

<https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-3-90-103>

Нормативы пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода (12–40 нед гестации)

А.В. Макогон¹, В.М. Волкова², И.В. Андрюшина³

¹ МЦ “Авиценна” ГК “Мать и Дитя”, г. Новосибирск

² ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный технический университет”, г. Новосибирск

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

Цель: разработка нормативных значений пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода у нормально развивающихся плодов с 12 нед беременности и сравнение полученных результатов с данными плодов с умеренно тяжелой и тяжелой анемией.

Материал и методы: определена пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода в контрольной группе (беременности без риска развития анемии, врожденных аномалий развития у плода и с известным катамнезом, которые завершились рождением новорожденных с нормальным уровнем гемоглобина) (группа 1, $n = 548$) и группе плодов с умеренно тяжелой и тяжелой степенью анемии (группа 2, $n = 31$) (забор крови плода при кордоцентезе, гемоглобин плодов соответствовал критериям умеренно тяжелой анемии (15/31, 48,4%) и тяжелой анемии (16/31, 51,6%)). Полученные данные обработаны с помощью статистиче-

ской программы RStudio version 1.3.959.

Результаты: пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода при нормальном течении беременности значительно увеличивается со сроком беременности и описывается регрессионной моделью пятого порядка. Модель характеризуется высокой степенью соответствия данным ($R^2 = 0,8931$) и статистической значимостью ($P < 2,2 \times 10^{-16}$). Значения пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плодов с анемией умеренно тяжелой и тяжелой степени оказались выше линии, соответствующей верхней границе 95%-го доверительного интервала (для значений корня квадратного из пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии) модели. Представлены нормативные значения пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода в сроки с 12-й по 40-ю нед беременности. При проведении ROC-анализа

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>

В.М. Волкова – к.т.н., доцент кафедры теоретической и прикладной информатики ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный технический университет”, г. Новосибирск. <https://orcid.org/0000-0002-4889-4141>

И.В. Андрюшина – 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

наиболее оптимальным среди трех рассматриваемых пороговых значений оказался порог, соответствующий верхней границе 95%-го доверительного интервала для нормальных плодов, для которого значения индекса Юдена (*Youden index*) (0,9708) и AUC (*area under the curve*) (0,9963) максимальны.

Выводы: уровень верхней границы 95%-го доверительного интервала пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии для нормальных плодов может быть рекомендован как критерий, свидетельствующий о клинически значимой анемии плода (умеренно тяжелой и тяжелой степени). Для оценки эффективности предложенного критерия необходимо проведение дальнейшего исследования с расширением группы патологии.

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

Цитирование: Макогон А.В., Волкова В.М., Андрушина 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>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема анемических состояний у плода актуальна в настоящее время [1], что требует мониторинга и лечения внутриутробными трансфузиями при необходимости. Причинами анемии могут быть: 1) аллоиммунизация; 2) инфекции (парвовирус В19, цитомегаловирус, токсоплазмоз, сифилис); 3) врожденные заболевания (лизосомальные болезни накопления (мукополисахаридоз типа VII, болезнь *Niemann–Pick*, болезнь *Gaucher* и др.), анемия *Diamond–Blackfan*, анемия *Fanconi*, α -талассемия, дефицит пируваткиназы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, наследственные дефекты структуры мембраны эритроцита (наследственный сферо-

цитоз и наследственный эллиптоцитоз)); 4) другие состояния (анеуплоидия, фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром анемии-полицитемии, плодово-материнское кровотечение, опухоли плаценты/плода, материнская приобретенная красноклеточная аплазия) [1, 2].

Аллоиммунизация является одной из самых частых причин анемии плода. Гемолитическая болезнь плода – заболевание, характеризующееся гемолизом эритроцитов и (или) угнетением гемопоэза под влиянием антител, образующихся у матери к антигенам эритроцитов плода, взаимно проникающих через плацентарный барьер [3].

Заболеваемость гемолитической болезнью плода и новорожденного в России в 2017 г. составила 10,3 на 1 000 родов у доношенных и 18,7 на 1 000 родов у недоношенных новорожденных [4]. Показатели перинатальной смертности остаются высокими, составляя 15–16%. В настоящее время частота развития резус-иммунизации существенно не снижается, иммунный конфликт занимает 6-е место в структуре перинатальной смертности [4–6].

С развитием ультразвуковой диагностики появилась возможность неинвазивного контроля состояния плода и прогнозирования анемии с помощью импульсно-волновой доплерографии путем измерения пиковой систолической скорости (ПСС) кровотока в средней мозговой артерии (СМА) плода [7–9].

Внутриутробное переливание крови выполняется при клинически значимой анемии у плода. Показанием к внутриутробному переливанию крови является анемия плода умеренно тяжелой и тяжелой степени при уровне гемоглобина менее 0,65 МоМ (*multiple of the median* – множитель медианы), гематокрита менее 30% [1, 7, 10–12].

По данным разных авторов [9, 13, 14], ложно-положительные результаты диагностики клинически значимой анемии у плода по ПСС в СМА составляют от 9 до 90%. Ложно-положительные результаты диагностики анемии ведут к необоснованным инвазивным вмешательствам, что повышает риск неблагоприятного исхода беременности для плода, особенно при выполнении инвазий в ранние сроки (до 20 нед беременности) [15].

Общие интересы требуют снижения количества ложно-положительных результатов диагностики. Основные исследования по определению нормативных показателей ПСС в СМА плода выполнены более 17 лет назад и включают этап развития плода от 15 нед до доношенного срока [7, 14, 16].

Цель исследования – разработка нормативных значений ПСС в СМА у нормально развивающихся плодов с 12 нед беременности и сравнение полученных результатов с данными плодов с умеренно тяжелой и тяжелой анемией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью определения ПСС кровотока в СМА плода в норме обследовано 539 беременных, из них 9 случаев дихориальной диамниотической двойни. Всего обследовано 548 плодов, каждый из которых представляет собой независимое наблюдение (группа 1 – контрольная группа) (табл. 1). Измерения ПСС в СМА выполнялись в период с 11 нед 4 дней до 40 нед 3 дней. Срок беременности определялся по копчико-теменному размеру в момент выполнения первого ультразвукового скрининга [17, 18]. 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 в настоящее время ограничено узким спектром показаний, поэтому прямое определение уровня гемоглобина у плода в различные сроки беременности чрезвычайно затруднительно. Течение беременности, сопровождающееся отсутствием изменений плода и плаценты по данным ультразвукового исследования, и роды ребенком с нормальными показателями гемоглобина [19] принято за модель нормального развития плода.

В группу 2 включена 31 пациентка с одноплодной беременностью (см. табл. 1), плод каждой из пациенток представляет независимое наблюдение. Группа 2 представлена случаями клинически значимой анемии у плода умеренно тяжелой и тяжелой степени, что явилось показанием к внутриутробному переливанию крови. Во всех случаях

выполнялся анализ крови плода. Измерения ПСС в СМА выполнены в период с 15 нед 1 дня до 34 нед 4 дней. Показания к кордоцентезу: уровень ПСС в СМА, превышающий 1,5 МоМ [1]. Кордоцентез и исследование крови плода в большинстве случаев (25/31, 80,6%) выполнены в течение ближайших 8 ч после измерения ПСС в СМА, в части случаев (6/31, 19,4%) кордоцентез выполнен через 24 ч. Это время потребовалось беременным для принятия решения. Первичных переливаний крови было 20 (20/31, 64,5%), повторных – 11 (11/31, 35,5%). Уровень гематокрита у плодов был следующим: медиана – 19,6%, интерквартильный размах – 15,6–22,6%, 2,5–97,5%-й процентиля – 8,3–25,8%, минимум – максимум – 8,3–25,8%. Уровень гемоглобина: медиана – 65 г/л, интерквартильный размах – 50–74 г/л, 2,5–97,5%-й процентиля – 40–87 г/л, минимум – максимум – 40–87 г/л. Показатели гемоглобина в зависимости от срока беременности, при котором выполнялся кордоцентез: медиана – 0,55 МоМ, интерквартильный размах – 0,44–0,61 МоМ, 2,5–97,5%-й процентиля – 0,33–0,65 МоМ, минимум – максимум – 0,33–0,65 МоМ. Гемоглобин плодов соответствовал критериям умеренно тяжелой анемии (15/31, 48,4%) и тяжелой анемии (16/31, 51,6%) [1, 7, 10–12]. Увеличение ПСС в СМА отмечается при анемиях плода различной этиологии, что позволяет применять этот инструмент в различных клинических ситуациях [20, 21]. Причинами развития анемии у плодов были: иммунный конфликт (25/31 (80,6%), из них 2 случая отечной формы гемолитической болезни плода); осложнения монохориального многоплодия (5/31 (16,1%) – 4 случая внезапной гибели близнеца из монохориальной двойни и 1 случай синдрома анемии-полицитемии после лазерокоагуляции по поводу фето-фетального трансфузионного синдрома 4-й стадии); неиммунная водянка (1/31, 3,2%). Все беременные с иммунным конфликтом (25/31, 80,6%) – повторно-беременные, повторнородящие. Максимальное количество родов в анамнезе – 7. Эта пациентка успешно выносила 5 беременностей в условиях иммунного конфликта, каждому плоду были выполнены внутриутробные трансфузии (всего было выполнено 23 процедуры). В анамнезе у 11 беремен-

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп

Показатели	Группа 1 (контрольная) (n = 548)	Группа 2 (n = 31)	P
Возраст беременных, лет	32 30–36 23–42 20–48	34 29–37 26–41 26–41	>0,05
Срок беременности в момент измерения ПСС в СМА, нед + дни	23+2 17+3–32+4 12+6–39+0 11+4–40+3	27+0 22+0–30+4 15+1–34+4 15+1–34+4	>0,05
Первобеременные/повторнобеременные	180/368	2/29	<0,05
Срок завершения беременности, нед + дни	39+3 38+3–40+1 31+3–41+3 26+0–42+0	35+0 33+5–36+4 21+2–40+0 21+2–40+0	<0,001
Вес новорожденных, г	3395 3070–3710 1680–4420 800–5200	2700 2500–2980 670–3400 670–3400	<0,001
Гемоглобин новорожденных, г/л	200 187–215 160–248 150–288	118 104–140 49–208 49–208	<0,001
Пол новорожденных: мужской/женский	283/265	14/17	>0,05

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

Table 1. Summary of data from two groups

Parameters	Normal fetuses (1 st group) (n = 548)	Moderate-severe fetal anemia (2 nd group) (n = 31)	P
Maternal age, years	32 30–36 23–42 20–48	34 29–37 26–41 26–41	>0.05
Gestational age at middle cerebral artery peak systolic velocity measurement, weeks + days	23+2 17+3–32+4 12+6–39+0 11+4–40+3	27+0 22+0–30+4 15+1–34+4 15+1–34+4	>0.05
Para 0 / para 1 and more	180/368	2/29	<0.05
Gestational age at birth, weeks + days	39+3 38+3–40+1 31+3–41+3 26+0–42+0	35+0 33+5–36+4 21+2–40+0 21+2–40+0	<0.001
Birth weight, g	3395 3070–3710 1680–4420 800–5200	2700 2500–2980 670–3400 670–3400	<0.001
Hemoglobin at birth, g/L	200 187–215 160–248 150–288	118 104–140 49–208 49–208	<0.001
Newborn's sex: male/female	283/265	14/17	>0.05

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

Таблица 2. Антиэритроцитарные антитела, выявленные у обследованных беременных группы 2 (n = 15)

Антитела	Абсолютное количество беременных	Относительное количество беременных, %
Анти-D	8	53,3
Анти-D, анти-C	2	13,3
Анти-D, анти-E	1	6,7
Анти-D, анти-C, анти-Kell	1	6,7
Анти-D, анти-C, анти-Fy ^b	1	6,7
Анти-D, анти-C, анти-Jk ^a	1	6,7
Анти-D, анти-C, анти-E, анти-Jk ^a	1	6,7

Table 2. Maternal red cell antibodies in 2nd group (n = 15)

Antibodies	Number of women	Frequency, %
Anti-D	8	53.3
Anti-D, anti-C	2	13.3
Anti-D, anti-E	1	6.7
Anti-D, anti-C, anti-Kell	1	6.7
Anti-D, anti-C, anti-Fy ^b	1	6.7
Anti-D, anti-C, anti-Jk ^a	1	6.7
Anti-D, anti-C, anti-E, anti-Jk ^a	1	6.7

ных с иммунным конфликтом (11/25, 44,0%) были перинатальные потери, связанные с гемолитической болезнью плода, две женщины (2/25, 8,0%) воспитывают детей с инвалидностью, обусловленной гемолитической болезнью плода. Титр антиэритроцитарных антител был в пределах 512–65 536. Антигенная направленность антиэритроцитарных антител у беременных исследована в 15 случаях (15/25, 60%) (табл. 2).

Основные характеристики групп пациентов представлены в табл. 1. Группы сопоставимы по возрасту. В группе 2 достоверно выше доля повторнородящих, поскольку основная часть – беременные с иммунным конфликтом. Осложненным течением беременности объясняются более низкий уровень гемоглобина у новорожденных группы 2, более ранние сроки завершения беременности в группе 2 и, соответственно, более низкий вес новорожденных в группе 2.

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппаратах Voluson E8 (GE Healthcare, США) конвексным мультисигментным датчиком 2–8 МГц и Voluson E10 (GE Healthcare, США) конвексным мультисигментным датчиком 2–8 МГц. Измерения

ПСС в СМА выполнялись в аксиальном сечении головы плода на уровне таламусов и полости прозрачной перегородки. 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 кровотока (наивысшая точка пика – ПСС). При измерении плод находился в состоянии покоя и не совершал дыхательных движений [20, 22]. Активность плода может влиять на показатели кровотока и быть источником ложно-положительных результатов [20], 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 затянувшие-

гося периода активности либо повышенной скорости кровотока (исходя из описанных в литературе значений [20]) 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.

Статистическая обработка количественных параметров проведена с помощью RStudio version 1.3.959 (свободной среды разработки программного обеспечения с открытым исходным кодом для языка программирования R) [23]. Результаты статистического анализа считали значимыми при $P \leq 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), 2,5–97,5%-го процентилей, минимума – максимума. Количественные данные проверялись на нормальность распределения (критерии Колмогорова–Смирнова, Андерсона–Дарлинга, Крамера – фон Мизеса и Шапиро–Франсиса). Сравнение вариационных рядов выполнено с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Достоверность различия частоты встречаемости неколичественных признаков определяли точным методом Фишера.

Для определения необходимого преобразования данных ПСС в СМА, позволяющего в дальнейшем применить регрессионный анализ, был использован метод Бокса–Кокса (Box–Cox). Для оценки корректности применения регрессионного анализа проверялись: предположение нормальности распределения остатков модели, проверяемое с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Андерсона–Дарлинга, Крамера – фон Мизеса и Шапиро–Франсиса; предположение взаимной независимости остатков, проверяемое с использованием критерия Дарбина–Уотсона. Для построенной регрессионной модели оценивалась значимость как модели в целом, так и отдельных регрессоров, также вычислялся коэффициент детерминации (R^2), определяющий степень соответствия модели данным.

Для определения степени устойчивости модели проводилась кросс-валидация с разбиением выборки на 10 блоков, контролируемым параметром являлся также коэффициент детерминации.

Для оценки диагностической значимости порогов (соответствующих различным вероятностям, для которых строились доверительные интервалы (ДИ)) при прогнозировании определенного исхода применялся ROC-анализ. При сравнении рассматривались и сравнивались пороги, соответствующие вероятностям 0,9, 0,95 и 0,99 (для которых строились соответствующие ДИ). Значения AUC (area under the curve – площадь под кривой) представлены с 95%-м ДИ. Значимость модели оценивалась путем сравнения значения AUC со значением 0,5, соответствующим уровню нулевой статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные количественные данные ПСС в СМА не подчинялись нормальному распределению и отличались разбросом наблюдений как для данных, относящихся к норме, так и к анемии. Было выявлено, что вместо исходного значения ПСС в СМА в качестве отклика регрессионной модели следует рассматривать переменную, представляющую собой корень квадратный из значения ПСС в СМА.

Соответствие модели данным предположениям и выявленная значимость модели позволяют использовать модель для построения уточненных референсных значений для нормы ПСС в СМА плода. Эти референсные значения получаются как границы ДИ для полученной регрессионной модели. Обратное к корню квадратному преобразование позволяет получить границы ДИ для исходного значения ПСС в СМА. Предлагается использовать верхнюю границу полученного ДИ в качестве порогового значения, отделяющего случаи анемии умеренно тяжелой и тяжелой степени от нормы.

Была построена регрессионная модель пятого порядка следующего вида:

$$Y = -60,76 + 13,52 \times W - 1,081 \times W^2 + 0,04184 \times W^3 - 0,0078 \times W^4 + 0,000005631 \times W^5 + e,$$

где Y – это корень квадратный из ПСС в СМА, W – нед и дни беременности, представленные в виде десятичной дроби, на которой проводилось измерение ПСС в СМА, e – ошибка наблюдений.

Таблица 3. Коэффициенты регрессионной модели

Регрессоры, включенные в модель	Коэффициент при регрессоре	Стандартное отклонение	t (критерий Стьюдента)	P
Константа	-60,76	7,931	-7,660	$8,61 \times 10^{-13}$
W	13,52	1,743	7,760	$4,26 \times 10^{-14}$
W2	-1,081	0,1477	-7,318	$9,12 \times 10^{-13}$
W3	0,0418	0,006047	6,919	$1,29 \times 10^{-11}$
W4	-0,00078	0,00012	-6,502	$1,80 \times 10^{-10}$
W5	0,000005631	0,0000009248	6,088	$2,16 \times 10^{-9}$

Обозначения: W – нед и дни беременности в виде десятичной дроби.

Table 3. Regression model's coefficients

Regressors	Regressor's coefficients	Standard deviation	Student's t-criterion	P
Constant	-60.76	7.931	-7.660	8.61×10^{-13}
W	13.52	1.743	7.760	4.26×10^{-14}
W2	-1.081	0.1477	-7.318	9.12×10^{-13}
W3	0.0418	0.006047	6.919	1.29×10^{-11}
W4	-0.00078	0.00012	-6.502	1.80×10^{-10}
W5	0.000005631	0.0000009248	6.088	2.16×10^{-9}

Abbreviations: W – weeks and days (decimal fraction).

В табл. 3 приведены результаты регрессионного анализа. Видно, что все регрессоры являются значимыми ($P < 1 \times 10^{-8}$). В целом модель характеризуется высокой степенью соответствия данным ($R^2 = 0,8931$) и статистической значимостью ($P < 2,2 \times 10^{-16}$). Также модель отличается высокой устойчивостью: при проведении кросс-валидации значение R^2 изменилось только на величину, равную 0,0021 (усредненное в процессе проведения кросс-валидации значение $R^2 = 0,891$).

Для построенной модели были проверены базовые предположения. Получены следующие результаты. Остатки регрессионной модели распределены нормально ($P = 0,2717, 0,1183, 0,2142$ и $0,1455$ для критериев Колмогорова–Смирнова, Андерсона–Дарлинга, Крамера – фон Мизеса и Шапиро–Франсиса соответственно), остатки взаимно независимы (значение критерия Дарбина–Уотсона – 1,994, P (метод Монте-Карло) – 0,792).

Были построены ДИ (для вероятностей 0,90, 0,95, 0,99) для измерений ПСС в СМА с 12-й по 40-ю нед. Рис. 1 представляет как

полученные ДИ (для вероятностей 0,90, 0,95 и 0,99) с линией регрессии, так и сами наблюдения (для плодов с нормальным развитием и анемией умеренно тяжелой и тяжелой степени).

В табл. 4 приведены значения ПСС в СМА в норме (прогнозируемое значение и верхние границы 90%, 95% и 99%-го ДИ) с 12-й по 40-ю нед беременности. Отметим, что приведенные значения ПСС в СМА представляют собой усредненные с помощью регрессионной модели значения, для которых выполнено преобразование возведения в квадрат, позволяющее перейти от переменной “корень квадратный из ПСС в СМА” к значениям скорости. Рис. 2 иллюстрирует представленные в табл. 4 значения.

Выполнен ROC-анализ. Для трех вероятностей, для которых были построены ДИ по модели регрессии (на базе которых определяется порог отделения нормы от анемии), рассчитаны значения AUC, соответствующие им 95%-е ДИ, а также чувствительность, специфичность и индекс Юдена. Для всех рассматриваемых вариантов значение AUC получилось весьма высоким, выше

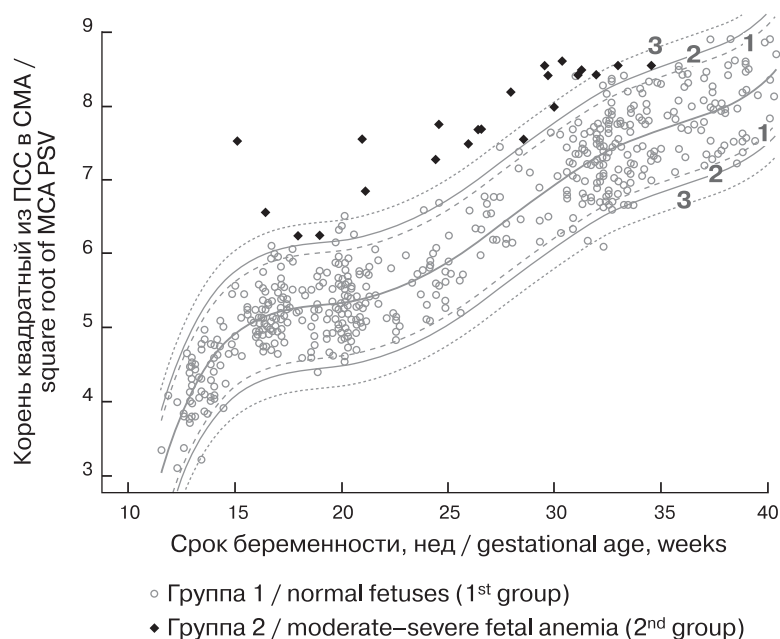


Рис. 1. Корень квадратный из ПСС в СМА у нормальных плодов (группа 1) и у плодов с клинически значимой анемией (группа 2). Для группы 1: широкая сплошная линия – линия регрессии, соответствующая прогнозируемому значению; линии 1 – верхняя и нижняя границы 90%-го ДИ; линии 2 – верхняя и нижняя границы 95%-го ДИ; линии 3 – верхняя и нижняя границы 99%-го ДИ.

Fig. 1. Square root of middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA PSV) in normal fetuses group (1st group) and moderate-severe fetal anemia group (2nd group). For 1st group: continuous line – expected value, line 1 – 90% confidence interval, line 2 – 95% confidence interval, line 3 – 99% confidence interval.

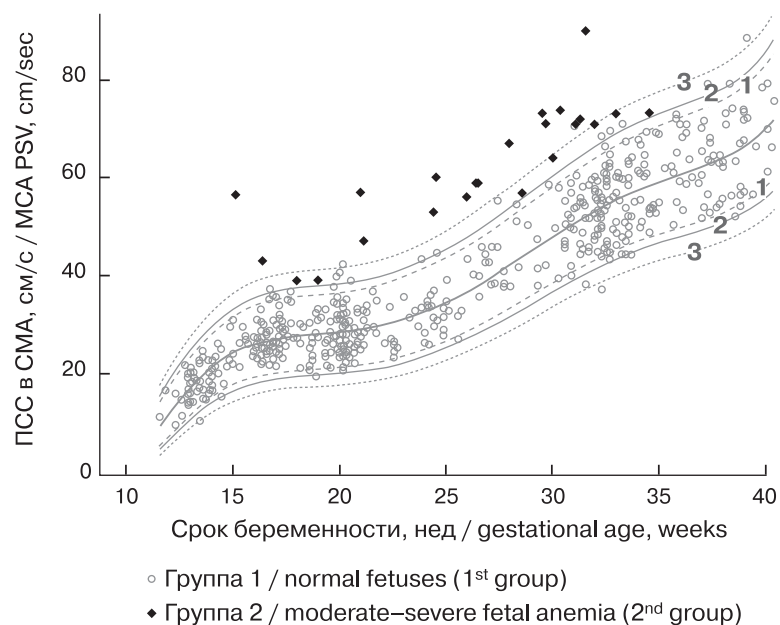


Рис. 2. ПСС в СМА (см/с) у нормальных плодов (группа 1) и у плодов с клинически значимой анемией (группа 2). Для группы 1: широкая сплошная линия – линия регрессии, соответствующая прогнозируемому значению; линии 1 – верхняя и нижняя границы 90%-го ДИ; линии 2 – верхняя и нижняя границы 95%-го ДИ; линии 3 – верхняя и нижняя границы 99%-го ДИ.

Fig. 2. Middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA PSV) in normal fetuses group (1st group) and moderate-severe fetal anemia group (2nd group). For 1st group: continuous line – expected value, line 1 – 90% confidence interval, line 2 – 95% confidence interval, line 3 – 99% confidence interval.

Таблица 4. ПСС в СМА (см/с) у плодов в норме (группа 1)

Срок беременности, нед	Прогнозируемое значение	Верхняя граница 90%-го ДИ	Верхняя граница 95%-го ДИ	Верхняя граница 99%-го ДИ
12	11,66	17,25	18,45	20,92
13	17,04	23,52	24,89	27,68
14	21,23	28,37	29,86	32,89
15	24,15	31,72	33,30	36,50
16	25,98	33,82	35,45	38,74
17	27,05	35,03	36,68	40,03
18	27,64	35,69	37,36	40,73
19	28,03	36,14	37,81	41,21
20	28,44	36,60	38,29	41,71
21	29,01	37,26	38,96	42,41
22	29,87	38,23	39,96	43,45
23	31,06	39,59	41,34	44,90
24	32,63	41,35	43,15	46,78
25	34,56	43,53	45,38	49,10
26	36,84	46,08	47,98	51,81
27	39,40	48,94	50,90	54,84
28	42,17	52,02	54,04	58,09
29	45,04	55,21	57,28	61,45
30	47,91	58,37	60,50	64,79
31	50,67	61,40	63,58	67,97
32	53,21	64,19	66,42	70,90
33	55,47	66,67	68,94	73,50
34	57,43	68,82	71,12	75,76
35	59,09	70,66	73,00	77,70
36	60,58	72,30	74,68	79,43
37	62,07	73,94	76,34	81,16
38	63,86	75,89	78,33	83,21
39	66,33	78,65	81,14	86,13
40	70,06	83,02	85,64	90,88

Table 4. Middle cerebral artery peak systolic velocity (cm/sec) in normal fetuses (1st group)

Gestational age, weeks	Expected value	Upper limit of 90% confidence interval	Upper limit of 95% confidence interval	Upper limit of 99% confidence interval
12	11.66	17.25	18.45	20.92
13	17.04	23.52	24.89	27.68
14	21.23	28.37	29.86	32.89
15	24.15	31.72	33.30	36.50
16	25.98	33.82	35.45	38.74
17	27.05	35.03	36.68	40.03
18	27.64	35.69	37.36	40.73
19	28.03	36.14	37.81	41.21
20	28.44	36.60	38.29	41.71
21	29.01	37.26	38.96	42.41
22	29.87	38.23	39.96	43.45
23	31.06	39.59	41.34	44.90
24	32.63	41.35	43.15	46.78
25	34.56	43.53	45.38	49.10
26	36.84	46.08	47.98	51.81
27	39.40	48.94	50.90	54.84
28	42.17	52.02	54.04	58.09
29	45.04	55.21	57.28	61.45
30	47.91	58.37	60.50	64.79
31	50.67	61.40	63.58	67.97
32	53.21	64.19	66.42	70.90
33	55.47	66.67	68.94	73.50
34	57.43	68.82	71.12	75.76
35	59.09	70.66	73.00	77.70
36	60.58	72.30	74.68	79.43
37	62.07	73.94	76.34	81.16
38	63.86	75.89	78.33	83.21
39	66.33	78.65	81.14	86.13
40	70.06	83.02	85.64	90.88

0,99, что говорит о том, что группы наблюдений оказались очень хорошо разделимыми по построенным порогам. Наиболее оптимальным среди трех рассматриваемых пороговых значений оказался порог, соответствующий верхней границе 95% -го ДИ для нормальных плодов, для которого значения индекса Юдена (0,9708) и AUC (0,9963) максимальны (табл. 5). На рис. 3 представлена ROC-кривая для рассматриваемого порога ПСС в СМА (верхняя граница 95% -го ДИ). Прогностическая ценность положительного теста для этого порога составляет

60%, прогностическая ценность отрицательного теста – 100%. Достаточно невысокое значение прогностической ценности положительного теста объясняется и тем, что группа плодов с умеренно тяжелой и тяжелой анемией (группа 2, n = 31) значительно меньше, чем группа нормальных плодов (группа 1, n = 548), поэтому даже подгруппа из 2,5% нормальных плодов, оказавшихся за порогом нормы, по числу наблюдений сравнима с группой 2.

Это позволяет рекомендовать этот уровень ПСС в СМА для принятия решения

Таблица 5. Результаты ROC-анализа

Референсное значение (перцентиль)	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена	AUC	95% -й ДИ для AUC
95	1,00	0,95	0,9507	0,9959	0,9920–0,9998
97,5	1,00	0,97	0,9708	0,9963	0,9926–0,9999
99,5	0,75	0,99	0,7445	0,9962	0,9923–1,0000

Table 5. ROC-analysis results

Reference value (percentile)	Sensitivity	Specificity	Youden index	AUC	95% confidence interval for AUC
95	1.00	0.95	0.9507	0.9959	0.9920–0.9998
97.5	1.00	0.97	0.9708	0.9963	0.9926–0.9999
99.5	0.75	0.99	0.7445	0.9962	0.9923–1.0000

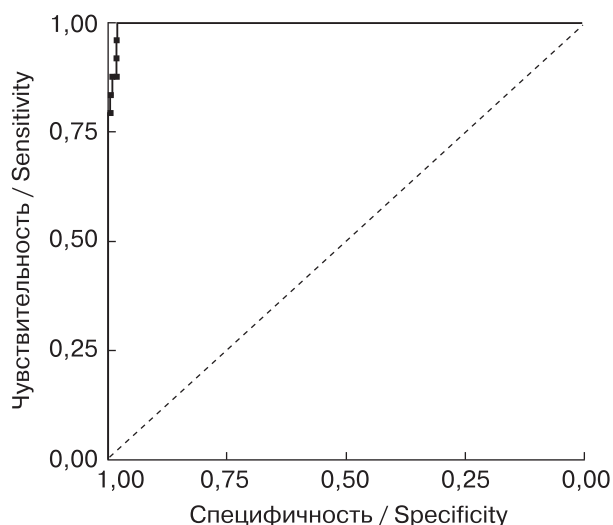


Рис. 3. ROC-кривая для порога, соответствующего верхней границе 95%-го ДИ (AUC – 0,9963).

Fig. 3. ROC-curve for prediction of moderate-severe anemia by fetal middle cerebral artery peak systolic velocity (threshold – 97.5th percentile, AUC – 0.9963).

о наличии у плода клинически значимой анемии умеренно тяжелой и тяжелой степени. Если ПСС в СМА плода оказывается выше этого уровня (верхней границы 95%-го ДИ), требуется частый мониторинг в течение 1–3 дней для исключения ложноположительного диагноза “анемия умеренно тяжелой и тяжелой степени”.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты отличаются от данных G. Mari [20] более сложной зависимостью. По нашим данным, зависимость ПСС в СМА от срока беременности описывается полиномиальной функцией пятого порядка, причем от преобразованного отклика. Получены данные связи ПСС в СМА и срока беременности, начиная с 12 нед беременности. Собственные данные демонстрируют более высокие прогнозируемые пороговые значения (верхняя граница 95%-го ДИ) для диагностики умеренно тяжелой и тяжелой анемии плода до 20 нед беременности, с одной стороны, и более низкие прогнозируемые пороговые значения (верхняя граница 95%-го ДИ), начиная с 21 нед беременности, – с другой, в сравнении с данными G. Mary, которые представляют собой 1,5 МоМ [20].

Описано снижение эффективности диагностики анемии плода по ПСС в СМА после выполнения первой трансфузии [1, 24]. Для снижения количества ложноположительных результатов предложено повысить порог диагностики анемии перед выполнением повторных трансфузий до 1,69 МоМ [25] или до 1,73 МоМ [26]. По данным настоящего исследования при пороге ПСС в СМА 1,69 МоМ было бы пропущено 4 случая значимой анемии плода (4/11 (36,4%)), из них 3 случая умеренно тяжелой анемии и 1 случай тяжелой анемии плода). А при пороге ПСС в СМА 1,73 МоМ было бы пропущено 7 случаев значимой анемии плода

(7/11 (63,6%)), из них 6 случаев умеренно тяжелой анемии и 1 случай тяжелой анемии плода). Перенос трансфузии на более поздний срок может привести к утяжелению анемии и выполнению трансфузии в менее благоприятных условиях. Как было отмечено выше, в настоящей работе показанием для выполнения кордоцентеза был принят уровень ПСС в СМА в 1,5 МоМ [1]. Анализ полученных данных в группах 1 и 2 показал, что предлагаемые пороговые значения ПСС в СМА для диагностики анемии плода умеренно тяжелой и тяжелой степени в сроках более 21 нед (соответствующие верхней границе 95%-го ДИ) несколько ниже в сравнении с пороговой скоростью диагностики такой же анемии, соответствующей 1,5 МоМ [20]. Полученные данные согласуются с результатами исследования [24], авторы которого считают, что повышение порога ПСС в СМА выше 1,5 МоМ увеличивает долю ложно-отрицательных результатов, что приводит к утяжелению состояния плодов перед повторной трансфузией.

На рис. 2 видно, что в период с 17-й по 22-ю нед наблюдается небольшое плато, характеризующее незначительный прирост ПСС в СМА. Хронологически это совпадает с мускуляризацией артерий головного мозга [27], что, возможно, объясняет такое поведение скорости.

Таким образом, проведенный анализ позволяет рекомендовать уровень верхней границы 95%-го ДИ ПСС в СМА для нормальных плодов как критерий, свидетельствующий о возможной умеренно тяжелой или тяжелой анемии плода, что требует уточнения инвазивными методами диагностики. Для оценки эффективности предложенного критерия необходимо проведение дальнейшего исследования с расширением группы патологии.

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. Prefumo F., Fichera A., Fratelli N., Sartori E. Fetal anemia: diagnosis and management. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019; 58: 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001>
3. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Акушерство: национальное руководство*. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088 с.
4. Конопляников А.Г., Федорова Л.А. Гемолитическая желтуха новорожденных при резус-иммунизации у матери: предупреждаем, диагностируем, лечим. *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология*. 2019; 62 (4): 20–27.
5. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). 2017. https://rulings.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-18.05.2017-N-15-4_10_2-3300 (дата обращения 12.10.2021).
6. Савельева Г.М. (ред.) Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода: диагностика, лечение, профилактика. Пути снижения младенческой заболеваемости и смертности. Методические рекомендации. М., 2019. 40 с. <https://niioz.ru/upload/iblock/134/134bb8569ca672489bc94a4715a2c134.pdf> (дата обращения 12.10.2021).
7. 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>
8. Макогон А.В., Андрюшина И.В. Диагностика и лечение гемолитической болезни плода. *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 43–48.
9. 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>
10. 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>
11. Михайлов А.В. Внутриматочные вмешательства под ультразвуковым контролем во время беременности. В кн.: Митьков В.В., Медведев М.В. (ред.). *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике*. Т. 2. М.: Видар, 1996. С. 280–302.
12. Клинические рекомендации “Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода”. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/596_2 (дата обращения 25.06.2021).
13. 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>

14. 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>
15. 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>
16. Mari G., Adrignolo A., Abuhamad A.Z., Pirhonen J., Jones D.C., Ludomirsky A., Copel J.A. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995; 5 (6): 400–405. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1995.05060400.x>
17. Naidu K., Fredlund K.L. *Gestational age assessment*. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526000> (дата обращения 12.10.2021).
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”». <https://base.garant.ru/74840123> (дата обращения 25.06.2021).
19. Жетишев Р.А., Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Анемии новорожденных. Диагностика, профилактика, лечение. Клинические рекомендации. 2015. 34 с. <https://www.mrckb.ru/files/anemia.pdf> (дата обращения 25.06.2021).
20. 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>
21. Abbasi N., Johnson J.A., Ryan G. Fetal anemia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50 (2): 145–153. <https://doi.org/10.1002/uog.17555>
22. Макогон А.В., Андрияшина И.В. Пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии как предиктор анемии плода. История развития и современное состояние диагностического метода. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2012; 1: 83–94.
23. RStudio version 1.3.959. <https://www.r-project.org> (дата обращения 12.10.2021).
24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. Vasung L., Abaci Turk E., Ferradal S.L., Sutin J., Stout J.N., Ahtam B., Lin P.Y., Grant P.E. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. *Neuroimage*. 2019; 187: 226–254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.041>

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. Prefumo F., Fichera A., Fratelli N., Sartori E. Fetal anemia: diagnosis and management. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019; 58: 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001>
3. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E. (eds.) *Obstetrics: national guidelines. 2nd ed.* Moscow: GEOTAR-Media, 2018, 1088 p. (in Russian)
4. Konoplyannikov A.G., Fedorova L.A. Hemolytic jaundice in newborns. *StatusPraesens. Pediatrics and Neonatology*. 2019; 62 (4): 20–27. (in Russian)
5. Hemolytic disease of the fetus. Clinical practice guidelines. 2017. https://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-18.05.2017-N-15-4_10_2-3300 (accessed 12 October 2021). (in Russian)
6. Savelyeva G.M. (ed.). Hemolytic disease of the fetus: diagnosis, treatment, prevention. Way to reduce infant morbidity and mortality. Guidelines. Moscow, 2019. <https://niiroz.ru/upload/iblock/134/134bb8569ca672489bc94a4715a2c134.pdf> (accessed 12 October 2021). (in Russian)
7. 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>
8. Makogon A.V., Andryushina I.V. Diagnosis and treatment of hemolytic disease of the fetus. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 1: 43–48. (in Russian)
9. Makogon A.V., Andryushina I.V. Hemolytic 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)
10. 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>
11. Mikhailov A.V. Intrauterine interventions during pregnancy. In: Mitkov V.V., Medvedev M.V. (eds.) *Clinical guidelines for diagnostic ultrasound*. V. 2. Moscow: Vidar, 1996, pp. 280–302. (in Russian)
 12. Clinical practice guidelines *Rhesus isoimmunization. Hemolytic disease of the fetus*, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/596_2 (2020, accessed 25.06.2021). (in Russian)
 13. 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>
 14. 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>
 15. 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>
 16. Mari G., Adrignolo A., Abuhamad A.Z., Pirhonen J., Jones D.C., Ludomirsky A., Copel J.A. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995; 5 (6): 400–405. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1995.05060400.x>
 17. Naidu K., Fredlund K.L. *Gestational age assessment*. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526000> (accessed 12 October 2021).
 18. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 20.10.2020 No. 113n *Medical care in obstetrics and gynecology*, <https://base.garant.ru/74840123> (accessed 25.06.2021). (in Russian)
 19. Zhetishev R.A., Shabalov N.P., Ivanov D.O. Anemia of newborns. Diagnosis, prevention, and treatment. Clinical practice guidelines, <https://www.mrckb.ru/files/anemia.pdf> (2015, accessed 25.06.2021). (in Russian)
 20. 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>
 21. Abbasi N., Johnson J.A., Ryan G. Fetal anemia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50 (2): 145–153. <https://doi.org/10.1002/uog.17555>
 22. Makogon A.V., Andryushina I.V. Middle cerebral artery peak systolic velocity as predictor of fetal anemia. History and current status of diagnostic method. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2012; 1: 83–94. (in Russian)
 23. RStudio version 1.3.959, <https://www.r-project.org> (2021, accessed 12 October 2021).
 24. 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>
 25. 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>
 26. 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>
 27. Vasung L., Abaci Turk E., Ferradal S.L., Sutin J., Stout J.N., Ahtam B., Lin P.Y., Grant P.E. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. *Neuroimage*. 2019; 187: 226–254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.041>

Reference values of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity (12–40 weeks of gestation)

A.V. Makogon¹, V.M. Volkova², I.V. Andryushina³

¹ Avicenna Medical Center, Mother & Child Group of Companies, Novosibirsk

² Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk

³ 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>

V.M. Volkova – M.D., Associate Professor, Division of Theoretical and Applied Informatics, Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk. <https://orcid.org/0000-0002-4889-4141>

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

Objective: to determine reference values of middle cerebral artery peak systolic velocity in normal fetuses and compare it with the data of fetuses suffering from moderate–severe anemia.

Material and methods: fetal middle cerebral artery peak systolic velocity was measured in two groups. The control group (group 1) comprised 530 normal singleton pregnancies and 9 dichorionic twins (total fetal number – 548). There were not any fetal congenital disorders, risk of anemia. All newborns had normal hemoglobin level at birth and good outcomes. The main group (group 2) comprised pregnancies ($n = 31$) with fetuses suffering from moderate (15/31, 48.4%) or severe (16/31, 51.6%) anemia according to results of fetal blood sampling by cordocentesis. The statistical analysis was performed with the use of RStudio version 1.3.959.

Results: fetal middle cerebral artery peak systolic velocity significantly increases with advancing gestation in normal pregnancy and was described by a fifth-degree regression equation ($R^2 = 0.8931$, $P < 2.2 \times 10^{-16}$). Middle cerebral artery peak systolic velocity of anemic fetuses (moderate–severe anemia) were above the line corresponding to the upper limit of 95% confidence interval (for the square root of middle cerebral artery peak systolic velocity). Reference values of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity at 12–40 weeks of gestation were presented. ROC-analysis revealed the optimal cut-off value corresponding to the 97.5th percentile with the highest values of the Youden index (0.9708) and AUC (0.9963).

Conclusion: the upper limit of 95% confidence interval (97.5th percentile) of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity could be recommended as a cut-off value indicating moderate–severe fetal anemia. Future investigations are needed for effectiveness assessment of revealed criteria.

Key words: Doppler ultrasound, middle cerebral artery, peak systolic velocity, multiple of the median, fetal anemia, moderate anemia, severe anemia.

Citation: 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)