

## АНАЛІЗ СЕЗОННОСТІ ВИНИКНЕННЯ ВАД НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ В РІВНЕНСЬКІЙ ОБЛАСТІ

АНАЛІЗ СЕЗОННОСТІ ВИНИКНЕННЯ ВАД НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ В РІВНЕНСЬКІЙ ОБЛАСТІ – Дане дослідження присвячене вивченню сезонних коливань частоти виникнення вад невральної трубки (ВНТ) в популяції Рівненської області. Вища частота виникнення ВНТ спостерігалася в лютому та серпні, однак ця відмінність не була статистично достовірною. Отримані результати сприяють поглибленню знань про епідеміологічні особливості ВНТ для подальшого вивчення факторів ризику та підвищення ефективності профілактичних заходів.

АНАЛІЗ СЕЗОННОСТІ ВОЗНИКНОВЕННЯ ПОРОКОВ НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ В РИВНЕНСЬКІЙ ОБЛАСТІ – Исследование посвящено изучению сезонных колебаний частоты пороков невральнoй трубки (ПНТ) в популяции Ривненской области. Частота возникновения ПНТ была выше в феврале и августе, однако это отличие не было статистически достоверным. Полученные результаты способствуют углублению знаний об эпидемиологических особенностях ПНТ для дальнейшего изучения факторов риска и повышения эффективности профилактических мероприятий.

ANALYSIS OF SEASONALITY OF NEURAL TUBE DEFECTS IN RIVNE REGION – The investigation is dedicated to research of seasonal variations of rates of neural tube defects in the population of Rivne region, Ukraine. Higher rates of NTD was noticed in February and August, but this difference was not statistically significant. The investigation promotes further research on epidemiological characteristics and risk factors of NTD for their better prevention.

**Ключові слова:** вроджені вади розвитку; вади невральної трубки; аненцефалія; ініенцефалія; краніорахішизис; спинномозкова кила; енцефалоцеле; популяційний моніторинг; сезонність; прекоцепційне здоров'я; фолієва кислота.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития; пороки невральнoй трубки; анэнцефалия; иинэнцефалия; краниорахисизис; спинномозговая грыжа; энцефалоцеле; популяционный мониторинг; сезонность; прекоцепционное здоровье; фолиевая кислота.

**Key words:** congenital malformations; neural tube defects; anencephaly; iniencephaly; craniorachischisis; spina bifida; encephalocele; population monitoring; seasonality; preconceptional health; folic acid.

**ВСТУП** Вади невральної трубки (ВНТ) відносяться до найпоширеніших вроджених вад розвитку (ВВР) у всьому світі. ВНТ є вагомою причиною перинатальної, неонатальної, малюкової та дитячої захворюваності й смертності, а також інвалідності упродовж усього життя. При цьому слід врахувати велику кількість індукованих абортів (переривань вагітності) після пренатально встановленого діагнозу. ВНТ також призводять до значних економічних і соціальних наслідків через високу вартість затрат на медичну допомогу, а також втрачений людський потенціал [1]. Тому зростає інтерес до виявлення їх причин та проведення дослідницьких і профілактичних програм.

Для України та Рівненської області зокрема, ВНТ становлять актуальну проблему, оскільки за даними досліджень на Рівненщині зареєстровані одні з найвищих в Європі частота ВНТ [2–5]. За період 2000–2014 рр. вона в Рівненській області становила 20,4 на 10 000 живонароджених [5]. Цей показник є значно вищим від середньої частоти ВНТ в країнах Європи (EUROCAT, All Full Members, 2000–2008), яка становила 9,43 на 10 000 народжень [6].

ВНТ є групою вад мультифакторіальної етіології. Визнаними факторами ризику виникнення цих вад збоку матері є дефіцит фолієвої кислоти, цукровий діабет, вживання протиепілептичних лікарських засобів, зловживання алкоголем, гіпертермія, ожиріння. До факторів ризику ВНТ належать також наявність ВНТ у родинному анамнезі та жіноча стать плода [7].

Оскільки в етіології цих вад залишається багато невідомого, неодноразово були зроблені спроби визначення додаткових факторів ризику, зокрема через поглиблене вивчення епідеміологічних особливостей. Одним із напрямків стало вивчення сезонності виникнення ВНТ. Якщо гіпотетично припустити дію якогось тератогенного чинника, то логічно буде вивчати фактори, що впливали на ембріон в період, критичний для органогенезу даної системи організму [8]. Такими критичними періодами для аненцефалії визнано 21–26 дні ембріонального віку (35–40 дні гестації), а для спинномозкової кили – 37–42 дні ембріонального віку (37–42 дні гестації) [9, 10].

Дослідження сезонності виникнення ВВР, зокрема ВНТ, вже тривалий час цікавить медичну науку. Зважаючи на стабільно високу частоту ВНТ у Рівненській області, аналіз сезонності виникнення ВНТ в популяції Рівненської області є актуальним.

Метою роботи було дослідження сезонності виникнення ВНТ у популяції Рівненської області.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** З 2000 року в Рівненській області здійснюється популяційний моніторинг вроджених вад за міжнародними стандартами. Об'єм даних, які збираються, відповідає вимогам МОЗ України, а також Міжнародної Палати Систем Моніторингу і Досліджень ВВР – ICBDSR, Європейської мережі популяційних реєстрів ВВР – EUROCAT. Застосована у процесі моніторингу методологія EUROCAT та ICBDSR, дозволяє контролювати повноту і якість даних про ВВР, відстежувати їх частоти. Невід'ємною складовою цієї системи є Обласний реєстр новонароджених дітей [5].

Дані про ВВР включають випадки серед живо- і мертвонароджених, переривань вагітності та спонтанних абортів, зібрані з множинних джерел інформації (реєстраційна карта Обласного реєстру новонароджених, реєстраційна генетична карта, протокол пренатального ультразвукового дослідження, історія пологів, історія розвитку новонародженого, історія хвороби, протокол патолого-анатомічного розтину).

Категоризація нозологічних форм ВНТ проведена згідно з критеріями, визначеними ICBDSR і EUROCAT [11, 12]. Категорія “аненцефалія” включає також краніорахішизис та ініенцефалію. В категорію “спинномозкова кила” включено менінгоцеле, менінгомієлоцеле, мієлоцеле, рахішизис. Спинномозкова кила не враховувалася, якщо поєднувалася з аненцефалією. Виключалася spina bifida occulta. Енцефалоцеле не враховувалося при поєднанні зі спинномозковою килою.

Сезонність виникнення ВНТ вивчалася за місяцем зачаття плода, який визначався датою останньої менструації у матері. У 2000 році дані про дату останньої менструації рутинно не збиралися. Тому наше дослідження проведене на основі даних за 2001–2014 рр. Вивчалися 439 випадків ВНТ, зареєстрованих протягом даного часового проміжку. Для встановлення частот зачаття дітей

із ВНТ було використано дані Обласного реєстру новонароджених про загальну кількість новонароджених в популяції за вказаний проміжок часу – 186 695 народжень. З метою вивчення сезонних коливань кількості зачаття дітей у загальній популяції було враховано дату початку останньої менструації для 186 695 вагітностей, що закінчились народженням дітей протягом 2001–2014 рр.

Сезонні тренди коливань частот ВНТ були встановлені з використанням розподілу за місяцями року. Для статистичної обробки даних використовувався розподіл за Пуассоном та дисперсійний аналіз.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З результатів численних досліджень було виявлено значущі сезонні коливання у частоті виникнення ВНТ. Так, дослідження, проведене Sandahl у Швеції, виявило, що існують два сезонні піки виникнення спинномозкової кили – у квітні та вересні; найбільше випадків аненцефалії виникає в період з лютого до квітня [8]. Дослідження Slater, проведене в Англії, вивчало час зачаття дітей із ВВР, зокрема із ВНТ [13]. Воно виявило, що зачаття дітей із ВНТ частіше відбувались у період з грудня до травня. Цікаво, що це дослідження встановило сезонність тільки для ізольованих випадків спинномозкової кили, а у випадку аненцефалії – тільки у складі множинних вад. Дослідження Jorde et al. у США не виявило сезонних коливань у виникненні спинномозкової кили і виявило для аненцефалії [14]. У Пуерто-Ріко було проведене дослідження, котре вивчало сезонність виникнення ВНТ з урахуванням сезонності зачаття усіх дітей в популяції. Відносний ризик виникнення ВНТ був вищим у літні місяці. Автори висловили припущення, що останнє може бути зумовлене особливостями харчування населення у різні пори року [13]. Maclean було проведене дослідження в Англії, яке встановило пік виникнення аненцефалії у травні – червні та спинномозкової кили – у липні [16]. Інше дослідження, проведене Obeidat на півночі Йорданії, засвідчило, що більшість зачаття дітей із ВНТ відбувається наприкінці літа та початку осені [17]. Робота Fraser et al. у Ньюфаундленді виявила сезонний пік зачаття дітей із аненцефалією в січні, а із спинномозковою килою – у серпні [18].

Слід зазначити, що у низці досліджень не виявлено сезонних коливань частоти виникнення ВНТ, як наприклад, роботи Castilla et al. [19] та Siffel et al. [20].

У процесі нашого дослідження проведено аналіз даних Обласного реєстру новонароджених за 2001–2014 рр. щодо дати початку останньої менструації у матері. Для 178 477 новонароджених дітей інформація про перший день останньої менструації у матері була відомою, для 8186 (4,4 %) така інформація була недоступною. На

рисунку 1 схематично подано розподіл кількості зачаття дітей у популяції за місяцями року. Як видно з діаграми, розподіл є рівномірним, що підтверджено статистичними методами.

За 2001–2014 рр. у Рівненській області було зареєстровано 439 випадків ВНТ, у тому числі 380 ізольованих, 53 ВНТ у складі недиференційованих комплексів множинних ВВР. Крім того, 6 випадків ВНТ спостерігались у складі синдромів відомої етіології і не включались у дослідження. Серед 439 випадків ВНТ 160 припало на аненцефалію, 230 – на спинномозкову килу, 49 – на черепномозкову килу.

Частота виникнення ВНТ обчислювалась на 10 000 новонароджених дітей, у яких дата останньої менструації у матері була в тому самому місяці, що й у матерів дітей з ВНТ. Інформація про дату останньої менструації у матері була доступною в 402 випадках серед усіх врахованих в дослідження ВНТ та в 352 випадках ізольованих ВНТ. У таблиці 1 представлені частоти зачаття усіх та ізольованих випадків ВНТ за місяцями року. Дещо вища частота виникнення як усіх, так і ізольованих ВНТ, спостерігалася у лютому та в серпні. Це збігається з результатами низки зарубіжних досліджень, що спостерігали два сезонні піки виникнення ВНТ [8, 18]. Однак у нашому дослідженні статистично достовірною ця відмінність частоти виникнення ВНТ не була. Графічно коливання частоти виникнення всіх та ізольованих ВНТ представлено рисунках 2 і 3.

Для того, щоб порівняти розподіл даних по місяцях, використовувався аналіз розподілу за Пуассоном. Згідно з отриманими нами результатами, статистично достовірних відмінностей при впливі фактора місяця зачаття знайдено не було як для всіх ВНТ, так і для ізольованих ВНТ (P-Value) – більше 0,05.

Ми також порівнювали середнє значення за три місяці (сезон) із середнім значенням за протилежний сезон



Рис. 1. Розподіл зачаття усіх дітей у популяції за місяцями року (2001–2014 рр.).

Таблиця 1. Розподіл кількості випадків і частоти ВНТ (на 10 000 народжень) за місяцями року, 2001–2014 рр.

Місяці	Всі ВНТ		Ізольовані ВНТ	
	кількість	частота	кількість	частота
Січень	38	23,94	35	22,05
Лютий	40	27,66	37	25,58
Березень	32	21,88	26	17,78
Квітень	30	19,19	27	17,27
Травень	30	20,46	27	18,41
Червень	34	23,94	31	21,83
Липень	26	18,30	22	15,48
Серпень	43	27,68	38	24,46
Вересень	34	21,10	29	18,00
Жовтень	24	13,59	19	10,76
Листопад	38	22,67	33	19,69
Грудень	33	18,71	28	15,88



Рис. 2. Частота зачаття плодів із в NT (всі випадки: ізольовані та неізольовані) за місяцями року порівняно з розподілом зачаття усіх дітей у популяції (2001–2014 рр.).



Рис. 3. Частота зачаття плодів із ізольованими в NT за місяцями року порівняно з розподілом зачаття усіх дітей у популяції (2001–2014 рр.).

(протилежні три місяці). Припускалося, що може існувати різниця між протилежними сезонами. Використовувалася статистичний критерій t-Стюдента із поправкою Бонферроні ( $p < 0,01$ ). Втім, статистично достовірних відмінностей ( $p < 0,05$ ) при цьому аналізі знайдено не було.

**ВИСНОВКИ** За результатами дослідження було виявлено два сезонні піки виникнення в NT, проте статистичної достовірності відмінностей їх частот упродовж року виявлено не було. Тому необхідно звернути увагу на інші фактори, котрі можна дослідити (демографічні, біологічні тощо) і які можуть мати зв'язок з високою частотою в NT у Рівненській області. Ґрунтовні дослідження епідеміології в NT сприятимуть виявленню факторів ризику та ефективній їх профілактиці.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly / A. Arth, V. Kancherla, H. Pachón [et al.] // 2016. – Vol. 106(7). – P. 520–529. doi: 10.1002/bdra.23529.
- Wertelecki W. Malformations in a Chernobyl-impacted region / W. Wertelecki // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125(4). – P. e836–843.
- Blastopathies and microcephaly in a Chernobyl impacted region of Ukraine / W. Wertelecki, L. Yevtushok, N. Zymak-Zakutnia [et al.] // Congenit Anom (Kyoto). – 2014. – Vol. 54(3). – P. 125–149.
- Elevated Congenital Anomaly Rates and Incorporated Cesium-137 in the Polissia Region of Ukraine / W. Wertelecki, A. Koberlein, B. Ievtushok [et al.] // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2016. – doi: 10.1002/bdra.23476.
- Вроджені вади розвитку, Полісся, Чорнобиль / В. Є. Вертецький, Б. А. Євтушок, Н. О. Зимак-Закутня [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2016. – Т. VI, № 2(20). – С. 5–14.
- Special Report: Prevalence of Neural Tube Defects in younger mothers in Europe 2000- 2008: Analysis of the EUROCAT database. - 2010. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-Younger-Mothers.pdf>
- Standards for maternal and neonatal care. – World Health Organization. – 2007. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/neural\\_tube\\_defects.pdf?ua=1](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/neural_tube_defects.pdf?ua=1)
- Sandahl B. Seasonal incidence of some congenital malformations in the central nervous system in Sweden / B. Sandahl // Acta Paediatr. Scand. – 1977. Vol. 66(1). – P. 65–72.
- Czeizel A. E. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies / A. E. Czeizel // Congenit. Anom (Kyoto). – 2008. – Vol. 48(3). – P. 103–109. doi: 10.1111/j.1741-4520.2008.00189.x.
- Use of specified critical periods of different congenital abnormalities instead of the first trimester concept / A. E. Czeizel, E. H. Puhó, N. Acs, F. Bánhidly // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2008. Vol. 82(3). – P. 139–146. doi: 10.1002/bdra.20431.
- Annual Report 2012 of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. – <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2012.pdf>
- EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. – 2005. <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>
- Slater B. C. S. Seasonal Variation in Congenital Abnormalities. Preliminary Report of a Survey Conducted by the Research Committee of Council of the College of General Practitioners / B. C. S. Slater, G. I. Watson // Br. J. Prev. Soc. Med. – 1964. – Vol. 18(1). – P. 1–7.
- Jorde L. B. Epidemiology of neural tube defects in Utah / L. B. Jorde, R. M. Fineman, R. A. Martin // Am. J. Epidemiol. – 1984. – Vol. 119(4). – P. 487–495.
- De la Vega A. Seasonal variations in the incidence of some congenital anomalies in Puerto Rico based on the timing of conception / A. De la Vega, R. López-Cepero // P R Health Sci. J. – 2009. – Vol. 28(2). – P. 121–125.
- Maclean M. H. Seasonal variation in the frequency of anencephalus and spina bifida births in the United Kingdom / M. H. Maclean, A. // J. MacLeod. Epidemiol Community Health. – 1984. – Vol. 38(2). – P. 99–102.
- Obeidat A. Z. Neural tube defects in the north of Jordan: is there a seasonal variation? / A. Z. Obeidat, Z. Amarin // J. Child Neurol. – 2010. – Vol. 25(7). – P. 864–866. doi: 10.1177/0883073809347596. Epub 2009 Sep 24.
- Fraser F. C. Seasonal variation of neural tube defects in Newfoundland and elsewhere / F. C. Fraser, M. Frecker, P. Allderice // Teratology. – 1986. – Vol. 33(3). – P. 299–303.
- Monthly and seasonal variations in the frequency of congenital anomalies / E. E. Castilla, I. M. Orioli, R. Lugarinho [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 1990. – Vol. 19(2). – P. 399–404.
- Siffel C. Analysis of seasonal variation of birth defects in Atlanta / C. Siffel, C. J. Alverson, A. Correa // Birth Defects Res. – A Clin. Mol. Teratol. – 2005. – Vol. 73(10). – P. 655–662

Отримано 06.07.16