

DOI: 10.26693/jmbs06.01.213

УДК 618.39:575.174.015.3]-084(043.3)

Алієва Т. Д. К.^{1,2}

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВПРОВАДЖЕННЯ ОПТИМІЗОВАНОЇ МОДЕЛІ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕНЕТИЧНО ОБУМОВЛЕНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

¹Харківський національний медичний університет Україна

²Український інститут клінічної генетики, Харків, Україна

alieva_tdk@ukr.net

Метою дослідження було проаналізувати організаційні аспекти існуючої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат та запропонувати заходи для покращення моделі.

Для проведення дослідження використані методи системного підходу та аналізу, бібліосемантичний, проспективний, економічний, експертних оцінок, що передбачені паспортом спеціальності (14.02.2003) «Соціальна медицина». Період дослідження: 2008–2018 рр. Місце проведення дослідження: Харківської обласної ради «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр рідкісних (орфанних) захворювань». Проаналізовані генетичні карти архіву та власних пацієнтів, нормативно-правові акти, дані медичної статистики.

Результатом дослідження стала оптимізована модель профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат, яка враховує обстеження на рівні гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну В12, генів MTHFR та MTRR на предмет пошуку їх поліморфізму, УЗД, профілактики з використанням дієти та вітамінотерапії, з залученням до профілактики акушерів-гінекологів, сімейних лікарів та клінічних генетиків.

За створення моделі профілактики генетично обумовлених РВ дотримано принципів доступності, безпечності, результативності, своєчасності, економічної ефективності, захисті прав і свобод (недискримінації), орієнтованості на особу, нормативно-правового підґрунтя, співпраці з іншими медичними та немедичними організаціями та установами, превентивності профілактичних дій, комплексності та різноманітності форм співпраці лікарів, які надають допомогу вагітним з обтяженим РВ анамнезом, подружнім парам, що планують вагітність, новонародженим з вадами розвитку, хромосомними, генетичними хворобами та синдромами. Ефективне та безперебійне функціонування роз-

робленої оптимізованої забезпечується за участю механізмів «зворотного зв'язку». Дотримання запропонованої моделі надасть можливість значно знизити репродуктивні втрати у найближчі роки в Україні, за умови включення її принципів до відповідних національних програм та протоколів.

Ключові слова: генетично обумовлені репродуктивні втрати, модель профілактики, медико-соціальне обґрунтування, гарантовані медичні послуги, поліморфізм генів фолатного циклу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до планів наукових досліджень кафедри медичної генетики ХНМУ «Визначити епігенетичні основи аномалій розвитку та захворювань серцево-судинної системи» (№ державної реєстрації 0110U000650), та «Обґрунтувати принципи трирівневої профілактики спадкової патології на підставі молекулярно-генетичних досліджень» (№ державної реєстрації 0110U000650).

Вступ. Репродуктивні втрати (РВ) населення пов'язані з різноманітними причинами, з яких вагітність або не настає, або передчасно переривається, ембріон, плід або новонароджений гине. Серед захворювань та патологічних сценаріїв РВ значущими є безпліддя батьків, смертність жінок репродуктивного віку, мимовільні та медичні аборти, позаматкові і завмерлі вагітності, мертвонародження, смертність дітей до 1 року життя. Серед об'єктів організаційного впливу системи охорони здоров'я найбільше значення мають зусилля з попередження невиношування вагітності (НВ) [1–3] та вроджених вад розвитку (ВВР) плодів та новонароджених [4, 5]. Наслідки ВВР для виживання плоду та новонародженого та доношування вагітності залежать від виду та важкості ураження, а в окремих випадках – від своєчасності встановлення діагнозу, що

проводиться за допомогою біохімічних, цитогенетичних, молекулярно-генетичних тестів та ультразвукової діагностики (УЗД). Як і у інших випадках за виявлення патології вагітності, ВВР вимагають свідомого рішення про можливість збереження вагітності з урахуванням прогнозу щодо життєздатності плоду або новонародженого та загроз для життя матері. Своєчасне встановлення діагнозу ВВР робить можливим не тільки проведення медичного аборту, якщо це необхідно, але і корекцію фолатного циклу (ФЦ), з порушеннями якого Всесвітня Організація Охорони Здоров'я чітко пов'язує вади розвитку серцево-судинної системи, дефекти нервової трубки і синдром Дауна [6]. Рання діагностика порушень ФЦ проводиться за ознаками порушень обміну амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ). Якщо діагностована гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) – проводиться вивчення генів, що кодують ферменти ФЦ, на їх поліморфізм. Для пацієнток спеціалізованих лікувально-профілактичних установ акушерського та медико-генетичного профілів з РВ в анамнезі, обстеження на рівень гомоцистеїну та на поліморфізм генів ФЦ (*C677T MTHFR* і *A66G MTRR*) разом з дієвими лікувальними впливами рекомендовані на регіональному рівні, у Локальному протоколі «Преконцепційна (первинна) профілактика генетичних дефектів», 2020 р. [7]. Досвід виконання таких рекомендацій та покращення механізмів профілактики генетично обумовлених РВ будуть вивчені у цьому дослідженні.

Необхідність розробки та впровадження організаційних засад оптимізації профілактичних механізмів предикції РВ підтверджена також міжнародними та національними деклараціями, угодами, нормативними актами, серед яких: Декларація тисячоліття ООН від 8 вересня 2000 р. [8]; Женевська декларація прав дитини від 26 вересня 1924 р.; Загальна декларація прав людини від 10 грудня 1948 р. [9]; Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод від 4 листопада 1950 р. (ETS № 005); Конституція України [10]; Сімейний кодекс України [11]; Цивільний кодекс України [12]; Кримінальний кодекс України [13]; Закон України «Про охорону дитинства» від 26 квітня 2001 р. № 2402-III [14]; Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19 листопада 1992 р. № 2801-XII; Програма подання громадянам гарантованої державою безоплатної медичної допомоги, затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 11 липня 2002 р. № 955 та інш. На профілактичному підході до вирішення завдання зменшення РВ наголошують також вчені, соціал-гігієністи і організатори охорони здоров'я (Вороненко Ю.В., Огнев В.А., Лехан В.М., Слабкий Г.О., Грузєва Т.С., Клименко В.І., Лашкул З.В., Децик О.З., Парій В.Д. та інш.), які називають про-

філактичний напрямок медицини є найбільш економічно доцільним та вигідним для будь-якої держави, таким, що дозволяє покращувати показники здоров'я населення, тривалість та якість життя, знижувати захворюваність, смертність, інвалідність [15–23]. З початку поточного сторіччя профілактична, або предиктивна медицина («predictive medicine»), в обов'язковому порядку містить і «предиктивне генетичне тестування» задля виявлення спадкової схильності людини до хвороб ще до появи клінічної симптоматики, вивчає фактори ризику РВ, а методи запобігання РВ розглядаються у міждисциплінарному контексті.

Метою дослідження було проаналізувати організаційні аспекти існуючої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат та запропонувати заходи для покращення моделі.

Матеріал та методи дослідження. Для проведення дослідження використані методи системного підходу та аналізу, бібліосемантичний, проспективний, економічний, експертних оцінок, що передбачені паспортом спеціальності (14.02.2003) «Соціальна медицина» [24]. Дослідження проведено на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр рідкісних (орфанних) захворювань» (КНП ХОР «МСМГЦР(О)З»), за участю фахівців Українського інституту клінічної генетики та Кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету за період 2008–2018 рр.

Результати дослідження та їх обговорення. До введення страхової медицини в Україні (на проміжному етапі реформування галузі охорони здоров'я) необхідні для профілактики РВ фінансово-організаційні засади підтримуються за базовим фінансування закладів охорони здоров'я відповідно до державних медичних гарантій [25]. Система дозволяє узгодити попит на медичні послуги та інші потреби в сфері охорони здоров'я із наявними державними можливостями та ресурсами у цілому, але постійно виникає нестача коштів на окремі заходи. Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», прийнятий 19.10.2017 р. [26], прийнятий Україною однією з останніх у Європі [27], визначає перелік медичних послуг та ліків, що за єдиними тарифами фінансує держава, дозволяє сконцентрувати ресурси на найбільш результативних та необхідних медичних послугах, до яких належать питаннями зниження РВ.

Реформування системи охорони здоров'я України у останні роки зосереджено на збільшенні ролі сімейних лікарів під час первинного обстеження пацієнтів, у тому числі вагітних, з відповідним

фінансуванням («гроші йдуть за пацієнтом»). За визначення сімейним лікарем будь-яких ризиків РВ до програми прекоцепційної підготовки (ПКП) мають бути внесені додаткові рекомендації щодо дієти, вітамінотерапії, режиму праці і відпочинку, проведення необхідних обстежень на можливі інфекції, генетично-обумовлені хвороби тощо. Жінка із загрозою НВ або ВВР має бути передана під нагляд акушерської та медико-генетичної служб. Сімейний лікар має бути добре обізнаний у питаннях сімейного анамнезу своїх пацієнтів. Налаштованість взаємодії між акушерками-гінекологами жіночих консультацій, сімейними лікарями та медико-генетичною службою визначають перспективи попередження РВ, своєчасного виявлення рідкісних (орфанних) захворювань (прогресуючі хронічні генетично-обумовлені захворювання, що зустрічаються серед населення з частотою 1:2000 та менше і загрожують смертю або інвалідністю [28]). Рідкісний характер цих захворювань має бути скомпенсований добре спланованими скринінговими генетичними дослідженнями [29], які охоплюють всі ризикові групи (зокрема жінок з обтяженим акушерським анамнезом по безпліддю, НВ та РРВ); тому, для їх своєчасної діагностики держава має виділяти усі необхідні матеріально-технічні ресурси.

Значна частина РВ пов'язана з порушеннями ФЦ, на які вказують ГГЦ та визначені варіанти поліморфізму генів *C677T MTHFR* та *A66G MTRR*. Обстеження на ГГЦ є більш розповсюдженим, дешевим та рутинно виконується за призначеннями акушерів-гінекологів, обстеження на поліморфізм генів ФЦ призначається лише генетиками. Проте профілактика клінічних проявів порушення ФЦ полягає у корекції харчування вагітної та призначення відповідної вітамінотерапії, які проводяться під контролем рівнів ГЦ, фолієвої кислоти (ФК) та вітаміну B_{12} [30–32], що, на відміну на генетичних тестів, не має високої вартості.

Запровадження профілактики порушень ФЦ за допомогою корекції харчування та вітамінотерапії вагітної, разом контролем рівнів ГЦ, ФК та вітаміну B_{12} під час дослідження було здійснено за допомогою Інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я «Спосіб профілактики репродуктивних втрат при гіпергомоцистеїнемії» [33], Локального протоколу Харківського міжобласного спеціалізованого медико-генетичного центру – центру рідкісних (орфанних) захворювань «Прекоцепційна (первинна) профілактика генетичних дефектів» [7] і Патенту на корисну модель «Спосіб профілактики репродуктивних втрат при гіпергомоцистеїнемії» [34]. При наявності низькофункціональних алелей в генотипі жінок в поєднанні з ГГЦ та після попереднього визна-

чення рівня ФК та вітаміну B_{12} в крові, пацієнткам ХМСМГЦ-ЦР(О)З призначалася кофакторна дієта з обмеженням білкових продуктів, що містять велику кількість метіоніну, вживання вітаміну B_6 по 50 мг на добу, бетаїну по 500 мг на добу курсом 1 місяць з подальшим контролем рівня ГЦ та ФК. Протягом II та III триместрів рівень ГЦ контролювали 1 раз на місяць, при виявленій ГГЦ споживання ФК продовжували протягом 1 місяця. Одночасно призначали кофакторну терапію: вітамін B_6 по 50 мг, вітамін B_{12} по 1 мг, бетаїн по 500 мг на добу, протягом 4-х тижнів, з перервою на 30 днів – до нормалізації вмісту ГЦ в крові. У разі нормалізації ГЦ вагітні в подальшому дотримувалися гіпометіонінової (кофакторної) дієти, яка узгоджується з дієтичними рекомендаціями ВООЗ [35] та містить: хліб, кондитерські, борошняні вироби (не більш ніж 150 г на день); супи на овочевих відварах або на молоці, слабкі м'ясні і рибні бульйони, з обмеженою кількістю круп та макаронних виробів; блюда з відвареного м'яса і птиці; відварену рибу 2 рази на тиждень (за виключенням червоної риби); молоко і молочні продукти у будь-якому виді (за виключенням твердого сиру і з обмеженням кисломолочного сиру до 25-30 г не частіше 2-х разів на тиждень; крупи (переважно рисову та гречану, у кількості до 30 г за прийом їжі); овочі (моркву, капусту, буряк, огірки, томати у свіжому, вареному та запеченому виді) до 300 г на добу; закуски на основі овочів зі сметаною, оливковою олією, м'ясною чи рибною гастрономією (до 100 г за прийом їжі); плоди, солодощі (свіжі, сушені, в'ялені та запечені, у тому числі курага, урюк, інжир), мед, варення, мармелад); соуси (на овочевих відварах), пряності; чай, каву (з додаванням молока), компоти, відвари; рафіновані і дезодоровані олії.

Враховуючи, що за наявності метіонін-залежної форми ГГЦ на порушення ФЦ припадає 63 % гіпергомоцистеїнової активності комплексу вітамінів B_6 , B_9 і B_{12} (кофактор реакцій ФЦ) [36], вітамінні препарати з ФК призначали під контролем її вмісту в крові. Контроль ефективності проведеної терапії здійснювався через 2 тижні від її початку (визначення рівня ГЦ, ФК і вітаміну B_{12}) в крові. Зниження рівня ГЦ, гальмування активності оксидативного стресу та поліпшення функції ендотелію артерій відбувалося одночасно, та підтвердило доцільність впровадження на державному рівні моделі профілактики генетично обумовлених РВ, яка включає визначення рівнів ГЦ, ФК та вітаміну B_{12} в крові вагітної, проведення генетичних тестів на поліморфізм генів *C677T MTHFR* і *A66G MTRR* за встановлення обтяженого РВ акушерського анамнезу, обов'язкового залучення до обстеження таких жінок клінічного генетика, проведення УЗД для визначення ВВР (рисунк 1).

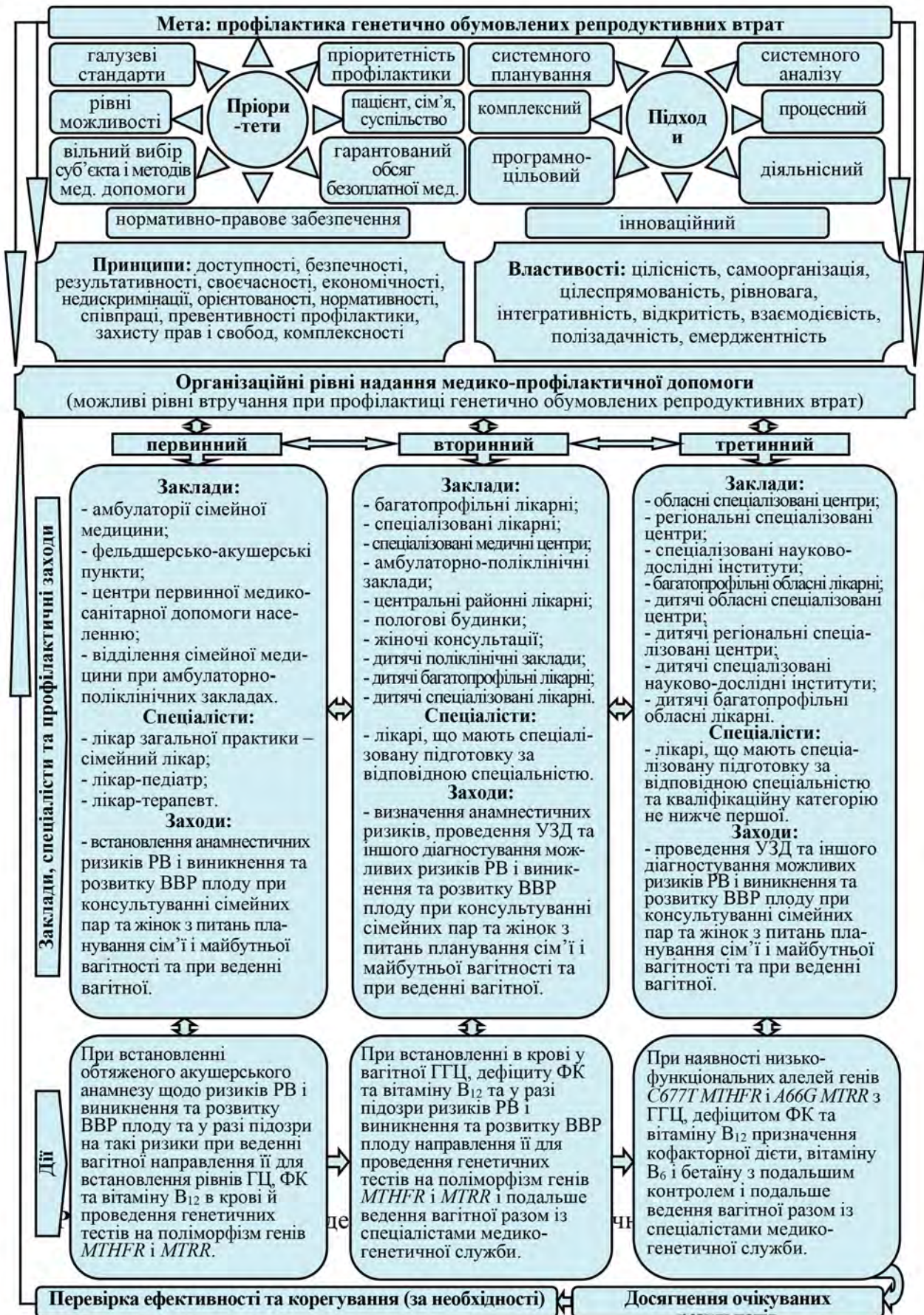


Рис. 1. Оптимізована модель профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат

Оптимізована модель профілактики РВ володіє властивостями цілісності, самоорганізації, цілеспрямованості, рівноваги, інтегративності, відкритості та взаємодієвості (внутрішні та зовнішні канали взаємодії), полізадачності та емерджентності і відповідає потребі предиктивного спрямування охорони здоров'я. Модель орієнтована на пацієнта, його сім'ю і суспільство в цілому, не перевищує гарантований обсяг безоплатної медичної допомоги, забезпечує гарантований законом вільний вибір суб'єкта медичної допомоги. Модель виконана з дотриманням галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, відповідає чинним нормативно-правовим актам, охоплює всі рівні надання медичної допомоги в Україні (первинний, вторинний та третинний). Задля перевірки її ефективності та дієвості запропоновані механізми «зворотного зв'язку», що надає можливість своєчасного втручання та корегування при виявленні будь-яких збоїв та розбалансувань.

За моделлю спеціалісти первинної ланки (лікар загальної практики – сімейний лікар, лікар-педіатр, лікар-терапевт) встановлюють анамнестичні ризики РВ та ВВР під час консультування з питань планування сім'ї сімейних пар та жінок, прекоцепційної та прегравідарної підготовки, призначають лабораторне та інструментальне обстеження та, за необхідності, скеровують жінку до медико-генетичної служби [37]. Спеціалісти вторинної та третинної ланок визначають анамнестичні ризики РВ, проводять УЗД, визначають рівні ГГЦ, ФК та вітаміну B_{12} в крові у вагітної, проводять генетичні тести на поліморфізм генів *MTHFR* і *MTRR*, за наявності несумісних з життям або ймовірних за важкою інвалідністю ВВР пропонують своєчасне переривання вагітності [38, 39].

Висновки

1. Повноцінне функціонування системи медичних гарантій спроможне покращити стан здоров'я населення України, зокрема зменшити репродуктивні втрати, у випадку оптимального використання передбачених для цих цілей коштів. за рахунок більшого охоплення скринінговими генетичними програмами, раннього виявлення вад розвитку плоду

задля своєчасного вирішення питання про доцільність збереження вагітності, лікувально-профілактичних втручань вітамінотерапією та дієтотерапією для корекції порушеного фолатного циклу, який відповідальний за більшість важких вад розвитку плоду, несумісних із життям, та за більшість випадків невиношування вагітності, асоційованих з цими вадами.

2. До «гарантованого пакету» медичних послуг мають бути включені тести на поліморфізм генів *MTHFR* та *MTRR*, відповідальних за фолатний цикл, та тестів на рівні гомоцистеїну, фолієвої кислоти та вітаміну B_{12} у крові вагітних. Такий підхід відповідає важливості завдання профілактики репродуктивних втрат. Окрім проведення вже запроваджених медико-профілактичних заходів з попередження РВ, запропонований та впроваджений на регіональному рівні алгоритм необхідно включити до національних програм та протоколів попередження РВ. Відпрацювання потребує також злагодження роботи акушерської, медико-генетичної служб та новітнього інституту сімейної медицини. Під час розробки стратегії страхової медицини України слід врахувати позитивний досвід профілактики генетично обумовлених РВ, описаний у статті.
3. Інформацію про некоштовний метод попередження генетично обумовлених репродуктивних втрат, пов'язаних із поліморфізмом генів фолатного циклу, який полягає у призначенні вітамінотерапії та дієти, одночасно із контрольними дослідженнями, слід включити до навчальних програм студентів та інтернів за фахом акушерство і гінекологія, педіатрія, клінічна генетика, загальна практика – сімейна медицина.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку пов'язані з апробацією запропонованої оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат у Харківському регіоні протягом найближчих декількох років, а також у проведенні досліджень щодо інших видів поліморфних генів, зокрема генів імуномодуючих білків (інтерлейкінів), генів фактору росту ендотелію судин та інших генів, відповідальних за репродуктивні втрати.

References

1. Tan TC, Ku CW, Kwek LK, Lee KW, Zhang X, Allen Jr JC, et al. Novel approach using serum progesterone as a triage to guide management of patients with threatened miscarriage: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2020; 9:153(10): 1-7. doi: 10.1038/s41598-020-66155-x
2. Ruhlyada NN, Reznik VA, Libovat A, Prohorovich TI, Pahalage Chaniika P, Yakovlev AA. Akusherskie aspekty vykidysya [Obstetric aspects of miscarriage]. *Global Reproduction*. 2020; 1: 20-2. [Russian]
3. Pourakbar R, Ahmadi H, Yousef M, Aghebati-Maleki L. Cell therapy in female infertility-related diseases: Emphasis on recurrent miscarriage and repeated implantation failure. *Life Sci*. 2020; 258: 118181. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118181

4. Mekonnen AG, Hordofa AG, Kitila TT, Sav A. Modifiable risk factors of congenital malformations in bale zone hospitals, Southeast Ethiopia: an unmatched case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 129(20): 1-9. doi: 10.1186/s12884-020-2827-0
5. Fisher SC, Howley MM, Van Zutphen AR, Reefhuis J, Browne ML. Maternal surgery and anesthesia during pregnancy and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Birth Defects Res*, 2020;112(2):162-74. doi: 10.1002/bdr2.1616
6. World Health Organization. Poroki razvitiya [Malformations]. 2016 Sep 7. [Internet]. [Russian]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
7. Mistsevyi protokol Kharkivskoho mizhrehionalnoho spetsializovanoho medyko-henetychnoho tsentru - Genter of Rare (syritskykh) zakhvoryuvan «Prekontseptsiya (pervynna) profilaktyka henetychnykh defektiv» [Local protocol of the Kharkiv Interregional Specialized Medical-Genetic Center - the Genter of Rare (Orphan) Diseases “Preconception (primary) prevention of genetic defects”]. 2020 June; 1-23. [Ukrainian]
8. United Nations Millennium Declaration. Resolution 55/2 adopted by the UN General Assembly on 8 September 2000. [Internet]. Available from: <http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.htm>
9. Universal Declaration of Human Rights. Proclaimed by the UN General Assembly Resolution 217 A (III) in Paris on 10 December 1948 [Internet]. Available from: http://www.un.org/en/udhrbook/pdf/udhr_booklet_en_web.pdf
10. Konstytutsiya Ukrainy [Constitution of Ukraine] Document No. 254k/96-BP. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR) [Internet]. 1996; 30: 141. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254k/96-вр>
11. Simeynyi kodeks Ukrainy [Family Code of Ukraine]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 2002; 21-22: 135. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2947-14>
12. Tsyvilnyi kodeks Ukrainy [The Civil Code of Ukraine]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. [Ukrainian]. 2003; 40-44: 356. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15>
13. Criminalnyi kodeks Ukrainy [Criminal codex of Ukraine]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 2001; 25-26: 131. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>
14. Zakon Ukrainy “Pro okhoronu dytynstva” [Law of Ukraine «On Childhood Protection»]. No. 2402-III of 2001 Apr 26. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 2001; 30: 142. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2402-14>
15. Guse K, Levine D, Martins S, Lira A, Gaarde J, Westmorland W, Gilliam M. Interventions using new digital media to improve adolescent sexual health: a systematic review. *J Adolesc Health*. 2012 Dec; 51(6): 535-43. PMID: 23174462. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.03.014
16. Voronenko YuV, Moiseenko RO, Knyazevich VM, Martyniuk VYu, Tereshchenko AV, Nazar OV. Orhanizatsiya paliativnoi dopomohy dityam v Ukraini - vymoha chasu [Organization of palliative care for children in Ukraine – a requirement of time]. *Modern pediatrics*. 2016; 3: 10-4. [Ukrainian]
17. Ognev VA, Chukhno IA. Sotsialne blahopoluchchya v konteksti zabezpechennya sotsialnoho rozvytku derzhavy ta okhorony zdorov'ya [Social well-being in the context of ensuring the social development of the state and public health]. *Proceedings of the First International Ukrainian-German Symposium on Public Health «Public Health in the Social and Educational Space – Challenges of the Present and Prospects for Development»*. Ternopil; 2019 Sep 25-26. Ternopil: TNMU; 2019. p. 11-14. [Ukrainian]
18. Lekhan VM, Slabkyy GO. Stratehiya rozvytku okhorony zdorov'ya: ukrainskyi vymir [Healthcare Development Strategy: The Ukrainian Dimension]. *Medicine and Pharmacy News*. 2011; 383: 6-18. [Ukrainian]
19. Hruzyeva TS, Grechyskina NV, Lytvynova LO. Hromadske zdorov'ya yak nova spetsialnist: Suchasni pidkhody do navchannya (na prykladi Universytetu Debretsen, Uhorschchyna) [Public Health as a new specialty: Modern approaches to teaching (on the example of the University of Debrecen, Hungary)]. *Ukraine. The Health of Nation*. 2017; 1(42): 166-72. [Ukrainian]
20. Klymenko VI, Kremzar' IM. Materialno-tekhnichnyi stan tsentriv pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy Zaporizkoi oblasti dlya zabezpechennya profilaktyky zakhvoryuvan systemy krovoobihu [Material and technical condition of primary health care centers of Zaporizhia region to ensure prevention of diseases of the circulatory system]. *Abstracts of the All-Ukrainian Scientific-Practical Conference (to the 50th Anniversary of the ZSMU) «Topical issues of modern medicine and pharmacy»*. Zaporizhia; 2018 Apr 18-25, May 30. Zaporizhia: ZSMU; 2018. p. 14. [Ukrainian]
21. Lashkul ZV, Bobkova OV. Scientific substantiation of optimization of the model of “Youth-friendly clinics” for the prevention of adolescent morbidity associated with behavioral risk factors. *Intermedicaljournal (Slovakia)*. 2017; 1(9): 23-37.
22. Detsyk OZ, Bratsyun OP. Vyvchennya potreb patsiyentiv u protsesi paliativnoi dopomohy na ambulatornykh zasadakh [Study of patients' needs in the process of palliative care at the outpatient basis]. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*. 2020; 1: 42-7. [Ukrainian]. doi: 10.11603/1681-2786.2020.1.11203

23. Pariy VD, Korotkyy OV. Pariy VD, Short OV. Formuvannya ta rozvytok pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy na zasadakh zahalnoi praktyky simeynoi medytsyny v Ukraini: ohlyad literaturnykh dzherel [Formation and development of primary health care on the basis of general practice-family medicine in Ukraine: a review of literature sources]. *Ukraine. The health of the nation*. 2018; 2(49):48-53. [Ukrainian]
24. Pasport spetsialnosti 14.02.03 - Sotsialna medytsyna, zatverdzeni Postanovoyu Prezydiyi VAK Ukrainy №18-09 / 4 vid 2003 roku 09 kvitnya (chynnyi) [Passport of specialty 14.02.03 – Social Medicine, approved by the Resolution of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine №18-09/4 from 2003 Apr 09 (valid)]. *Bulletin of the Higher Attestation Commission of Ukraine*. 2004; 1: 1-9. [Ukrainian]
25. Prohrama medychnykh harantiy: Vprovadzhennya v Ukraini. Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy, transformatsiyi systemy okhorony zdorov'ya [Medical guarantees program: Implementation in Ukraine. Ministry of Health Care of Ukraine, transformations of the health care system]. 12 p. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/0/3798-programa_medicnih_garantij_vprovadzenna_v_ukraini.pdf
26. Zakon Ukrainy "Pro derzhavni finansovi harantiyi medychnoi dopomohy" No 2168-VIII vid 2017 roku 19 zhovtynya (chynnyi) [Law of Ukraine «On state financial guarantees of medical care» No. 2168-VIII from 2017 Oct 19 (valid)]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 2018; 5: 31. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>
27. Ukrainskyi kontekst realizatsiyi prohramy medychnykh harantiy [Ukrainian context of implementation of the program of medical guarantees]. In: Analytical Reference of the Ministry of Health of Ukraine «The program of medical guarantees: implementation in Ukraine». [Internet]. 2017: 1-12. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/0/3798-programa_medicnih_garantij_vprovadzenna_v_ukraini.pdf
28. Zakon Ukrainy No 2801-XII vid 1992 r. 19 lystopada "Osnovy ukrainskoho zakonodavstva pro okhoronu zdorov'ya" (chynnyi) [Law of Ukraine No. 2801-XII from 1992 Nov 19 «Fundamentals of Ukrainian legislation on health care» (valid)]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 1993; 4: 19. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
29. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a Systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(1): 27-36. PMID: 28268196. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050
30. Baranov VS, Aylamazyan EK. Prikladnye i fundamentalnye napravleniya prenatalnoi diahnostiki [Applied and fundamental directions of prenatal diagnostics]. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012; 61(3): 54-60. [Russian]
31. Klimkina II. *Tsitohenetichna otsinka mutahennoi nebezpeki urbanizovanih teritoriy Ukraini* [Cytogenetic estimation of mutagenic danger of the urbanized territories of Ukraine]. Abstr. PhD. (Biol.). K; 2003. 20 p. [Ukrainian]
32. Kirihara N, Kamitomo M, Tabira T, Hashimoto T, Taniguchi H, Maeda T. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Feb; 44(2): 241-7. PMID: 28994162. doi: 10.1111/jog.13497
33. Grechanina EYa, Grechanina YuB, Alieva TD. *Inf Lyst pro innovatsiyi v systemi okhorony zdorov'ya (№ 162-2017, № 1, Medychna henetyka) "Sposib profilaktyky reproduktyvnykh vtrat pry hiperhomotsysteyinemiyyi"* [Inf Letter on Innovations in Health Care System (No.162-2017, is. 1, Medical Genetics) «Method of prevention of reproductive losses in hyperhomocysteinemia»]. K: Ukrmedpatentinform; 2017. p. 1-3. [Ukrainian]
34. *Patent 53270 Ukraine*, MPK G01N 33/48 (2006.01). Sposib profilaktyky reproduktyvnykh vtrat pry hiperhomotsysteyinemiyyi [Method for prophylactics of reproductive losses at hyperhomocysteinemia] / Grechanina OYa, Grechanina YuB, Gusar VV, Vasilieva OV, Alieva TD. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Kharkiv National Medical University (UA). № u201005921; zayavl 17.05.10 ; opubl 27.09.10. Byul № 18. [Ukrainian]
35. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, Berry RJ. Optimal Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations in Women of Reproductive Age for Prevention of Neural Tube Defects: World Health Organization Guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2015 Apr 24 (weekly); 64(15): 421-423.
36. Andrianova MYu, Roytman YeV, Isaeva AM, Kolesnikova IM, Nureyev MV. Patohenetycheskoe y klynycheskoe obosnovanye kompleksnoy profylaktyky hiperhomotsysteyinemiyyi [Pathogenetic and clinical substantiation of complex prevention of hyperhomocysteinemia]. *Arch Int Med*. 2014; 18(4): 32-8. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-4-32-38 [Russian]
37. Nakaz MOZ Ukrainy No 504 vid 2018 r. 19 bereznia "Pro zatverdzhennya Poryadku nadannya pervynnoi medychnoi dopomohy" [Order of the Ministry of Health Care of Ukraine No. 504 from 2018 Mar 19 «About the statement of the Order of rendering of primary medical care»]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18>
38. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy №1881 vid 2018 roku vid 19 zhovtynya "Pro zatverdzhennya Sfery nadannya vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy, yaka povynna nadavatysya multydystsiplinarnymy likarnyamy intensyvnoi terapiyi pershoho ta druhooho rivniv, ta Zminy do Poryadku rehionalizatsiyi

perynatalnoi dopomohy” [Order of the Ministry of Health Care of Ukraine No. 1881 from 2018 Oct 19 «About the statement of Scope of rendering of secondary (specialized) medical care which should be provided by multidisciplinary intensive care hospitals of the first and second levels, and Changes to the Order of regionalization of perinatal care»]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1292-18>

39. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy No 586 vid 2020 r. 28 lyutoho “Pro zatverdzhennya Poryadku napravlennya patsiyentiv do zakladiv okhorony zdorov'ya ta fizychnykh osib - pidpryyemtsiv, yaki u vstanovlenomu zakonom poryadku otrymaly litsenziyu na zdiysnennya hospodarskoi diyalnosti z medychnoi praktyky ta naddannya medychnoi dopomohy vidpovidnoho typu” [Order of the Ministry of Health Care of Ukraine No. 586 from 2020 Feb 28 «About the statement of the Order of referral of patients to health care institutions and physical persons – businessmen who in the order established by the law received the license for carrying out economic activity on medical practice and render medical care of the corresponding type»]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1292-18>

УДК 618.39: 575.174.015.3]-084(043.3)

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВНЕДРЕНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Алиева Т. Д. К.

Резюме. Целью исследования было проанализировать организационные аспекты существующей модели профилактики генетически обусловленных репродуктивных потерь и предложить меры по улучшению модели.

Для проведения исследования использованы методы системного подхода и анализа, библиосемантический, проспективный, экономический, экспертных оценок, которые предусмотрены паспортом специальности (14.02.2003) «Социальная медицина». Период исследования: 2008–2018 гг. Место проведения исследования: «Межобластной специализированной медико-генетический центр – центр редких (орфанных) заболеваний» Харьковского областного совета. Проанализированы генетические карты архива и собственных пациентов, нормативно-правовые акты, данные медицинской статистики.

Результатом исследования стала оптимизированная модель профилактики генетически обусловленных репродуктивных потерь, которая учитывает обследование беременных с репродуктивными потерями в анамнезе на уровни гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, генов *MTHFR* и *MTRR* на предмет поиска их полиморфизма, УЗИ, профилактику с использованием диеты и витаминотерапии, с привлечением к профилактике акушеров-гинекологов, семейных врачей и клинических генетиков.

При создании модели профилактики генетически обусловленных РО соблюдены принципы доступности, безопасности, результативности, своевременности, экономической эффективности, защиты прав и свобод (недискриминации), ориентированности на человека, нормативно-правовые основы, сотрудничества с другими медицинскими и немедицинскими организациями и учреждениями, превентивности профилактических действий, комплексности и разнообразия форм сотрудничества врачей, оказывающих помощь беременным с отягощенным репродуктивными потерями анамнезом, супружеским парам, планирующим беременность, новорожденным с пороками развития, хромосомными, генетическими болезнями и синдромами. Эффективное и бесперебойное функционирование разработанной оптимизированной модели обеспечивается с участием механизмов «обратной связи». Соблюдение предложенной модели позволит значительно снизить репродуктивные потери в ближайшие годы в Украине, при условии включения ее принципов в соответствующие национальные программы и протоколы.

Ключевые слова: генетически обусловленные репродуктивные потери, модель профилактики, медико-социальное обоснование, гарантированные медицинские услуги, полиморфизм генов фолатного цикла.

UDC 618.39: 575.174.015.3]-084 (043.3)

Medical and Social Justification of the Implementation of the Optimized Model of Prevention of Genetically Determined Reproductive Losses

Alieva T. D. K.

Abstract. Among the objects of organizational influence of the health care system on reproductive losses, miscarriages and congenital malformations (birth defects) are the most important. Diagnosis of most genetic, chromosomal diseases and malformations of the embryo and fetus is performed using biochemical, cytogenetic, molecular genetic tests and ultrasound diagnostic. Many clinical geneticists focus on birth defects and miscarriages associated with folate cycle disorders related with the greatest number of reproductive losses.

We studied levels of homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ in pregnant blood and polymorphic genes C677T *MTHFR* and A66G *MTRR* considered due to folate cycle disorders.

The purpose of the study was to analyze the organizational aspects of the existing model for the prevention of genetically determined reproductive losses and to propose measures to improve the model.

Material and methods. The methods of system approach and analysis, bibliosemantic, prospective, economic, expert assessments provided by the specialty passport (14.02.2003) "Social Medicine" were used for the research. Research period: 2008–2018. Place of research: "Interregional Specialized Medical and Genetic Center – Center for Rare (Orphan) Diseases" of Kharkiv Regional Council. Genetic maps of the archive and own patients, normative-legal acts, data of medical statistics were analyzed.

Results and discussion. The study suggested an optimized model for the prevention of genetically determined reproductive losses, which took into account examinations for homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂ levels, *MTHFR* and *MTRR* genes to find their polymorphism, ultrasound, prevention using diet and vitamin therapy, involving gynecologists, family physicians and clinical geneticists.

The principles of accessibility, safety, effectiveness, timeliness, cost-effectiveness, protection of rights and freedoms (non-discrimination), personal orientation, legal basis, cooperation with other medical and non-medical organizations and institutions, prevention character, complexity and variety of forms of physician's cooperation who provide care to pregnant with reproductive losses in anamnesis, couples planning a pregnancy, newborns with birth defects, chromosomal, genetic diseases and syndromes. The efficient and uninterrupted operation of the developed optimized system is ensured with the participation of "feedback" mechanisms. Adherence to the proposed model will provide an opportunity to significantly reduce reproductive losses in the coming years in Ukraine, provided that its principles are included in the relevant national programs and protocols.

Keywords: genetically determined reproductive losses, model of prevention, medical and social substantiation, guaranteed medical services, polymorphism of folate cycle genes.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.12.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування