АНОТАЦІЯ

Голяновський В.О. Оптимізація діагностики та профілактика затримки росту плода. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). – Національна медичний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, Київ, 2021.

В дисертації представлена обґрунтована модель оптимізації діагностики та профілактика затримки росту плода – удосконалення методів діагностики та розробка алгоритму своєчасної профілактики розвитку затримки росту плода, виявлення жінок з прогнозованими факторами ризику на етапі спостереження у жіночій консультації та подальшим веденням і розродженням в умовах пологового стаціонару. Відповідно до розробленої програми, з використанням методології наукового дослідження та методичного інструментарію, що застосовується в медицині, дослідження виконано в чотири етапи.

На першому етапі дослідження розроблена регіональна таблиця гестаційних центилів маси тіла для новонароджених м.Києва та області. Інформація про масу тіла при народженні була зібрана у Перинатальному Центрі м. Києва за період з січня 2016р. по січень 2017р. Було проаналізовано 5244 новонароджених у терміні 40^{+0} – 40^{+6} тижнів вагітності. Для генерації відсоткових та кривих центильної таблиці був використаний метод стандартного відхилення маси тіла, а саме дані середньої маси тіла всіх новонароджених. Побудову таблиць виконували застосовуючи центильний калькулятор, розроблений Hadlock et al, за підтримки ВООЗ [37]. Гестаційний вік розраховувався, на основі першого дня останнього менструального циклу у тижнях і днях. Для жінок з нерегулярними менструаціями та/або кровотечами під час вагітності, а також у разі відсутності даних про перший день останнього

менструального циклу, вагітність була вирахувана використовуючи дані УЗД. Вага при народженні вимірювалася навченої акушеркою з використанням спеціального вагоміру через дві години після народження. Вся інформація про масу тіла вносилась до електронної госпітальної системи звітності Перинатального Центру м.Києва. Було виключено з дослідження передчасні пологи та пологи у жінок, які народили дітей з вродженими аномаліями розвитку. Значення гестаційного віку ± 2,5 стандартні відхилення від середнього значення використовувались як відсічення для неправдоподібних записів. За результатами дослідження вагітних у Київській області було 394 (7,5%), а жінок міста Києва – відповідно 4845 (92,3%). Іноземних громадян було зареєстровано 5, що склало 0,2%. Близько 70% новонароджених народилися у першонароджуючих жінок. За даними цього дослідження зроблено висновок, що маса тіла більшості новонароджених становить в межах 3490 – 3740г, що перевищує загальноєвропейські показники.

На другому етапі дослідження було визначено найбільш значущі фактори ризику розвитку ЗРП. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації Перинатального Центру м. Києва – 125 історій пологів розподілених на дві групи: I група (основна) – 75 випадків із розвитком ЗРП, II група (контрольна) – 50 випадків з нормальним перебігом вагітності. За даними історій пологів визначали основні фактори ризику, які прямо, або опосередковано впливають на виникнення ЗРП. Для отримання об'єктивних результатів прогнозованого ризику цієї патології нами проведено розробку уніфікованого підходу до діагностичних маркерів і оптимізацію переліку клінічних показників, що вказують на можливу вірогідність розвитку даного ускладнення. Тому, ми спробували прогнозувати виникнення ЗРП за найбільш впливовими прогностичними факторами ризику у разі впливу декількох найбільш значущих факторів. Оцінювали показники гравідограм, дані клініко-лабораторного, ультразвукового та допплерометричного досліджень; клінічні особливості та масо-зростові

параметри новонароджених і оцінку їх стану за шкалою Апгар; масу та розміри плацент, плодово-плацентарний коефіцієнт.

За анамнестичними даними вагітної факторами ризику, які найбільш вірогідно могли вплинути на розвиток затримки росту плода, були: ускладнений перебіг попередніх вагітностей (викидні, ЗРП, мертвонародження), інфекційні процеси органів малого таза до і під час вагітності, захворювання серцево-судинної системи (хронічна артеріальна гіпертензія) та шкідливі звички (тютюнопаління, алкоголізм, наркоманія). Найбільш інформативними, зважаючи на ускладнений перебіг вагітності, нами встановлені наступні фактори ризику: прееклампсія, загроза переривання вагітності у I та II триместрах та анемія вагітних. За даними ранніх ультразвукових факторів ризику найбільш прогностично значущими щодо розвитку ЗРП були наступні фактори: раннє маловоддя, відставання біометричних показників плода на 7-14 днів від гестаційного терміну, порушення показників матково-плацентарного кровоплину. Наявність комбінації декількох факторів ризику розвитку ЗРП із трьох основних груп суттєво підвищує вірогідність виникнення цієї патології в разі прогресування вагітності. За методом регресійного аналізу можна визначити вплив декількох значущих факторів ризику на ймовірність розвитку затримки росту плода. Подальші дослідження в цьому напрямку дадуть змогу визначити найбільш значущу комбінацію декількох факторів ризику і їх корелятивний вплив на розвиток ЗРП. На основі анамнестичних даних можна зробити висновок, що у жінок з ускладненим перебігом попередніх вагітностей (мертвонародження, ЗРП, мертвонародження), захворюваннями серцево-судинної системи та шкідливими звичками (алкоголь, тютюнопаління) мають підвищений ризик розвитку ускладнення під час наступної вагітності. Слід зазначити, що найбільш прогностично значущими факторами ризику розвитку ЗРП під час вагітності є, перш за все, прееклампсія, хронічна артеріальна

гіпертензія, інфекційні процеси органів малого таза під час вагітності і загроза переривання вагітності у 1 та 2 триместрах.

Третім етапом дослідження було вивчення біохімічних та ультразвукових маркерів, які свідчать про ймовірний ризик розвитку ЗРП. Дослідження було проведено на базі Перинатального Центру м. Києва серед 102 жінок у терміні гестації 11^0 – 13^6 тижнів. За перебігом вагітності спостерігали в спеціалізованій жіночій консультації, а подальше розродження проводили в Перинатальному Центрі. Вагітні були розподілені на 2 групи: основна група – 52 випадки та контрольна група – 50 випадків. В основну групи включено вагітних з низьким показником PAPP-A < 0,5МоМ та змінами середнього об’єму тромбоцитів в бік їх збільшення (> 10фл) та ультразвукового дослідження плаценти – показники пікового індексу (ПІ) ПІ > 1,34 та індексу резистентності (ІР) ІР > 0,65, що мають високу вірогідність розвитку прееклампсії та ЗРП. На наш погляд, ця група жінок більш вразлива щодо розвитку плацентарної дисфункції та розвитку затримки росту плода. До контрольної групи входили жінки з нормальними рівнями PAPP-A та СОТ і нормальним перебігом вагітності. Протягом терміну вагітності жінкам основної та контрольної групи, які увійшли до дослідження, ми проводили пренатальний догляд. А саме, ультразвукове обстеження (на 12-13 тижні – фетометрія та морфологія плода, розвиток плода та вигляд плаценти, на 22-24 тижні – фетометрія та морфологія плода, Допплерівське дослідження швидкості кровоплину в маткових артеріях; на 32-34 тижні – дослідження показників стану плода повторювалось залежно від стану плода і наявності захворювань, пов'язаних з вагітністю. Лабораторні дослідження: розгорнутий аналіз крові, СОТ, рівні глюкози, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, трансаміназ, антитіл проти токсоплазми, краснухи, герпесу, цитомегаловірусу (ЦМВ) в крові, та аналіз сечі, повторюючи їх в залежності від захворювання, пов'язаного з вагітністю. Подвійний тест, як частина біохімічного скринінгу (PAPP-A і бета-хоріонічний гонадотропін людини (B-HCG). Метою дослідження

було визначення PAPP-A, CO T та ультразвукових плацентарних змін, як потенційних предикторів ризику розвитку ЗРП. Визначення PAPP-A проводили під час біохімічного скринінгу першого триместру на анеуплоїдію в разі КТР 44,5 - 84,5 мм. Результати були виражені у вигляді кратних медіан (MoM). Вони були статистично значущими при 95% довірчому інтервалі. В даному дослідженні виявлено, що вагітні зі значенням білка PAPP-A менше 0,5 MOM, збільшенням середнього об'єму тромбоцитів понад 10 фл, підвищенням пульсаційного індексу маткових артерій понад 1,34 та індексу резистентності понад 0,65 мають високу вірогідність розвитку прееклампсії та ЗРП.

Останнім 4 етапом роботи було проведення проспективного дослідження вагітних жінок у термін гестації 11^0 – 13^6 тижнів, яке полягало у призначення комбінованої профілактичної терапії низьких доз аспірину, низькомолекулярного гепарину та комплексного препарату на основі фолієвої кислоти (400мкг), α-токоферолу (12мг), омега-3 жирної кислоти(200мг), калію йодиду (150мг) та холекальциферолу (5мкг) жінкам з біохімічними показниками, які свідчать про вірогідний розвиток прееклампсії та ЗРП. Дане дослідження було проведено на базі спеціалізованої жіночої консультації Перинатального Центру м. Києва серед 137 жінок у терміні гестації 11^0 – 13^6 тижнів. За перебігом вагітності спостерігали в спеціалізованій жіночій консультації, а подальше розродження проводили в Перинатальному Центрі. Вагітних було розподілено на 3 групи. В основу формування груп було покладено виявлені при проведенні першого комбінованого скринінгу ультразвукові та лабораторні ознаки високого ризику затримки росту плода – значення PAPP менше 0,5 MOM, збільшення середнього об'єму тромбоцитів понад 10 фл, підвищення пульсаційного індексу маткових артерій понад 1,34 та індексу резистентності понад 0,65. До основної групи (n1-47) було віднесено вагітних з двома або більше з наведених критеріїв високого ризику формування затримки росту плода, яким з моменту включення до дослідження було призначено комплекс профілактичних заходів. А саме, аспірин в дозі 100 мкг на добу, низькомолекулярний гепарин в профілактичній дозі,

зазначеній виробником, комплексний препарат вітамінів та мікроелементів. До групи порівняння (n2-45) включено вагітних, у яких в першому триместрі було виявлено критерії ризику затримки росту плода, проте профілактичного лікування вони не отримували. Контрольну групу (n3-45) утворили жінки без факторів ризику затримки росту плода при обстеженні в першому триместрі. До дослідження не включали пацієнток з багатоплідною вагітністю та виявленим високим ризиком генетичних аномалій. Після пологів визначали масу тіла, відзначали стать і оцінювали гестаційний вік новонародженого. Посліди після цих пологів збирали для виконання дослідження. Проводили органометричне обстеження: послід зважували, відзначали її форму, розмір і колір, досліджували тип прикріплення пуповини і вимірювали її загальну довжину, колір пуповини і плідних оболонок, наявність істинних та/або хибних вузлів пуповини, стан кровоносних судин, крововиливи. Далі співвідношення маси плода і плаценти розраховували за наступною формулою: маса плода в грамах/маса плаценти в грамах (плодово-плацентарний коефіцієнт). Матеріал посліду направлявся на патоморфологічне дослідження, яке проводилось на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НУОЗ імені П.Л.Шупика. Зразки посліду для дослідження були забрані та досліджені згідно протоколу, який містить у собі дані органометричних, макроскопічних та мікроскопічних досліджень. За даними цього дослідження плацентарна дисфункція спостерігалася в основній групі – 15,9% проти 63% в групі порівняння; $p<0,05$, прееклампсія в основній групі – 19% проти 53,2% в групі порівняння; $p<0,05$, загроза переривання вагітності в основна група – 20,6% проти 46,8% в контрольній групі; $p<0,05$. Завдяки використанню даного профілактичного методу знизилась частота загрози передчасних пологів у 2,2 рази, ПД (плацентарної дисфункції) в 4 рази; прееклампсії в 2,8 рази та анемії в 2,9 рази ($p<0,05$). Як результат, частота виникнення затримки росту плода в основній групі зменшилась у 2 рази (8,5% проти 17,8%).

Виявлені морфологічні порушення запального характеру в плацентах групи

порівняння призводили, перш за все, до крововиливів, дрібних інфарктів та судинних порушень. При патоморфологічному досліджені спостерігали запально-дегенеративні зміни децидуальної оболонки та міометрію. Аналогічні зміни спостерігалися і на плацентарній тканині.

При спостереженні за перебігом пологів слід відмітити достовірне зниження частоти ускладнень, а саме: дистресу плода до початку пологової діяльності (основна група – 8,5% проти 11,1% в групі порівняння; $p<0,05$) та дистресу плода в 1 та 2 періодах пологів (основна група – 10,6% проти 24,4% в групі порівняння; $p<0,05$). Зниження частоти виникнення аномалій пологової діяльності, а також розвитку акушерських кровотеч, виявилось не достовірним ($p>0,05$). Частота проведення кесарева розтину в основній групи достовірно знизилась в 1,85 рази (19,1% в основній групі проти 35,5% в групі порівняння відповідно; $p<0,05$), що пов'язано зі зниженням розвитку ускладнень під час вагітності. Завдяки використанню запропонованої методики спостерігалось достовірне зниження ускладнень у неонатальному періоді, а саме: постгіпоксичної енцефалопатії (основна група – 35,5% проти 46,6% в групі порівняння; $p<0,05$); реалізації внутрішньоутробного інфікування (основна група – 13,2% проти 17% в групі порівняння; $p<0,05$); геморагічного синдрому (основна група – 15,4% проти 21,2% в групі порівняння; $p<0,05$) та гіпербілірубінемії (основна група –22,0% проти 27,6% в групі порівняння; $p<0,05$). Захворюваність новонароджених в достовірно знизилась в 1,3 рази (86,1% в основній групі проти 112,4% випадків в групі порівняння, $p<0,05$). В основній групі відсутні негативні перинатальні наслідки, що також підтверджує ефективність запропонованого алгоритму.

Проведене дослідження з побудови таблиці центильної маси тіла для регіональної популяції м.Києва та Київської області дозволило більш чітко диференціювати плоди з нормальною масою тіла, малою для гестаційного віку масою тіла та затримкою росту плода. Дане дослідження дозволило виділити саме ті плоди, які мали показник нижче 10 центиля у терміні гестації 40 тижнів,

що відповідало масі тіла плода меншої за 3023г і ймовірно свідчило про затримку росту плода, яка потребувала більш ретельного спостереження. На основі анамнестичних даних можна зробити висновок, що у жінок з ускладненим перебігом попередніх вагітностей (мертвонародження, ЗРП, мертвонародження), захворюваннями серцево-судинної системи та шкідливими звичками (алкоголь, тютюнопаління) мають підвищений ризик розвитку ускладнення під час наступної вагітності. Визначено, що найбільш прогностично значущими факторами ризику розвитку ЗРП під час вагітності є, перш за все, прееклампсія, хронічна артеріальна гіпертензія, інфекційні процеси органів малого таза під час вагітності і загроза переривання вагітності у 1 та 2 триместрах. Доведено, що вагітні зі значенням білка PAPP-A менше 0,5 MOM, збільшенням середнього об'єму тромбоцитів понад 10 фл, підвищенням пульсаційного індексу маткових артерій понад 1,34 та індексу резистентності понад 0,65 мають високу вірогідність розвитку прееклампсії та ЗРП. Обґрунтовано модель запропонованого удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у вагітних на фоні ЗРП. Це дозволило попередити розвиток ранніх передчасних пологів та покращити показники перинатального та материнського здоров’я.

Проведені дослідження дозволили науково обґрунтувати можливість раннього прогнозування розвитку перинатальних ускладнень у вагітних з наявними факторами ризику затримки росту плода. Профілактичний комплекс заходів дозволяє знизити розвиток затримки росту плода шляхом призначення медикаментозного лікування, що покращує перинатальні та акушерські ускладнення. Використання запропонованого лікувально-діагностичного алгоритму під час вагітності, на основі проведених досліджень, дозволяє знизити частоту ускладнень, а саме плацентарної дисфункції та дистресу плода. Методика є простою, доступною і може широко використовуватися у практичній охороні здоров’я, особливо у жінок з високим акушерським ризиком.

Публікації: Результати дисертаційної роботи викладено у 5 публікаціях. 3 статті опубліковано у профільних українських журналах, 1 – у профільному закордонному періодичному виданні та 1 – у науковому збірнику НМАПО ім.П.Л.Шупика. Дві статті опубліковано одноосібно.

Ключові слова: аспірин, низькомолекулярний гепарин, затримка росту плода, діагностика, прогнозування, профілактика, асоційований з вагітністю білок плазми А (PAPP-A), середній об'єм тромбоцитів (СОТ), ультразвукове дослідження (УЗД), дистрес плода, плацентарна недостатність, патоморфологічні зміни плаценти.

ANNOTATION

Golyanovsky V. Optimization of diagnostics and prevention of fetal growth restriction. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care”, specialty 222 “Medicine” (specialization 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology"). – P.L. Shupyk National Medical University of Health Care, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a substantiated model of optimization of diagnostics and prevention of fetal growth restriction - improvement of diagnostic methods and development of algorithm for timely prevention of fetal growth restriction, identification of women with predicted risk factors at the stage of observation in women 's consultation and further delivery in obstetric institution.

According to the program, using the methods of scientific research and methodological tools used in medicine, the study was performed in four stages.

At the first stage of the study, a regional table of gestational centiles of body weight for newborns in Kyiv and the region was developed. Information on the body weight of newborns were collected from the Perinatal Center in Kyiv for the period from January 2016 to January 2017. The total number included 5244 live newborns in the gestational age of 40^{+0} – 40^{+6} weeks of pregnancy. To generate percentages and curves of the centile table, the method of standard deviation of body weight, expressed as a percentage of the average body weight of all newborns. Construction of curves were made using centile calculator, developed by Hadlock et al, with the support of WHO (2008) [37]. Gestational age was calculated in weeks and days, based on the first day of the last menstrual cycle. For women with irregular periods and/or bleeding during pregnancy, as well as those who could not remember the first day of the last menstrual cycle, pregnancy was assessed on the basis of ultrasound examination. Birth

weight was measured by a trained midwife using a special weight meter in two hours after birth. All information on body weight was entered into online reporting hospital system of Kyiv City Perinatal Center. Were excluded from the study premature births and women who gave birth to babies with congenital malformations. Gestational age values ± 2,5 standard deviations from the mean were used as clippings for implausible records.

Upon the results of investigation there were 394 (7.5%) pregnant women living in Kyiv Oblast and in Kyiv City – 4845 (92.3%). Foreign women were registered only in 5 cases (0,2%). More than 70% of newborns were born from women who gave birth for the first time. According to this study, it was concluded that most newborns were in the weight range of 3490 - 3740g, which is higher compared to the average body weight for European countries.

In the second stage of the study, the most considerable risk factors for IUGR were identified. A retrospective analysis of medical data of Kyiv City Perinatal Center - 125 birth cases, divided into 2 groups: Group I (main) - 75 cases with the development of IUGR, group II (control) - 50 cases with a normal pregnancy. According to the medical documentation, the main risk factors were identified during pregnancy and the frequency of which affects the occurrence of IUGR, as well as has a direct or indirect relationship with it. To obtain objective results of the predicted risk of this pathology, we developed a unified approach to diagnostic markers and optimized the list of clinical indicators that shows the possibility of this complication. Therefore, we tried to predict the occurrence of IUGR by the most influential prognostic risk factors in the case of the influence of several of the most significant factors. We evaluated gravidogram indicators, data of clinical and laboratory tests, ultrasound and Doppler examinations; clinical conditions and mass-growth parameters of newborns and assessment of their condition on the Apgar scale; weight and size of the placenta, fetal-placental ratio.

According to the anamnestic data of the pregnant woman, the risk factors that could most likely affect the development of fetal growth restriction were: complicated previous pregnancies (miscarriages, IUGR, stillbirth), pelvic infections before and during pregnancy, cardiovascular disease (chronic hypertension) and bad habits (smoking, alcoholism, drug addiction). The most informative, upon complicated previous pregnancies, we have identified the following risk factors: preeclampsia, threatening abortion in the first and second trimesters and anemia in pregnant women. According to early ultrasound risk factors, the most prognostic factors for the development of IUGR were the following factors: early decrease of amniotic fluid, fetal biometric delay in 7-14 days from gestational age, changes of uteroplacental blood flow. The presence of a combination of several risk factors for the development of IUGR from the three main groups significantly increases the likelihood of this pathology in the case of pregnancy progression. Using regression analysis method, we can determine the influence of several significant risk factors on the likelihood of fetal growth restriction. Further researches in this direction will identify the most significant combination of several risk factors and their correlative impact on the development of IUGR. Based on anamnestic data, it can be concluded that women with a complicated previous pregnancy (stillbirth, IUGR, stillbirth), cardiovascular diseases and bad habits (alcohol, smoking) have an increased risk of complications during next pregnancy. It should be noted that the most prognostic risk factors for IUGR during pregnancy are: preeclampsia, chronic hypertension, pelvic infections during pregnancy and threatening abortion in the first and second trimesters.

The third stage of the study was to review and analyze biochemical and ultrasound markers that indicate a probable risk of developing IUGR. The study was conducted in Kyiv City Perinatal Center among 102 women at a gestational age of 11^0 - 13^6 weeks. The pregnancy was observed in a specialized women's clinic, and further delivery was performed at the Kyiv City Perinatal Center. All pregnant women were divided into two groups: the main group – 52 cases and the control group – 50 cases.

The main group included women with low levels of PAPP-A (< 0,5MoM) and changes in mean platelet volume (MPV) in the direction of their increase (> 10fl) and ultrasound examination of the placenta - pulsatility index (PI) PI > 1,34 and resistance index (RI) RI > 0.65, with a high probability of preeclampsia and IUGR. In our opinion, this group of women is more vulnerable to the development of intrauterine growth restriction and placenta dysfunction. The control group included women with normal PAPP-A and MPV levels and a normal pregnancy. During pregnancy, we performed prenatal care for the women in the main and control groups included in the study. This included ultrasound examination (at 12-13 weeks - fetometry and morphology of the fetus, fetal development and placenta growth, at 22-24 weeks - fetometry and morphology of the fetus, Doppler examination of blood flow velocity in the uterine arteries; at 32-34 weeks – investigation of fetal condition was repeated depending on the condition of the fetus and the presence of diseases associated with pregnancy. Laboratory tests: detailed blood count, MPV, glucose levels, urea, creatinine, uric acid, transaminases, antibodies to toxoplasma, rubella, herpes, cytomegalovirus (CM) in the blood, and urine analysis, repeating them depending on the disease associated with pregnancy. Double test as part of biochemical screening (PAPP-A and human beta-chorionic gonadotropin (ß-HCG)). The aim of the study was to identify PAPP-A, MPV and ultrasound of placental changes as potential risk predictors of developing IUGR. Investigation of PAPP-A was conducted as a part of biochemical screening in the first trimester for aneuploidy in the case of cranio-caudal size 44.5 - 84.5 mm. The results were described as multiples of the median (MoM) and were statistically significant at 95% confidence interval.

This study found that pregnant women with a PAPP-A protein value of less than 0,5, an increase in mean platelet volume greater than 10 fl, an increase in uterine pulsation index greater than 1,34, and a resistance index greater than 0,65 were more likely to develop preeclampsia and IUGR.

The last 4th stage of the work was a prospective study of pregnant women at a

gestational age of 11^0 - 13^6 weeks, which consisted of a combination of prophylactic therapy of low doses of aspirin, low molecular weight heparin and a complex drug based on folic acid (400 mcg), α-tocopherol (12 mg), omega-3 acids (200 mg), potassium iodide (150 mg) and cholecalciferol (5 μg) for women with biochemical parameters that indicate the probable development of preeclampsia and IUGR. This study was conducted upon the basis of a specialized women's clinic of Kyiv City Perinatal Center among 137 women at a gestational age of 11^0 – 13^6 weeks. The pregnancy was observed in a specialized women's clinic, and further delivery was performed at the Perinatal Center. Pregnant women were divided into 3 groups. The formation of the groups was based on the ultrasound and laboratory signs of high risk of fetal growth restriction detected during the first combined screening – PAPP value less than 0.5 MoM, increase in mean platelet volume over 10 fl, increase in pulsation index of uterine arteries over 1,34 and resistance index over 0,65. The main group (n1-47) included pregnant women with two or more of the above criteria for high risk of fetal growth restriction, who from the moment of inclusion in the study were prescribed a set of preventive measures. It was aspirin at a dose of 75 mcg per day, low molecular weight heparin in a prophylactic dose specified by the manufacturer, a complex of vitamins and microelements. The comparison group (n2-45) included pregnant women in whom the risk criteria for fetal growth retardation were identified in the first trimester, but they did not receive preventive treatment. The control group (n3-45) was formed by women without risk factors for fetal growth retardation during the examination in the first trimester. The study did not include patients with multiple pregnancies and a high risk of genetic abnormalities. After the delivery, assessed body weight, sex and the gestational age of the newborn. Placenta after these births was collected to perform the pathohistological study. An organometric examination of placenta was performed: assessed the weight, shape, size and color, type of umbilical cord attachment, its total length, color of the umbilical cord and amniotic membranes, presence of true and/or false umbilical cord nodes, condition of blood vessels, hemorrhages. The ratio of fetal weight to placenta was calculated by the following

formula: fetal weight in grams / placental weight in grams (fetal-placental ratio). Placenta was sent for pathomorphological research, which was conducted at the Department of Pathological and Topographic Anatomy of P.L.Shupyk National University of Health Care. Placenta samples were taken and examined according to the protocol, which contains data on organometric, macroscopic and microscopic studies.

According to this study, placental dysfunction was observed in the main group – 15.9% against 63% in the comparison group; $p < 0.05$, preeclampsia in the main group – 19% vs. 53.2% in the comparison group; $p < 0.05$, threatening abortion in the main group - 20.6% against 46.8% in the control group; $p < 0.05$. Thanks to the use of this complex method, it was possible to reduce the incidence of preterm birth by 2.2 times, PD (placental dysfunction) by 4 times; preeclampsia 2.8 times and anemia 2.9 times ($p < 0.05$). As a result, the incidence of IUGR in the main group significantly lower in 2 times (8.5% vs 17.8%).

Morphological inflammatory-degenerative disorders in the placentas of women in the comparison group were characterized with hemorrhages, small infarctions and vascular disorders. The pathomorphological examination revealed the presence of inflammatory-degenerative changes of the myometrium and decidual membrane. Similar changes were observed in the studied placentas.

When assessing the complications in labor there is a significant decrease in the frequency of: fetal distress before labor (main group - 8.5% vs 11.1% in the comparison group; $p < 0.05$) and fetal distress in 1st and 2nd stages of labor (main group) – 10.6% vs 24.4% in the comparison group; $p < 0.05$). The decrease in the frequency of labor abnormalities and obstetric bleeding, was not significant ($p > 0.05$). The frequency of C-section in pregnant women in the main group significantly decreased by 1.85 times (19.1% in the main group versus 35.5% in the comparison group, respectively; $p < 0.05$), which is associated with a decrease in the main complications during pregnancy.

Due to the use of the proposed technique, we observed a significant reduction in neonatal complications: posthypoxic encephalopathy (main group - 35.5% vs. 46.6%

in the comparison group; p <0, 05); infections (main group - 13.2% vs. 17% in the comparison group; p <0,05); hemorrhagic syndrome (main group - 15.4% vs. 21.2% in the comparison group; p <0.05) and hyperbilirubinemia (main group - 22.0% vs. 27.6% in the comparison group; p <0, 05). The total morbidity of newborns in neonatal period was significantly reduced by 1.3 times (86.1% in the main group against 112.4% of cases in the comparison group, p <0.05). Perinatal losses in the main group were absent, which confirms the effectiveness of proposed algorithm.

A conducted study of developing centile body weight table for the regional population of Kyiv and Kyiv oblast allowed to more clearly differentiate fetuses with normal body weight, low body weight for gestational age and fetal growth restriction. This study identified those fetuses that had a rate below 10 centiles at 40 weeks of gestation, which corresponds to fetal body weight less than 3023 g and probably indicates the realization of fetal growth restriction, which requires closer monitoring. Based on anamnestic data, it can be concluded that women with a complicated previous pregnancy (stillbirth, IUGR, stillbirth), cardiovascular diseases and bad habits (alcohol, smoking) have an increased risk of complications during the next pregnancy. It is determined that the most prognostically significant risk factors for the development of IUGR during pregnancy are preeclampsia, chronic hypertension, pelvic infections during pregnancy and threatening abortion in the 1st and 2nd trimesters.

It was proved that pregnant women with a PAPP-A protein value less than 0.5 MoM, an increase in mean platelet volume greater than 10 fl, an increase in uterine pulsation index greater than 1,34, and a resistance index greater than 0,65 have a high probability of developing preeclampsia and IUGR. The proposed model with improved algorithm of treatment-and-prophylactic measures in pregnant women with IUGR was substantiated. This prevented the development of early preterm birth and improves perinatal and maternal health.

Studies have scientifically proved the possibility of early detection of perinatal complications in pregnant women with existing risk factors for intrauterine growth

restriction. The proposed prophylactic measures allow to reduce fetal growth restriction by prescribing medication that improves perinatal and obstetric complications. Proposed treatment and diagnostic algorithm during pregnancy, upon the results of the researches, significantly reduced the frequency of complications during pregnancy, especially placental dysfunction and fetal distress. The technique is simple, accessible and can be widely used in practical health care, especially in women at high risk of obstetrics.

Publications: The results of the dissertation are presented in 5 publications. 3 articles were published in profile Ukrainian journals, 1 - in a profile foreign periodical and 1 - in the scientific collection of P.L.Shupyk National University of Health Care. Two articles were published as mono-studies.

Key words: aspirin, low molecular weight heparin, fetal growth restriction, diagnostics, prediction, prevention, plasma protein associated with pregnancy (PAPP-A), mean platelet volume (MPV), ultrasound, fetal distress, placental insufficiency, pathomorphological changes.

Список наукових публікації за темою дисертаційної роботи.

За темою кандидатської дисертації опубліковано 5 наукових робіт: 3 у профільних українських журналах, 1 – у профільному закордонному журналі та 1 - у науковому збірнику НМАПО ім.П.Л.Шупика.

1. В.О.Голяновський «Визначення основних факторів ризику затримки росту плода» Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика Київ, 2018 р. – випуск 29, 21стр.
2. В.В. Біла, В.О. Голяновський, В.М. Муравйов «Регіональна центильна таблиця маси тіла новонародженого для м. Києва та Київської області», Здоровье женщины №4 (130)/2018 ISSN 1992-5921, 30стр.
3. В.О. Голяновський, О.О. Дядик «Патоморфологічні особливості послідів у вагітних із затримкою росту плода», Здоровье женщины №4 (140)/2019 ISSN 1992-5921, 50стр.
4. Ю.П.Вдовиченко, В.О.Голяновський «Визначення діагностичних маркерів затримки росту плода в ранні терміни вагітності», Репродуктивне здоров'я жінки №1 (46)/2021 ISSN 2708-8723, стр.61-65
5. Golyanovskyi, V. (2021). Combined prevention of fetal growth restriction based on determination of diagnostic markers. EUREKA: Health Sciences, 3, 9–15. doi: http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001849