fetal heart failure. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (4): 779. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040779>
20. Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., Pfeffer M.A. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet*. 2006; 367 (9507): 356–367. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68074-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68074-4)
21. Grossman W., Paulus W.J. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (9): 3701–3703. <https://doi.org/10.1172/jci69830>
22. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A., Kalyuzhina E.V., Bespalova I.D., Terentyeva N.N. Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 120–139. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-4-120-139> (in Russian)
23. Copel J.A., Grannum P.A., Green J.J., Belanger K., Hanna N., Jaffe C.C., Hobbins J.C., Kleinman C.S. Fetal cardiac output in the isoimmunized pregnancy: a pulsed Doppler-echocardiographic study of patients undergoing intra-vascular intrauterine transfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161 (2): 361–365. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90520-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90520-6)
24. Abbasi N., Johnson J.A., Ryan G. Fetal anemia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50 (2): 145–153. <https://doi.org/10.1002/uog.17555>
25. Westgren M., Lingman G., Stangenberg M. Oxygenation of the human fetus as a function of hemoglobin concentration. *Am. J. Perinatol.*

- 1994; 11 (1): 9–13.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-994524>
26. Geaghan S.M. Fetal laboratory medicine: on the frontier of maternal-fetal medicine. *Clin. Chem.* 2012; 58 (2): 337–352.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.166991>
27. Gozzo M.L., Noia G., Barbaresi G., Colacicco L., Serraino M.A., De Santis M., Lippa S., Calla C., Caruso A., Mancuso S., Giardina B. Reference intervals for 18 clinical chemistry analytes in fetal plasma samples between 18 and 40 weeks of pregnancy. *Clin. Chem.* 1998; 44 (3): 683–685.
28. Gomez R., Romero R., Ghezzi F., Yoon B.H., Mazor M., Berry S.M. The fetal inflammatory response syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179 (1): 194–202.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70272-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70272-8)
29. Makogon A.V., Varaksin N.A., Pikalov I.V., Andryushina I.V. Hemostasis and inflammatory response syndrome in fetus with hemolytic disease. *Vestnik NSU. Series: Biology and Clinical Medicine.* 2011; 9 (2): 70–74. (in Russian)
30. Makogon A.V., Andryushina I.V. Diagnosis and management of fetal hemolytic disease. *Obstetrics and Gynecology.* 2012; 1: 43–48. (in Russian)

Middle cerebral artery peak systolic velocity and cardiothoracic ratio in fetuses with severe anemia and hydrops

A.V. Makogon

Avicenna Medical Center, Mother & Child Group of Companies, 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>

Correspondence to Dr. Arkady V. Makogon. E-mail: makogon@ngs.ru

Objective: to assess and compare the values of peak systolic velocity in the middle cerebral artery (PSV MCA) and cardiothoracic ratio (CTR) in groups of fetuses suffering from severe anemia with hydrops fetalis and severe anemia without hydrops.

Material and methods: pregnant women with no fetal congenital abnormalities were divided to the 3 groups. The group 1 ($n = 13$) consisted of women with singleton pregnancy with severe fetal anemia with hydrops. The group 2 ($n = 12$) consisted of women with singleton pregnancy with severe fetal anemia without signs of hydrops. Multiple intrauterine transfusions were performed in groups 1 and 2. Women with normal pregnancy and outcomes were included to the group 3 ($n = 368$) for assessing of normal CTR values in fetuses.

Results: there were no significant differences of PSV MCA values between groups 1 and 2 ($P = 0.093$). On the other hand, the significant differences of CTR values obtained between groups 1 and 2 ($P = 0.035$). The CTR values in group 1 were higher than in group 2.

Conclusion: CTR value can be considered as an indicator of condition severity in fetuses with severe anemia.

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

Citation: Makogon A.V. Middle cerebral artery peak systolic velocity and cardiothoracic ratio in fetuses with severe anemia and hydrops. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2022; 4: 30–42.
<https://doi.org/10.24835/1607-0771-2022-4-30-42> (in Russian)