

Голові спеціалізованої вченої ради  
Д 64.600.06 Харківського  
національного  
медичного університету  
д.мед.н., професору Завгородньому І.В.

### **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук, професора  
Головановой Ірини Анатоліївни,  
на дисертаційну роботу Алієвой Тарани Джафар кизи  
«Медико-соціальне обґрунтування оптимізації моделі профілактики генетично  
обумовлених репродуктивних втрат»  
подану на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук  
до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.06  
Харківського національного медичного університету МОЗ України  
за спеціальністю 14.02.03 – соціальна медицина

**Актуальність обраної теми** дисертаційного дослідження безпосередньо пов'язана з подоланням демографічної кризи України останніх десятиріч, яку характеризує скорочення населення України за даними переписів з 48,5 млн. мешканців у 2001 р. до 37,3 млн. у 2020 р. Зменшення репродуктивних втрат, яке є важливою частиною подолання цієї кризи, є визначеною метою державної політики в галузі охорони здоров'я, а також вагомою частиною національних програм удосконалення медичної допомоги населенню. За окремим напрямками досягнуті успіхи у вирішенні цієї задачі: поступово зменшують кількість абортів (з 32,09 на 1 000 жінок репродуктивного віку у 2000 р. до 8,78 у 2017 р.). Але це відбувається переважно за рахунок абортів за соціальними показниками (за бажанням матері, або батьків): наявне зменшення кількості таких абортів з 10,55 на 1 000 жінок репродуктивного віку у 2013 р. до 7,46 у 2017 р.). Показники спонтанних абортів (невиношування вагітності) в Україні залишається високими, і перевищує середньоєвропейські показники приблизно удвічі. Усього самовільно перериваються від 15 до 23 % зареєстрованих вагітностей. Також щорічно реєструється приблизно 11 тис. позаматкових вагітностей, які вносять свій вагомий внесок у загальні репродуктивні втрати. Частота позаматкових вагітностей у 5–6 вища після перенесених гнійно-

запалювальних захворювань придатків матки. У загальній кількості репродуктивних втрат вагомі також події, внаслідок яких вагітності жінок репродуктивного віку не відбуваються: безпліддя, материнські та дитячі смерті. Зменшують кількість запланованих вагітностей соціально-економічні фактори (в Україні фіксуються високі показники розлучень, неповних сімей, безробіття) та соціально-поведінкові фактори (вживання психоактивних речовин, у тому числі під час вагітності). Внаслідок низької репродуктивної культури та безвідповідальної статевої поведінки високими є показники хвороб, що передаються статевим шляхом. Запальні захворювання сечостатевої системи збільшують показники вторинного безпліддя та невиношування. Подібні взаємозв'язки перелічених факторів доводять можливість впливати на репродуктивні втрати лікуванням, профілактикою та організаційно.

Задля виконання цілі збереження репродуктивного здоров'я та зменшення репродуктивних втрат населення постійно проводяться дослідження щодо рівнів материнської та малюкової смертності, безпліддя чоловіків і жінок, поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом, включаючи ВІЛ/СНІД, TORCH-інфекцій, онкогінекологічної патології, ускладнень вагітності та пологів, абортів тощо. Останні десятиріччя збільшили кількість досліджень стосовно генетично обумовлених репродуктивних втрат. Результати отриманих досліджень у клінічній площині призвели до розуміння необхідності законодавчих змін та удосконалення існуючих моделей надання медичної допомоги жінкам з репродуктивними втратами у анамнезі.

Репродуктивні втрати є поліетіологічною патологією, обумовленою генетичними, анатомічними, інфекційними, ендокринними, імунологічними та ідеопатичними факторами. Генетичні чинники найчастіше реалізують свій негативний вплив через невиношування та вроджені вади розвитку плоду. Вивчення генетичних факторів репродуктивних втрат закономірно підштовхує медичні служби скерувати жінку з обтяженим акушерським анамнезом або подружню пару для прекоцепційної підготовки до наступної вагітності або для прегравідарної підготовки (у випадку, коли наступна вагітність вже існує)

на консультацію до клінічного генетика, а також продовжувати дослідження порушень фолатного циклу, практики організаційних заходів та ефективності профілактики, дієвості, повноти та виконаності нормативних актів, практики взаємодії лікарів різних спеціальностей, які надають допомогу вагітним з репродуктивними втратами у анамнезі, та подружнім парам, які планують вагітність та мають високі ризики генетично обумовлених репродуктивних втрат. Перераховані обставини визначають актуальність і необхідність комплексних досліджень, які дозволило автору дисертаційного дослідження розробити нову модель профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат та внести свій внесок до виконання цілі покращення репродуктивного здоров'я.

Мета дослідження відповідає темі дисертації і полягає у науковому обґрунтуванні оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат населення та доведенні її медико-соціальної ефективності на рівні Харківського регіону.

Дисертаційне дослідження проводилося в рамках виконання відповідно до планів наукових досліджень кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету МОЗ України «Визначення епігенетичні основи аномалій розвитку та захворювань серцево-судинної системи» (№ державної реєстрації 0110U000650; термін виконання 2010–2012 рр.), «Обґрунтувати принципи трирівневої профілактики спадкової патології на підставі молекулярно-генетичних досліджень» (№ 0111U000820; термін виконання 2011–2012рр.), «Вивчення значення поліморфізму Bsm I гену VDR та стану метилювання гену CYP2R1 в патогенезі розладів аутистичного спектру у дітей різного віку» (№ 0118U000940; 2018–2020 рр.). Дисертант був виконавцем окремих фрагментів НДР.

Науковою базою дослідження були комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфанних) захворювань» (Харківський обласний спеціалізований медико-генетичний центр), кафедри

клінічної генетики, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету, а також Український інститут клінічної генетики (Український інститут мітохондріальної та епігеномної медицини) Харківського національного медичного університету.

**Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність.**

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційному дослідженні Алієвой Тарани Джафаровни на тему «Медико-соціальне обґрунтування оптимізації моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат», оцінюється як висока, оскільки вони ґрунтуються на вивченні достатньої кількості наукових джерел, у тому числі закордонних, професійних товариств, науково-медичних баз даних, на використанні адекватних методологічних підходів, проведенні всеохоплюючих досліджень, на глибокому та всебічному аналізі одержаних результатів.

Достовірність наукових положень дисертаційної роботи, її висновків та рекомендацій підтверджується сучасним дизайном дослідження, використанням класичних методів дослідження (бібліосемантичного, системного підходу та аналізу, медико-статистичного, соціологічного, концептуального моделювання, організаційного експерименту, методу експертних оцінок), актом перевірки первинних матеріалів дисертації, актами про впровадження одержаних результатів. Дослідження виконане за тривалий період 2008-2018 рр. на достатньому за обсягом репрезентативному первинному матеріалі, що біло підтверджено відповідними розрахунками. Використані дані Держаного центру медичної статистики МОЗ України, генетичні карти пацієнтів Харківського обласного спеціалізованого медико-генетичного центру (6824), анонімні анкети 200 жінок, які мали обтяжений репродуктивними втратами акушерський анамнез. Медична ефективність запропонованої оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених

репродуктивних втрат перевірена на 154 жінках з обтяженим акушерським анамнезом з порівнянням зі 160 жінками, які не мали репродуктивних втрат в анамнезі, але проходили преконцепційну підготовку у Харківському обласному спеціалізованому медико-генетичному центрі. Також проаналізовані 25 анкет експертів у галузі організації та управління охороною здоров'я.

Усі наукові положення, висновки та рекомендації достатньо обґрунтовані, ілюстровані рисунками, таблицями, підтвержені адекватними статистичними розрахунками. Дисертантом проведено статистичний аналіз отриманих даних за допомогою ліцензованих Microsoft Excel 2016 та Statsoft Statistica 8.0. Обґрунтованість основних наукових положень дисертаційної роботи підтверджується їх апробацією на науково-практичних конференціях, публікаціями у наукових фахових виданнях, використанням в організації роботи низки закладів охорони здоров'я та у навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів.

**Наукова новизна** дисертаційного дослідження полягає в обґрунтовані оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат населення, яка відрізняється від існуючих профілактичною спрямованістю, обов'язковим раннім консультуванням клінічним генетиком жінок з обтяженим репродуктивними втратами анамнезом та гіпергомоцистеїнемією, обстеженням на поліморфізм генів фолатного циклу, рівні вітаміну B<sub>12</sub> та фолієвої кислоти у сироватці крові, раннім профілактичним призначенням кофакторної дієти, вітаміну B<sub>6</sub> та бетаїну, подальшим контролем та веденням вагітних спеціалістами медико-генетичної служби з проведенням преконцепційної та прегравідарної підготовки.

Здобувачем вперше визначено структуру репродуктивних втрат населення Харківського регіону та показано збільшення ризиків їх виникнення за наявності генетичних порушень залежно від віку, спадковості, імунних, гормональних порушень, інфекційних захворювань, коморбідної патології, зловживанні психоактивними речовинами, психоемоційного стану, умов праці, соціальної адаптованості.

Аспірантом вперше встановлено достовірні кореляційні зв'язки поліморфізму генів, що кодують фолатний цикл, з ризиком репродуктивних втрат, визначена сила цих впливів, кореляційні зв'язки їх поліморфізму цих генів з гетерозиготним та гомозиготним типами їх наслідування.

Здобувачем вперше визначено задоволеність жінок рівнем медико-генетичної допомоги на регіональному рівні, що включало у себе визначення задоволення забезпеченістю пільговими препаратами, вторинною та третинною медичною допомогою, прекоцепційною підготовкою, інформаційними засобами, призначеними для попередження репродуктивних втрат, санаторно-курортним лікуванням.

Аспірантом вперше встановлено можливості щодо підвищення рівнів якості життя жінок із ризиками генетично обумовлених репродуктивних втрат, визначені можливості зниження індивідуальних, групових та популяційних ризиків генетично обумовлених репродуктивних втрат, можливості збільшення тривалості життя матерів з репродуктивними втратами у анамнезі.

Аспірантом удосконалено (уточнено) дані щодо трендів поширеності репродуктивних, зокрема вроджених вад розвитку у жінок Харківського регіону, їх структури, факторів ризику. Набули подальшого розвитку знання щодо основних особливостей, динаміки змін і негативних наслідків, основних факторів ризику репродуктивних втрат на регіональному контексті; проблем організації профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат.

**Теоретичне значення** одержаних результатів полягає в доповненні теорії соціальної медицини в частині оптимізації профілактичної допомоги жінкам та подружнім парам з генетично обумовленими репродуктивними втратами.

**Практична цінність** одержаних результатів полягає у тому, що такі результати стали підставою для впровадження в практичну охорону здоров'я оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат населення на регіональному рівні, укладання локального медичного протоколу «Прекоцепційна (первинна) профілактика генетичних дефектів», патенту України корисну модель «Спосіб профілактики репродуктивних втрат

при гіпергомоцистеїнемії», оптимізації навчальних програм підготовки організаторів охорони здоров'я, лікарів загальної практики – сімейної медицини, лікарів-педіатрів та терапевтів, для розробки лекційних курсів та написання посібників з організації надання медико-генетичної допомоги населенню.

Результати дослідження використано у навчальному процесі: Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, Медичного інституту Сумського державного університету МОН України, Харківського Регіонального Інституту Проблем Громадської Охорони Здоров'я, Харківського міжнародного медичного університету; у лікувально-діагностичному процесі: КНП Харківської обласної ради «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфанних) захворювань», Українського інституту клінічної генетики Харківського національного медичного університету МОЗ України, КЗОЗ Харківський міський клінічний пологовий будинок з неонатологічним стаціонаром, КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 6» Харківської міської ради.

#### **Повнота представлених результатів у друкованих працях.**

Зміст кожного основного розділу роботи представлено у відповідних публікаціях. Усього за матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць: праці, в яких відображені основні результати дослідження – 6, у тому числі 5 статей у фахових виданнях, регламентованих МОН України (з них – 4 одноосібні), 1 стаття в іноземному науковому виданні (одноосібно); праці апробаційного характеру – 4 тези у матеріалах конференцій; праці, які додатково відображують результати дисертації – 7, у тому числі 4 статті, 1 патент України на корисну модель, 1 інформаційний лист МОЗ України, 1 локальний медичний протокол.

#### **Структура та обсяг дисертації, етапи дослідження.**

Дисертація викладена на 246 сторінках друкованого тексту і має такі розділи: анотація, вступ, аналітичний огляд наукової літератури, матеріали і методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури (330 джерел, 121 кирилицею, 209 латиницею) та 33 додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями та 9 рисунками.

Дисертаційне дослідження виконане *в сім етапів* із залученням широкого спектру загальнонаукових та спеціальних методів дослідження, таких як: *бібліосемантичний метод* – використаний для аналізу наукової літератури (для вивчення сучасних принципів, світового та вітчизняного досвіду надання медико-генетичної допомоги жінкам та подружнім парам з ризиком генетично обумовлених репродуктивних втрат); *метод системного аналізу* – застосовувався на всіх етапах виконання дослідження для аналізу аспектів надання медико-генетичної допомоги як важливої складової поліпшення репродуктивного здоров'я та зниження ризиків репродуктивних втрат; *медико-статистичний метод* – використаний для статистичної обробки матеріалів дослідження; містив методи описової та аналітичної статистики для обрахування лінійної логістичної регресії, кореляції, ВШ, вивчення клінічних проявів порушень фолатного циклу залежно від типу наслідування поліморфних генів фолатного циклу, їх ізольованості або поєднаності, та визначення ефективності запропонованих інновацій; *соціологічний метод* – використаний для визначення забезпеченість пацієнток із репродуктивними втратами в анамнезі складовими медико-генетичної допомоги; *метод концептуального моделювання* – для розроблення моделі надання медико-генетичної допомоги жінкам та подружнім парам з ризиком генетично обумовлених репродуктивних втрат на регіональному рівні; *метод організаційного експерименту* – використаний з метою впровадження нової моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат та окремих елементів запропонованої моделі; *метод експертних оцінок* – для визначення доцільності застосування нової моделі профілактики генетично обумовлених



репродуктивних втрат та її окремих елементів в закладах, що надають медико-генетичну та акушерську допомогу жінкам та подружнім парам з ризиком генетично обумовлених репродуктивних втрат.

На *першому етапі дослідження* проведено аналіз світового досвіду виявлення головних чинників репродуктивних втрат, пов'язаних з генетичними механізмами спадкування, мутацій та реалізації епігенетичних факторів; вивчені міжнародні, вітчизняні та регіональні підходи вивчення факторів ризику репродуктивних втрат, захворювань та станів, які впливають на реалізацію цих факторів ризику та їх керуваність, рівень захворюваності та смертності матерів, подружніх пар, плодів та новонароджених дітей, фертильність у різних регіонах України та у світі; визначені впливи генетично обумовлених факторів ризику на репродуктивні втрати населення та протиріччя між розумінням значення цих факторів та організаційними заходами щодо попередження їх негативної реалізації; визначені напрямки, об'єкт та предмет дослідження, розроблена програма дослідження, сформульовані його мета, завдання, обґрунтовані методи і обсяг досліджень; вивчені законодавчі засади для організаторів та практиків галузі охорони здоров'я щодо зниження рівнів генетично обумовлених репродуктивних втрат, визначені можливі шляхи вирішення проблеми репродуктивних втрат в Україні та світі, визначені дослідницькі та організаційні успіхи, напрямки розробок та проблеми, які потребують вирішення на організаційному рівні.

На *другому етапі дослідження* була складена програма дій для послідовного досягнення його визначеної мети; розроблені анкети для визначення основних факторів ризику репродуктивних втрат серед осіб із репродуктивними втратами в анамнезі, забезпеченості їх медико-генетичною допомогою; розроблені анкети для експертного оцінювання можливостей впровадження оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат в систему охорони здоров'я.

На *третьому етапі дослідження* проаналізовано динаміку поширення захворювань та станів, що впливали на репродуктивні втрати у Харківському

регіоні та Україні, показники захворюваності та смертності матерів, плодів та новонароджених за період 2008–2018 рр. (ретроспективно), вивчені вроджені вади розвитку різних органів та ділянок тіла (за методом виявлення та медичною службою, яка встановила діагноз, характером генетичного порушення), за доношеністю новонароджених, зв'язком з порушеннями фолатного циклу (медико-епідеміологічні характеристики хворих з генетично обумовленими репродуктивними втратами у анамнезі співставлені з виявленими вродженими вадами розвитку та випадками клінічно підтверджених поліморфізмів генів фолатного циклу); за даними державної медичної статистичної звітності вивчені показники народжуваності, абортів, діагностованих вад розвитку (ізольованих та множинних, за різними органами та системами органів, сумісні та несумісні з життям).

На *четвертому етапі дослідження* вивчені біологічні, генетичні, поведінкові, екологічні та соціальні фактори ризику репродуктивних втрат, вплив на їх рівень навколишнього і виробничого середовищ, соматичної та психічної патології; відзначені впливи на репродуктивні втрати особливостей сімейного життя, облаштованості побуту, матеріальних статків, рівня освіти, конфліктів, стресу, умов праці, хімічних залежностей, ендокринних, імунних та інфекційних захворювань, акушерсько-гінекологічної та екстрагенітальної патології; вивчена забезпеченість пацієнток з репродуктивними втратами у анамнезі медико-генетичної допомоги, охоплення та ефективність заходів медичного та управлінського характеру, інформаційна забезпеченість програм медичної профілактики репродуктивних втрат; вивчені генетичні фактори ризику зростання репродуктивних втрат та виникнення вроджених вад розвитку плоду, а саме вплив найбільш поширених поліморфних генів фолатного циклу (метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR C677T*) та метіонин-синтази-редуктази (*MTRR A66G*)) на репродуктивні втрати в залежності від типу спадкування (гомозиготного та гетерозиготного), наявності одного або двох генів одночасно; вивчені клінічні, біохімічні, молекулярно-генетичні, цитогенетичні та сонографічні маркери захворювань та станів, пов'язаних з

репродуктивними втратами (мимовільних абортів, завмерлих та позаматкових вагітностей, передчасних пологів з народженням недоношених, материнських, ранніх неонатальних та антенатальних смертей, безпліддя).

На *п'ятому етапі дослідження* вивчено стан організації надання медико-генетичної допомоги населенню в Харківській області, організації надання первинної, вторинної та третинної допомоги жінкам з репродуктивними втратами в анамнезі та подружнім парам, що планують вагітність; вивчені питання взаємодіє сімейних лікарів, акушерів-гінекологів, педіатрів, клінічних генетиків у процесі надання медичної допомоги таким пацієнтам; визначені недоліки організації медичної допомоги та протиріччя у розумінні проблеми та участі у її вирішенні цими спеціалістами та організаторами охорони здоров'я.

На *шостому етапі дослідження* науково обґрунтовано, розроблено та впроваджено в практичну охорону здоров'я оптимізовану модель профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат населення на регіональному рівні.

На *сьомому етапі дослідження* виконана експертна оцінка медико-соціальної ефективності та економічної дієвості впровадження оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат в практичну охорону здоров'я; проаналізовані можливі зміни повноти охоплення профілактичною допомогою задля попередження генетично обумовлених репродуктивних втрат; визначені тенденції індивідуальних та популяційних ризиків репродуктивних втрат, зміни тривалості та якості життя дітей, які народилися від матерів з обтяженим акушерським анамнезом та мали генетично обумовлені порушення.

На усіх етапах дослідження були використані різноманітні сучасні, високоефективні та валідні методи дослідження, що дозволило отримати усі необхідні для дисертаційного дослідження дані та досягти основної мети роботи.

Дисертаційна робота виконана на високому методичному та

методологічному рівні, автором реалізовані поставлені завдання і досягнута його мета, науково обґрунтовані висновки і практичні рекомендації, які цілком логічно випливають із одержаних результатів. Все вище перелічене забезпечило необхідну обґрунтованість наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, які виносяться на захист. В роботі представлені відомості про апробацію її результатів на зарубіжних та вітчизняних наукових конгресах, з'їздах і конференціях, впровадження у практику закладів охорони здоров'я та впровадження у навчальний процес вищих медичних закладів, що свідчить про високий рівень положень та висновків дослідження.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

У *вступі* чітко та аргументовано розкрито актуальність теми дослідження та показано зв'язок з науковими програмами, темами і планами; представлено мету, предмет та об'єкт дослідження, бази, методи наукового дослідження; представлено наукову новизну, теоретичне та практичне значення; наведено інформацію про впровадження результатів дослідження; відображено особистий внесок актора у виконання роботи; представлено інформацію щодо апробації та публікацій результатів дослідження.

В *першому розділі* «*Медико-соціальні підґрунтя вивчення проблеми репродуктивних втрат населення (огляд літератури)*» окреслені епідеміологічні, медико-соціальні, медико-генетичні критерії проблеми репродуктивних втрат населення, проаналізовані фактори ризику та наслідки репродуктивних втрат населення, визначені сучасні світові профілактичні можливості їх попередження. Автором було використано бібліосемантичний метод, і результати аналізу наукових джерел аргументовано довели актуальність та об'єктивну необхідність вирішення завдань та досягнення мети проведеного дослідження.

У *другому розділі* «*Матеріал і методи дослідження*» наведено розроблену для досягнення мети і вирішення поставлених в дисертації завдань програму дослідження, описані методи, об'єкт та предмет дослідження, матеріали

дослідження та одержані результати.

У *третьому розділі* «Медико-епідеміологічні характеристики генетично обумовлених репродуктивних втрат населення Харківського регіону» вивчені показники народжуваності у жінок фертильного періоду Харківського регіону за період 2008–2018 рр., смертність дітей 1-го року життя, кількість живо- та мертвонароджених, кількість та структуру вроджених вад розвитку новонароджених у доношених та недоношених дітей, у тому числі таких, що несумісні з життям, кількість абортів, враховуючи медичні та спонтанні (самовільні) аборти. Для дослідження використані методи системного аналізу, медико-статистичний, соціологічний. Визначені загальні тенденції до зростання коефіцієнтів народжуваності у жінок фертильного віку а також зниження смертності дітей 1-го року за 2008–2014 рр. з різким зниженням перших і підвищенням других в наступні 2014–2018 рр. Також констатовано практично однакові рівні кількості живонароджених дітей за 2008–2014 рр. та різке зниження до 7,30 тис. до 2018 р., що відповідає політичним та соціально-економічним подіям в Україні. Визначено кількісні рівні вад розвитку новонароджених Харківського регіону за 2008–2018 рр. (від 2,90 до 4,90 тис. випадків на рік) із тенденцію до зростання з 6,30 до 9,60 тис. випадків за 2010–2016 рр. і зниження за 2016–2018 рр. із 9,60 і до 8,10. В цілому констатовані позитивні тренди за 2008–2018 рр. для виявлення вад розвитку плоду медико-генетичною та акушерською службами за допомогою усіх можливих методів із перевагою молекулярно-генетичних та цитогенетичних методів і молекулярно-генетичних із цитогенетичними та біохімічних методів (по +200,00 %). За 2008–2018 рр. констатовано триразове зростання кількості виявлених вад розвитку плоду в Харківському регіоні та визначено їх структурну характеристику: неуточнені порушення (27,84 %); порушення серця і судин (19,94 %), множинні вади (5,63 %) з вадами ЦНС (15,45 %); порушення розвитку нирок і сечовивідних шляхів (9,38 %); передньої черевної стінки (3,34 %); обличчя (2,84 %) і скелету (хондродистрофії – 2,37 %); органів травлення (2,08 %) і кистей та стоп (1,15 %). З'ясовані збільшення виявлених вад розвитку серед

недоношених дітей Харківського регіону з 13 (2006 р.) до 22 (2011 р.) тис. випадків у стаціонарних закладах м. Харкова. За 2008–2018 рр. відзначена стійка тенденція до зниження кількості абортів в Харківському регіоні із значною часткою спонтанних (в інтервалі від 5,89 % до 7,34 %) та медичних (в інтервалі від 11,12 % до 20,00 %) абортів.

У *четвертому розділі* «Рівні забезпеченості складовими медико-генетичної допомоги із оцінкою факторів ризику репродуктивних втрат населення» вивчені медико-біологічні, демографічні, та соціо-поведінкові фактори ризику зростання репродуктивних втрат населення із визначенням рівнів забезпеченості складовими медико-генетичної допомоги, вплив медико-генетичних факторів ризику зростання репродуктивних втрат населення. Для дослідження використані методи системного аналізу, медико-статистичний, соціологічний, організаційного експерименту.

Визначено та проаналізовано основні фактори ризику медико-біологічного, демографічного та соціо-поведінкового характеру серед респондентів, які могли б слугувати предикторами зростання репродуктивних втрат і виникнення та розвитку внутрішньоутробних вад розвитку плоду. Констатовані високі рівні поширеності ризикових вікових груп жінок щодо виникнення репродуктивних втрат (76 %), спадкової (77 %) і генетичної (88 %) схильності, інфекційно-запальних захворювань статевої системи (86,5 %) та гормональних порушень (81,5 %) і абортів в анамнезі (81 %). Зафіксовані значні поширення анатомічних порушень розвитку матки (64,5 %) і наявності супутньої коморбідної патології (71,5 %) із її структурною характеристикою (захворювання органів шлунково-кишкового тракту (42 %), ендокринна патологія (29 %) хвороби верхніх дихальних шляхів (21,5 %), артеріальна гіпертензія (24 %) і аутоімунні захворювання (17 %)). Визначена значна роль шкідливих звичок (зловживання алкоголем – 66 % та психоактивними речовинами – 42 % і тютюнопаління – 92 %), психоемоційних перенавантажень (на роботі – 64 % та в родині – 93 %), порушень в харчуванні (89,50 %) й способі життя (71,50 %) та низьких (49,00 %) матеріальних статків і наявності

тяжких та шкідливих умов праці (42,00 %) і відсутності шлюбних відносин (родини) – 36,00 % для репродуктивних втрат. Встановлено вірогідне прогнозоване збільшення ризиків репродуктивних втрат (в 4,397 разів) при наявності генетичних порушень у близьких родичів; в 4,047 разів – при віці жінки 28 років та старше, в 2,684 рази – при психоемоційних перенавантаженнях в родині і в 2,486 разів – при обтяженій спадковості та в 2,296 разів – при анатомічних порушеннях матки. Констатовано вірогідне значне прогнозоване підвищення ризиків репродуктивних втрат при імунних і гормональних порушеннях (в 2,072 рази), зловживанні психоактивними речовинами (в 1,612 разів), порушеннях сну (в 1,512 разів) і наявності супутньої коморбідної патології (в 1,494 разів) та тютюнопаління (в 1,429 разів) й інфекційно-запальних захворюваннях статевої системи (в 1,362 рази). Визначений вірогідний високий вплив із прогнозованим збільшенням ризиків репродуктивних втрат психоемоційних перенавантажень на роботі (в 1,327 разів), низьких матеріальних статків (в 1,214 разів), тяжких та шкідливих умов праці (в 1,165 разів) і зловживання алкоголем (у 1,011 разів). З'ясовані досить низькі рівні забезпеченості жінок складовими медико-генетичної допомоги. Встановлено низьку задоволеність забезпеченістю пільговими препаратами (54 %) та третинною медичною допомогою (54,5 %), проведенням прекоцепційної підготовки (61,5 %), інформаційними засобами щодо попередження репродуктивних втрат (63 %), вторинною медичною допомогою (67 %) та санаторно-курортним лікуванням (68,5 %). Визначені заходи медичного та управлінського характеру, які повинні сприяти покращенню медико-генетичного обслуговування жінок у напрямку попередження репродуктивних втрат: підвищення соціальної та інформаційної забезпеченості (91,5 %), збільшення охоплення вагітних медико-генетичними обстеженнями (89 %), покращення забезпеченості пільговими та безоплатними медико-генетичними обстеженнями, медичними препаратами та вітамінними комплексами (87 %), покращення матеріально-технічної бази медико-генетичних закладів (86,5 %), необхідність достатнього об'єму фінансування

(84 %), покращення пільгового санаторно-курортного обслуговування вагітних (84 %), проведення психологічного консультування перед плануванням вагітності (79,5 %) й створення спеціалізованих медико-генетичних закладів (7800). Анамнестично підтверджена обґрунтованість поглибленого вивчення причин генетично-обумовлених репродуктивних втрат як системного явища. Констатовані структурні характеристики репродуктивних втрат, серед яких перші шпальта займали різноманітні їх комбінації (27,92 %), «завмерлі» вагітності (26,62 %), мимовільні аборти (один – 14,94 % і два та більше – 12,34 %), антенатальна загибель плода (5,19 %), позаматкові вагітності (одна – 5,19 % та дві – 0,65 %), вторинне безпліддя (4,55 %), рання неонатальна смерть плода (1,95 %) і множинні внутрішньоутробні вади розвитку плоду (0,65 %). З'ясований високий вплив спадкових медико-генетичних факторів на підвищені ризики репродуктивних втрат населення. Визначено значне переважання патології у родоводах обстежених із обтяженим акушерським анамнезом щодо репродуктивних втрат порівняно із контролем (пацієнти без них): хромосомної (група із нормальним каріотипом – 5,4 %; зі зміненим – 13,3 %; контрольна – 0 %), моногенної (відповідно 7,1 %; 8,2 % та 3,1 %) і мультифакторіальної (відповідно 91,1 %; 99 % і 81,3 %). Анамнестично виявлено високу питому вагу серцево-судинної, онкологічної та психоневрологічної патології серед родичів обстежених із репродуктивними втратами та нормальним і зміненим каріотипом порівняно із контролем (відповідно в 46,43 % і 97,96 % та 34,38 % випадків серцево-судинна; у 42,86 % і 79,59 % та 31,25 % – онкологічна й у 37,5 % і 44,9 % та 21,88 % – психоневрологічна). Визначене значне переважання патології у родичів із зміненим каріотипом порівняно із родоводом пацієнток із нормальним: серцево-судинної системи – на 51,53 %; онкологічної – на 36,73 % і психоневрологічної – на 7,4 %. Констатовано значне достовірне збільшення шансів на репродуктивні втрати у пацієнтів із гетерозиготним (в 29,54 і 29,51 разів) і гомозиготним (в 77,43 і 83,91 разів) наслідуванням *MTHFR* та *MTRR* генів порівняно із обстеженими без підтвердженого поліморфізму. Визначено вірогідний достовірний кореляційний вплив на ступінь поліморфізму гену



MTHFR та MTRR, які впливають на збільшення ризиків репродуктивних втрат. Визначено вірогідні взаємозв'язки ступеня геномного поліморфізму з гетерозиготним та гомозиготним типами наслідування. Другий тип викликає більші зміни, поєднання поліморфізмів двох типів впливає більше, чим наявність поліморфізму одного з генів.

У *п'ятому розділі* «Аналіз існуючої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат» вивчені організаційні заходи існуючої системи профілактики, відповідності сучасних наукових уявлень про причини невиношування вагітності та вроджених вад розвитку організаційним рішенням у наявній моделі профілактики. Проведено аналіз нормативно-правового та фінансового забезпечення системи профілактики генетично-обумовлених репродуктивних втрат. Визначено поступове скорочення мережі медико-генетичних установ України: за 2013–2015 рр. кількість ЛПЗ мережі зменшилася з 94 до 76 одиниць, тобто на 19,4%; у тому числі зменшилась кількість з 7 до 6 міжобласних, з 26 до 23 обласних, з 61 до 47 районних ЛПЗ. Відзначено відсутність клінічних протоколів національного рівня, призначених для зменшення генетично обумовлених репродуктивних втрат, пов'язаних з порушеннями фолатного циклу, які є найбільш важкими у клінічному сенсі щодо розповсюджених вроджених вад нервової та серцево-судинної систем, пов'язані з більшістю випадків невиношування (завмерлих вагітностей, спонтанних абортів), значною кількістю генетичних та хромосомних спадкових захворювань.

Визначено недостатню взаємодію лікарів різних спеціальностей, які надають допомогу вагітним з обтяженим РВ акушерським анамнезом, перш за все акушерів-гінекологів, сімейних лікарів – лікарів загальної практики, педіатрів та клінічних генетиків, частково пов'язану з недостатнім рівнем знань лікарів про досягнення клінічної генетики у питаннях попередження генетично обумовлених репродуктивних втрат, пов'язаних з порушеннями фолатного циклу. Відмічено значних брак коштів на проведення програм генетичного скринінгу таких порушень, недостатню функціональність фінансових

механізмів програм державних медичних гарантій для необхідного обстеження, відсутність страхових механізмів фінансування.

У шостому розділі «Обґрунтування та аналіз медико-соціальних аспектів впровадження моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат» вивчені можливості оптимізації моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат, з'ясовані медико-соціальні умови для проведення оптимізації, описано впровадження моделі у Харківському регіоні, надано експертну оцінку медико-соціальної ефективності та економічної дієвості впровадженої оптимізованої моделі. Для дослідження використані методи системного аналізу, медико-статистичний, соціологічний, концептуального моделювання, організаційного експерименту, експертних оцінок. Розроблено, та науково обґрунтовано оптимізовану модель профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат населення на регіональному рівні. Доведено, що оптимізована модель профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат населення розроблена з урахуванням сучасних підходів, володіє необхідними властивостями, включає в себе основну мету, пріоритети та принципи і залучає заклади та установи галузі охорони здоров'я усіх можливих організаційних рівнів надання медико-профілактичної допомоги задля досягнення очікуваних результатів із можливою перевіркою її ефективності та дієвості й налагодженням дієвих механізмів «зворотного зв'язку» задля можливості своєчасного втручання та корегування. Визначена медико-соціальна ефективність та економічна дієвість від впровадження в практичну охорону здоров'я оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат: економічна доцільність, безперервність та комплексність, безпечність та зручність впровадження, наступність, етапність, системність, (визначені на індивідуальному, груповому і популяційному рівнях). Експертно визначені гарні приховані якості впровадження оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат: підвищення рівнів якості життя ( $9,24 \pm 0,10$  балів), зниження індивідуальних та популяційних ризиків генетично

обумовлених репродуктивних втрат (відповідно  $9,04 \pm 0,16$  і  $8,84 \pm 0,17$  балів) та збільшення рівнів тривалості життя ( $8,88 \pm 0,13$  балів). Запропоновано покращити стан здоров'я населення України та зменшити репродуктивні втрати за рахунок більшого охоплення скринінговими генетичними програмами, раннього виявлення вад розвитку плоду, лікувально-профілактичних втручань вітамінотерапією та дієтотерапією для корекції порушеного фолатного циклу, своєчасної діагностики та лікування ендокринних, інфекційних та інших хвороб, що істотно впливають на рівень репродуктивних втрат. Запропоновано включити заходи профілактики репродуктивних втрат (зокрема, тести на поліморфізм генів *MTHFR* та *MTRR*, відповідальних за фолатний цикл та рівні гомоцистеїну, фолієвої кислоти та вітаміну  $B_{12}$  у крові вагітних) до «гарантованого пакету» медичних послуг.

Характеризуючи у цілому розділи власних досліджень, необхідно констатувати, що дисертантом проведено суттєве за змістом, важливе у науковому та практичному відношенні дослідження щодо питань профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат, оптимізації існуючої моделі надання вторинної та третинної медичної допомоги вагітним та подружнім парам, які планують вагітність, та мають обтяжений репродуктивними втратами анамнез.

**Висновки дослідження та практичні рекомендації**, якими завершується дисертаційна робота, відповідають наведеному науково-аналітичному матеріалу, відбивають його зміст, наукові факти та закономірності, аргументовані, достовірні і відповідають поставленим завданням.

**Відповідність паспорту спеціальності.** Дисертаційна робота Алієвої Тарани Джафар кизи «Медико-соціальне обґрунтування оптимізації моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат» відповідає паспорту спеціальності 14.02.03 – соціальна медицина, що затверджено Постановою президії ВАК України від 09.04.2003 р. №16-09/4. При рецензуванні дисертаційної роботи ознак плагіату не виявлено.

**Оцінка ідентичності змісту автореферату і основних положень**

## **дисертації.**

Автореферат дисертаційного дослідження повністю відображує зміст дисертації, відповідає головним її положенням, оформлений згідно з вимогами МОН ДАК України. Зміст автореферату та основних положень дисертаційної роботи є ідентичними.

### **Зауваження і побажання, дискусійні питання.**

У роботі знайдені незначні стилістичні неточності за вживання демографічної термінології та в описання факторів ризику, зокрема їх групуванні, що не відбивається значною мірою на розуміння описаних демографічних процесів та є помилковим у розумінні впливу головних факторів ризику на репродуктивні втрати.

Оцінюючи дисертаційну роботу, до здобувача виникли **дискусійні запитання, які не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи:**

1. Яким чином Ви обирали жінок, включених до основної групи та групи порівняння на етапі, коли перевіряли медико-соціальну ефективність впровадженої у Харківському регіоні удосконаленої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних?

2. Що може стати на заваді впровадження запропонованої Вами оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат на національному рівні?

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Алієвой Тарани Джафар кизи «Медико-соціальне обґрунтування оптимізації моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат» є самостійним виконаним комплексним і завершеним науковим дослідженням, яка містить принципово нові, науково обґрунтовані результати, що у сукупності висвітлюють конкретне наукове завдання – наукове обґрунтування оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат.

Представлена дисертаційна робота за своєю актуальністю, науковою

новизною та практичним значенням відповідає вимогам пп. 9,11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанов Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., а її авторка Алієва Тарана Джафар кизи заслуговує на присудження наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.03 – «Соціальні медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри соціальної медицини,  
громадського здоров'я, організації та економіки  
охорони здоров'я з лікарсько-трудовою експертизою  
Полтавського державного  
медичного університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

**ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ**  
Начальник відділу кадрів  
З. Г. Бойко



I.A. Голованова