

Вроджені вади розвитку в регіоні, що постраждав внаслідок Чорнобильської катастрофи

Проф. Володимир Вертелецький

*Кафедра медичної генетики та педіатрії
Університет Південної Алабами (Мобіл, Алабама, США)*

ТЕЗИ

Мета: Одна з популяцій, що найбільше піддалась впливу хронічного опромінення низькими дозами радіації внаслідок Чорнобильської аварії, проживає на Поліссі – північній частині Рівненської області. Ми наводимо дані про поширеність деяких вроджених вад (ВВР) у цій популяції та досліджуємо можливі етіологічні фактори та регіональні контрасти.

Матеріали і методи: Статистично проаналізовано вроджені вади розвитку згідно міжнародних стандартів у Рівненській області за 2000-2006 рр. За цей період в області було зареєстровано 96438 живонароджених. Було також досліджено контрасти частот на Поліссі порівняно з іншою частиною Рівненської області.

Результати: Загальна частота вад невральної трубки у Рівненській області є однією з найвищих у Європі (22,2 на 10 000 живонароджених). Частоти зрощених близнюків та тератом також є підвищеними. Виявлено ще вищу загальну частоту вад невральної трубки на Поліссі (27,0 порівняно із 18,3; OR 1.46; 95% CI 1,13-1,93). Також, ймовірно, вищими є частоти мікроцефалії та мікрофтальмії.

Висновки: Приклади проаналізованих вад свідчать про можливе раннє порушення бластогенезу, що проявляється змінами вісі тіла, появою близнюків, дуплікаціями, порушеннями процесу латералізації та формування середньої лінії. Результати є переконливими та обґрунтовують необхідність продовження та поширення цього дослідження у регіонах України, що піддаються хронічній дії низьких доз радіації.

Контактна інформація:

Wladimir Wertelecki, M.D.
Professor of Medical Genetics and Pediatrics
University of South Alabama
Technology Research Park IV, Suite 220
307 University Blvd., N.
Mobile, AL 36688
Phone: 251-460-7711
Fax: 251-461-1591
Email: genfir3@gmail.com

Скорочення:

АВСС – Комісія з проблем жертв атомних бомбардувань
CI – довірчі інтервали
EUROCAT – Європейська організація систем моніторингу вроджених вад
FAS – Фетальний алкогольний синдром (ФАС)
H—Хіросіма
IAEA – Міжнародне агентство з атомної енергетики (МАГАТЕ)
K—Куре
MZ – монозиготні
N—Нагасакі
OR – Співвідношення шансів
ВВР – вроджені вади розвитку
ВНТ – вади невральної трубки

Ключові слова:

Алкоголь, аненцефалія, близнюки, вада, вади невральної трубки, зрощені близнюки, іонізація, мікроцефалія, мікрофтальмія, монозиготний, омфалоцеле, радіація, стать, spina bifida, тератома, Україна, фетальний алкогольний синдром, фолат, харчування, Чорнобиль.

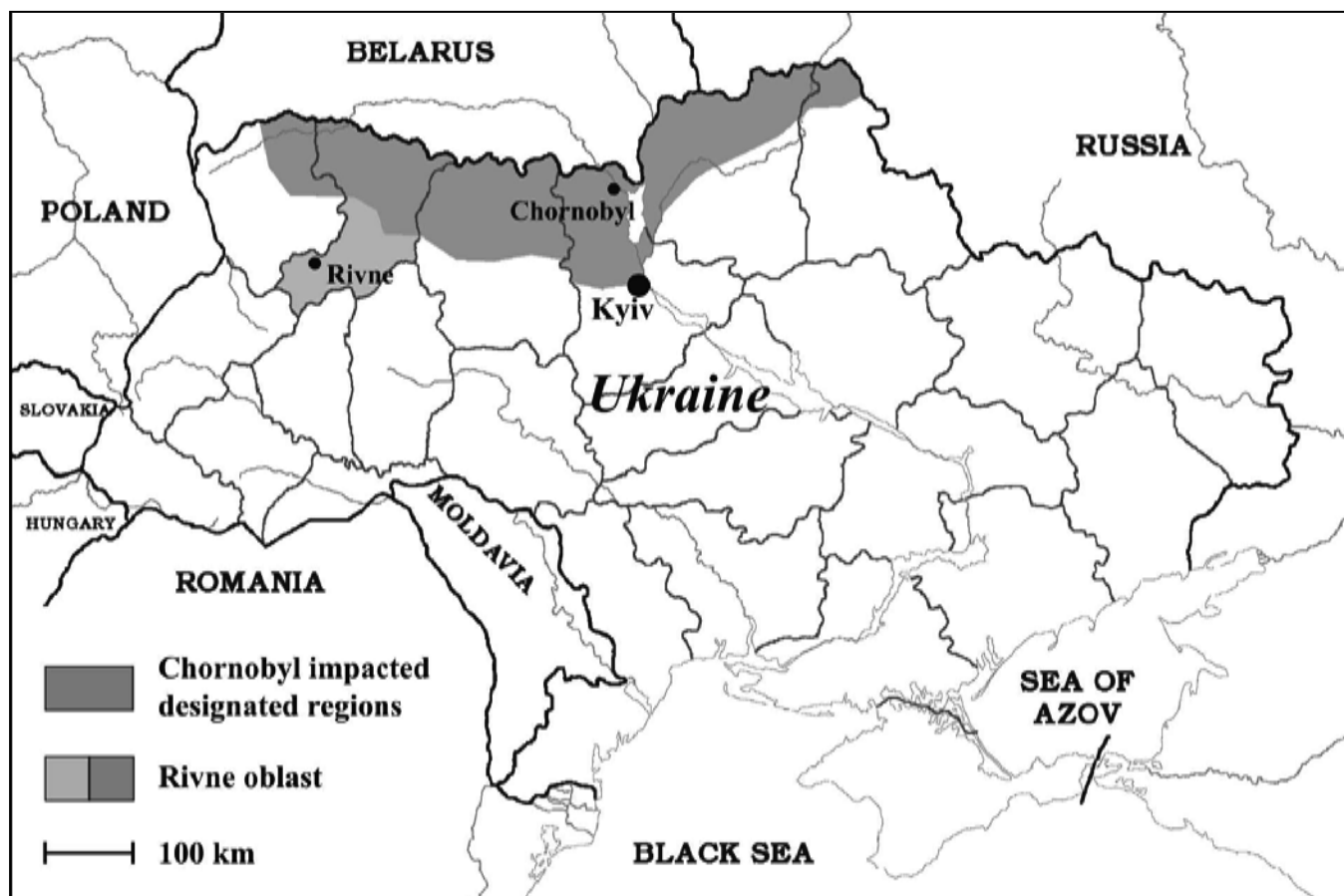


Рисунок 1. Карта України та її областей
(Світло-сірим кольором виділені водні шляхи та берегові лінії)

ВСТУП

У 1999 році у Рівненській та сусідніх областях¹ було започатковано систему популяційного моніторингу вроджених вад розвитку (ВВР). Рівненська область знаходиться на відстані 250 км на захід від Чорнобильської атомної електростанції. Північна частина області має назву Полісся. Вибух та пожежа на Чорнобильській АЕС, яка сталась 26 квітня 1986 року, спричинила забруднення іонізуючою радіацією північно-західних регіонів України. Всі поліські райони Рівненської області були офіційно визнані забрудненими (рис. 1). Слід зазначити, що забруднені радіонуклідами поліські ґрунти мають один з найвищих відомих в Україні² показників передачі Cs137 з ґрунту до харчового ланцюга. Нещодавні радіаційні дослідження підтверджують, що споживання продуктів харчування, забруднених Cs137, зокрема молока та молочних продуктів, є головним джерелом накопичення радіонуклідів³. Культура населення Полісся («поліщуків») має риси, характерні й для інших ізольованих популяцій. Більшість поліщуків проживають

у невеликих селах. Основними продуктами харчування населення цього регіону є власні - вирощені овочі, продукти тваринництва, зокрема, домашнє молоко, а також дикоростучі ягоди, гриби, продукти мисливства з навколишніх лісів та рибальства з місцевих водойм. Територія Полісся також поширюється на сусідні області України та Біларусі.

Зростаюче занепокоєння громадськості щодо хронічного впливу низьких доз радіації внаслідок Чорнобильської катастрофи на результати вагітностей та нестача популяційних даних про ВВР, зібраних відповідно до міжнародних стандартів, спонукали до проведення даного дослідження. Через два роки після запровадження моніторингу ВВР у двох північно-західних областях України (Рівненській та Волинській) було помічено високу⁴ частоту вад невральної трубки (ВНТ, що включають аненцефалію, ініенцефалію, рахішизис, спинномозкову килу та енцефалоцеле). Крім того, у Рівненській області, на відміну від сусідніх областей (Волинської та Хмельницької), були виявлені повторні випадки народжень зрощених близнюків.

Метою цього дослідження було визначити популяційні частоти деяких вад за 7 років стандартизованого процесу збору даних та їх контрасти у Поліських та не-Поліських регіонах Рівненської області. Для порівняльного аналізу було вибрано такі ВВР: ВНТ; вади, асоційовані з близнюками, включаючи зрощені двійні; тератоми; мікроцефалію та мікрофтальмію, тобто вади, що можуть бути спричинені впливом іонізуючої радіації у пренатальному періоді. Останні дві аномалії можуть виникати також внаслідок пренатального впливу алкоголю⁵.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Цей звіт стосується Рівненської області, якщо не вказано інше. Слід зазначити, що Костопільський район області є перехідною зоною (грунти мають характеристики Полісся, але мешканці не відносяться до «поліщуків») і включений до категорії «не-Полісся». Показники популяційних частот ВВР в країнах Європи наведені згідно даних Європейської організації систем моніторингу вроджених вад (ЄВРОКАТ) за 2000-2006 рр. (випадки вроджених вад розвитку хромосомної етіології були виключені)⁶.

За 2000-2006 рр. у Рівненській області було 96 438 новонароджених дітей. Дані про ВВР за вказаний період включали випадки серед живо- і мертвонароджених, переривань вагітності, спонтанних абортів. Максимальний вік на час встановлення діагнозу – 1 місяць. Використані для уточнення та класифікації вад методи відповідають стандартам ЄВРОКАТ⁶. Новонароджені з вадами враховувались лише один раз у відповідній категорії у порядку пріоритетності, відображеному у наведених даних. Новонароджені з вадами відомого етіо-патогенезу включені у Таблицю 1 проте виключені з розрахунків частот, наведених у Таблиці 2. Мікроцефалія визначалася при обводі голови, принаймні на три стандартні відхилення нижчому за норму відповідно до гестаційного віку та статі дитини, згідно стандартних кривих обводу голови. Мікрофтальм та анофтальм об'єднані в одну категорію, оскільки їх верифікація вимагала б проведення патогістологічних досліджень. Статистичне порівняння частот окремих вад проведе-

но для Поліського та не-Поліського регіонів на підставі хі-квадрату або тесту вибірки за Фішером відповідно. Також були розраховані співвідношення шансів (OR) та відповідні довірчі інтервали (CI) 95%.

РЕЗУЛЬТАТИ

У Таблиці 1 наведено загальну кількість випадків обраних вад, а також їх розподіл за статтю, регіонами та сумарно за період 2000-2006 рр. У Таблиці 2 наведені частоти ВВР з розрахунку на 10000 живонароджених після виключення випадків хромосомних аномалій, моногенних синдромів та фетального алкогольного синдрому.

Загальна частота ВНТ у Рівненській області становить 22,2. Цей показник є майже ідентичним до частоти 21,0 у двох північно-західних областях України (Рівненській та Волинській) за 2000 – 2002 рр⁴. Загальна частота ВНТ на Поліссі є значно вищою, ніж у не-поліських районах (27,0 та 18,3 відповідно). Цей показник є вищим, ніж показники за аналогічний період у Європейських системах моніторингу, що мають принаймні 50 задокументованих випадків ВНТ. Середня частота ВНТ у країнах Європи становила 9,43, а найвищий показник (15,34) був зареєстрований в Уельсі. Питома вага ізольованих ВНТ у Поліссі та не-Поліссі є однаковою (86%). Це стосується і підкатегорій ВНТ. Раннє виявлення ВНТ (до 28 тижня гестації) є менш частим на Поліссі (69%) порівняно із 77% у не-Поліссі (дані не показані). Загальне співвідношення ВНТ між статями (чол.:жін.) складає 0,84 (Табл. 2). Серед випадків з відомою статтю п'ять із шести пар зрощених близнюків та три з чотирьох випадків тератом були жіночої статі (Табл.1 та Додаток).

Поєднання ВНТ з омфалоцеле було виявлено в дев'яти із 217 (4,1%) випадках ВНТ, порівняно із загальною частотою омфалоцеле 0,04% (всі випадки), або 0,015% (ізольовані випадки). Спостерігалось сім випадків асоціації ВНТ-омфалоцеле. Серед випадків з відомою статтю чотири з шести були жіночої статі з Полісся, а один із двох - чоловічої з не-Полісся (Додаток). За даними ЄВРОКАТ, за цей самий період у Європі частота омфалоцеле (на основі принаймні 25 випадків) є подібною (0,02%).

Таблиця 1. Особи* з деякими вибраними аномаліями в Поліському і не- Поліському регіонах Рівненської області, Україна (2000-2006)

Категорія	Полісся			Неполісся			Рівненська область		
	Разом	Чол	Жін	Разом	Чол	Жін	Разом	Чол	Жін
Усі живонароджені (2000-2006)	43392	22346	21028	53046	27391	25624	96438	49737	46652
ВАДИ НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ**	118	42	56	99	34	34	217	76	90
Краніо-цервіко-торакальні	55	20	25	43	13	15	98	33	40
Ізольовані	45	18	19	38	13	12	83	31	31
Аненцефалія (1)	23 a	9 #	10	25 m	8 #,#	8	48	17	18
Краніорахішизис (2)	14 b	4	8#	10	2	4	24	6	12
Висока spina bifida (3)	8	5	1	3	3	0	11	8	1
Не ізольовані	10 c	2	6 ##	5 n	0	3	15	2	9
Люмбо-сакральна spina bifida (4)	43	19	18	39	17	16	82	36	34
Ізольована нижня spina bifida	39	17	17	34 o,#	14	15 #	73	31	32
Не ізольована	3 d	2	0	5 p	3	1	8	5	1
Синдроми (5)	1 e	0	1	0	0	0	1	0	1
Spina bifida ізольована невизначена	11	2	8	4	0	1	15	2	9
Енцефалоцеле	9	1	5	13	4	2	22	5	7
Ізольоване	7	0	5	9	2	2	16	2	7
Не ізольоване	2 f	1	0	2 q	1	0	4	2	0
Синдроми (5)	0	0	0	2 r	1	0	2	1	0
ОМФАЛОЦЕЛЕ (ОМ) (6)	9	6	1	15	5	3	24	11	4
Ізольоване	4	4	0	10	4	2	14	8	2
Не ізольоване	3 g	0	1	4 s,#	0	1	7	0	2
Синдроми (5)	2 h	2	0	1 t	1	0	3	3	0
ЗРОЩЕНІ БЛИЗНЮКИ	2 i	0	1	3 u	0	3	5	0	4
ТЕРАТОМА (7)	5	1	1	2	0	2	7	1	3
МІКРОЦЕФАЛІЯ	21	9	12	14	7	7	35	16	19
Ізольована	8	2	6	6	3	3	14	5	9
Не ізольована	8 j	3	5	1 v	0	1	9	3	6
Синдроми (5)	5 k	4	1	7 w	4	3	12	8	4
МІКРОФТАЛЬМІЯ (8)	8	2	6	2	2	0	10	4	6
Ізольована	2	0	2	1	1	0	3	1	2
Не ізольована	6 l	2	4	1 x	1	0	7	3	4
РАЗОМ	163	60	77	135	48	49	298	108	126
Ізольовані	123	44	59	107	37	40	230	81	99
Не ізольовані	32	10	16	18	5	6	50	15	22
Синдроми (5)	8	6	2	10	6	3	18	12	5

Примітки:

(*) Окремі особи (одинаки, близнюки, зрощені близнюки) чоловічої, жіночої, невизначеної або невідомої статі, включені до категорій «Разом»;

(**) особи з ВНТ пораховані першими, за ними йдуть ОМ, СТW, ТЕР, МІС і МОРНТН (інші аномалії описані в додатку(випадки а – х)); знаки #, ##, які стоять за числом, означають, що в це число включені двійні (TW) або зрощені двійні (СТW); (1) включені акранія і екзенцефалія; (2) включена ініенцефалія; (3) включені рахішизис, цервікальний і торакальний спінальні шизиси; (4) включені шизиси нижче 1го грудного хребця; (5) причини виникнення внаслідок мутацій, хромосомних аномалій та впливу алкоголю; (6) Виключено гастрошизис; (7) всі випадки були крижово-куприковими тератомами; (8) включає анофтальмію та мікрофтальмію.

Таблиця 2. Особи з мальформаціями та частоти на 10000 живонароджених за виключенням випадків можливих мутацій, хромосомних аномалій чи пренатального впливу алкоголю

	Полісся			Неполісся			Рівненська область			Полісся : Не Полісся		
	Разом	Частота	Ч:Ж	Разом	Частота	Ч:Ж	Разом	Частота	Ч:Ж	P	OR	CI
Усі новонароджені (2000-2006)	43392	N/A	1.06	53046	N/A	1.07	96438	N/A	1.07	N/A	N/A	N/A
ВАДИ НЕВРАЛЬ-НОЇ ТРУБКИ	117	27.0	0.76	97	18.3	0.97	214	22.2	0.84	0.003	1.48	1.12-1.95
Ізольовані	102	23.5	0.76	85	16.0	0.97	187	19.4	0.84	0.006	1.47	1.09-1.96
ОМФАЛОЦЕЛЕ	7	1.6	N/A	14	2.6	N/A	21	2.2	N/A	0.28	0.61	0.21-1.62
ЗРОЩЕНІ БЛИЗ-НЮКИ	2	N/A	N/A	3	N/A	N/A	5	N/A	N/A	0.59	0.82	0.07-7.12
ТЕРАТОМА	5	1.2	N/A	2	0.4	N/A	7	0.7	N/A	0.15	.036	0.50-32.1
МІКРОЦЕФАЛІЯ	16	3.7	0.45	7	1.3	0.75	23	2.4	0.53	0.02	2.8	1.15-6.79
МІКРОФТАЛЬМІЯ	8	1.8	N/A	2	0.4	N/A	10	1.0	N/A	0.03	4.89	1.04-23.03
РАЗОМ	155	35.7	0.72	125	23.6	0.91	280	29.0	0.79	0.0003	1.52	1.20-1.91
Ізольовані	123	28.3	0.75	107	20.2	0.93	230	23.8	0.82	0.006	1.41	1.08-1.82
Не ізольовані	32	7.4	0.63	18	3.4	0.83	50	5.2	0.68	0.005	2.17	1.22-3.87

Скорочення: Ч:Ж – чоловіча та жіноча стать; P – точна ймовірність за Фішером; OR – точне співвідношення шансів за Фішером; CI – точні довірчі інтервали за Фішером; N/A – не застосовано (мала кількість спостережень)

Щодо двієнь, шість із 217 випадків ВНТ були близнюками. Крім того, був один випадок із двійні краніо-торакопагів з великою попереково-крижовою spina bifida та омфалоцеле, в той час як у його близнюка вад не було (Табл.1 та Додаток). Також було зареєстровано п'ять інших зрощених двієнь (торакопаги, де один з двійні мав двокамерне серце; дві пари торако-омфалопагів та по одному випадку краніо-торакопагів та омфалопагів). Частота зрощених двієнь у Рівненській області склала 0,62 порівняно із 0,18 у Європі та 0,12 в районі міста Атланта (США), відповідно. Частоти зрощених двієнь у Поліських та не-Поліських районах є подібними, проте їх кількість є занадто малою.

Упродовж досліджуваного періоду в області було зареєстровано 757 пар не зрощених двієнь відомої статі. Як показано у Таблиці 3, у 34 випадках один з двійні мав вади, а інший – ні, причому у

25 випадках вони були одностатевими. Було виявлено шість двієнь з ВНТ, у п'яти з яких друга дитина була тієї ж статі і жодна не мала вад.

Діагностовано сім випадків крижово-куприкових тератом із загальною частотою у Рівненській області 0,73 на 10 000. Водночас, дані літератури свідчать про коливання в межах 0,25-0,50⁸.

Як показано у Таблиці 2, частота мікроцефалії та мікрофтальму невідомої етіології становила 2,4 та 1,0 відповідно і була значно вищою у Поліссі, ніж у не-Поліссі (3,7 порівняно з 1,3; OR 2,8; 95% CI 1,15-6,79 та 1,8 порівняно з 0,4; OR 4,89; 95% CI 1,04-23,03). Поєднана частота мікроцефалії та мікрофтальму (до яких може призводити вплив іонізуючої радіації) також є значно вищою на Поліссі порівняно з не-Поліськими районами (5,5 та 1,7 відповідно, OR 3,3; 95% CI 1,52-7,02)⁵.

Таблиця 3. Аномалії серед 1514 дітей-близнюків відомої статі та незрощених двієнь.

	Полісся	Не-Полісся	Рівненська область
Однакова стать	260 (12)*	282 (13)	542 (25)
чоловіча-жіноча	141 (9a)	133 (9c)	274 (18)
жіноча-жіноча	119 (3b)	149 (4d)	268 (7)
Різна стать	92 (5e)	123 (4f)	215 (9)
Усього пар	352 (17)	405 (17)	757 (34)

*Кількість осіб з вадами (виключені особи з гіпоспадією 1^{го} ступеня); в усіх парах, де були вади, інший близнюк вад не мав. (a): аненцефалія; аномалії слухового каналу типу мікротії-атрезії; атрезія стравоходу-тетрада Фалло; три випа-

дки дефекту міжшлуночкової перетинки (VSD); неуточнена вада серця; синдром Дауна, гіпоспадія голівчаста. (b): краніорахішизис; вада серця; полікістоз нирки. (c): два випадки аненцефалії; VSD; гіпоспадія голівчаста (3 випадки); атрезія тонкого кишечника; гіпоспадія стовбурова і калиткова; редукційні аномалії правої верхньої кінцівки. (d); синдром Денді-Уокера; єдиний шлуночок серця; VSD; низька spina bifida. (e) вроджена гідроцефалія, чоловіча стать; VSD, чоловіча стать; дефект передньої черевної стінки, жіноча стать; важки лівобічний уретеро-гідронефроз, чоловіча стать; синдром амніотичних перетяжок, чоловіча стать. (f): вада серця, чоловіча стать; низька spina bifida, жіноча стать; синдром Дауна, чоловіча стать; результат запліднення in-vitro, відсутність плеча-передпліччя-стегна-кистозна гідрома, жіноча стать.

ОБГОВОРЕННЯ

До факторів ризику у Рівненській області, що мають відношення до виникнення вад, серед інших також відносять низькі дози іонізуючої радіації, вплив алкоголю у пренатальному періоді та, враховуючи високу частоту ВНТ, ймовірно, нестача фолатів. Ці фактори можуть призводити до порушень ембріонального розвитку до третього тижня після зачаття.

Звіт Комітету з досліджень біологічного впливу іонізуючої радіації, зосереджений на вивченні дії низьких доз радіації на здоров'я, підсумовує загально поширену думку⁹. У звіті зазначено, що «...припущення щодо генетичного ризику для людини базується в основному на експериментальних даних, отриманих на піддослідних тваринах». В іншому звіті Міжнародного агентства з атомної енергії (ІАЕА), яка координує політику Організації Об'єднаних Націй та Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я щодо впливу Чорнобильської катастрофи, зазначається, що «... оскільки на жителів забруднених територій [тобто в Україні] впливають досить низькі дози, то немає свідчень або вірогідності [виявлення впливу] ...на кількість мертвороджень, негативних результатів вагітностей ...або на здоров'я дітей загалом»¹⁰. Проголошення цієї позиції, можливо, призвело до звуження ініціатив щодо досліджень ВВР та їх частот у регіонах, забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи. Це також може відображати ступінь довіри до інтерпретації зібраних в Японії даних в процесі досліджень, які підтримувала Комісія з проблем жертв атомних бомбардувань (АВСС). Інші звіти, що також базуються на даних АВСС, описують зв'язок між впливом низьких доз радіації та мікроцефалії. Причому деякі з них наголошували на необхідності проведення подібних досліджень у регіонах, забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи¹¹. Ці рекомендації не були включені у перелік, наданий ІАЕА. Все ж кілька досліджень, що стосувались Чорнобильсь-

кої катастрофи, вказують на її вплив на здоров'я та геном людини^{12, 13}. Беручи до уваги ВВР у людини, ми вважаємо, що звіти АВСС становлять певний інтерес¹⁴. У першому з них викладено деталі щодо популяції та методів дослідження. Другий звіт зосереджується на переліку вад, виявлених у дітей від неспоріднених шлюбів, в яких жоден з батьків не був під впливом суттєвих доз радіації. Метою дослідження було надати нормативні дані щодо ВВР в Японії порівняно з іншими країнами. Загальний висновок зводився до того, що «біологічний вплив на ВВР є дуже подібним для всіх популяцій...». Проте, у звіті також зазначалось, що «частота новонароджених із ВВР була значно вищою ($P > 0.5$) у Хіросімі (Н) та Нагасакі (N), ніж у Куре (К) – контрольній місцевості. Варто зазначити, що перелік вад у Н-Н був подібним до Рівненської області. Зокрема, серед 26012 дітей з Н, 30240 з N та 7544 дітей з К було виявлено: зрощені двійні (Н-Н – одна; К – жодної); транспозиція органів (Н-Н – дві; К – жодної); тератоми (Н-Н – три; К – жодної); ВНТ (Н-Н – 46; К – п'ять); омфалоцеле (Н-Н – п'ять, К – одна); мікроцефалії (Н-Н - три; К – жодної); анофтальмія (Н-Н – 15; К – жодної); атрезії ануса (Н-Н – 13; К – жодної). Порівнювати впливи низьких доз радіації та дозиметрію в Японії та в Україні складно, оскільки в Японії вплив був короткотривалим, а в Україні він є хронічним¹⁵.

Дослідження вагітних жінок та новонароджених, що проживають у найбільш забруднених радіацією регіонах внаслідок аварії на ЧАЕС, проведені в Белорусі, вказували на підвищення частоти дицентричних та кільцевих хромосом. Також спостерігалось підвищення частоти множинних вроджених вад та вад кінцівок¹⁶. Комплексне дослідження майже пів-мільйона шведських дітей, народжених у 1983-1988 рр., продемонструвало, що у дітей, підданих впливу радіації внаслідок Чорнобильської катастрофи внутрішньоутробно протягом 8-25 тижнів гестації, спостерігались гірші результати у навчанні, ніж у дітей з інших когорт.

Найбільше ураження спостерігалось у вісьмох муніципалітетах з найвищим рівнем забруднення. Ці висновки співзвучні з поглядом, що вищі рівні мікроцефалії в Поліссі також можуть бути спричинені хронічним впливом іонізуючої радіації.

Викликають інтерес два дослідження, проведені у місцевостях, розташованих поблизу атомних станцій: одне у Ханфорді (США), а інше – у Селлафілді (Великобританія). Перше дослідження виявило суттєвий зв'язок із ВНТ, однак, автори його виключили, насамперед тому, що це суперечило висновкам АВСС, про які йшлося раніше. Друге дослідження продемонструвало суттєво підвищений ризик мертвонароджень із ВВР, зокрема, ВНТ, найчастішою з яких була виявлена аненцефалія¹⁸. Беручи до уваги ці та інші подібні дослідження, питання зв'язку ВНТ та низьких доз радіації залишається актуальним¹⁹⁻²¹. Більше того, паралельні високі частоти ВНТ, мікроцефалій та мікрофтальмії на Поліссі – регіоні, що піддався суттєвому впливу низьких доз радіації, є достатньо вагомим свідченням щодо необхідності подальшого дослідження.

Стосовно тератогенного впливу алкоголю, не викликає сумнівів те, що його вплив у пренатальному періоді призводить до формування «розладів фетального алкогольного спектру», що включають мікроцефалію та мікрофтальмію. Відносно висока питома вага мікроцефалій при розладах фетально-алкогольного спектру, що відзначається у Рівненській області, підкреслює важливість проспективних досліджень мікроцефалії у зв'язку із тератогенним впливом алкоголю. Більше того, високі частоти ВНТ у Рівненській області також наводять на думку про поширеність дефіциту фолатів – фактора, що також може негативно впливати на стабільність та відновлення ДНК подібно до впливу низьких доз радіації²². До якої міри синергічний вплив низьких доз радіації, вживання алкоголю та нестачі фолатів виражений у Рівненській області у вигляді ВНТ, мікроцефалій-мікрофтальмії, та, можливо, зрощених двієнь та тератом, залишається невідомим. Однак, обставини, що склалися у Рівненській області, є унікальними та сприяють подальшим дослідженням цих факторів ризику.

Щодо нестачі мікронутрієнтів, вочевидь, жодне популяційне дослідження в Україні не було присвячено фолатам. З іншого боку, всесвітній досвід показує, що у багатьох місцевостях з високими рівнями ВНТ вживання фолієвої кислоти суттєво знижує частоту цих вад²³. Враховуючи вищевказане, незалежно від проведення дослі-

джень мікронутрієнтів можна припустити, що програми щодо збільшення споживання фолієвої кислоти у Рівненській області допоможуть знизити частоту ВНТ, а тому повинні бути запроваджені негайно. Дослідження харчування населення Рівненської області надасть унікальну можливість оцінити, якою мірою споживання фолієвої кислоти вплине на рівні ВНТ та інших вад розвитку.

Дослідження зв'язку ВНТ з іншими вадами, що не відносяться до ВНТ, та формуванням близнюків у Рівненській області становить інтерес, оскільки ці асоціації можуть мати спільні механізми²⁴⁻²⁷.

Можливо першим, хто звернув увагу на зв'язок ВНТ та омфалоцеле, був Т. МакКеон (Т. McKeown), який у 1953 році стверджував: «...частота поєднання аненцефалії з омфалоцеле є вражаючою (20%)...»²⁵. Він також помітив зв'язок з іншими вадами середньої лінії та зауважив: «...частоти діафрагмальних кил, ектопії сечового міхура та великих вад геніталій також виглядають надто високими...». Від 3 до 22% випадків²⁶ ВНТ у Європі поєднувались з омфалоцеле. За даними великого міжнародного дослідження, було виявлено поєднання ВНТ з одностатевими близнюками, особливо жіночої статі²⁷.

Класифікаційні поняття впливають на категоризацію вад та формування уніфікованої гіпотези. Наприклад, дехто вважає гемігіпертрофію мінімальним проявом утворення близнюків, в той час як у Рівненській області поєднання ВНТ та омфалоцеле може розглядатися як порушення формування осі тіла²⁸. Стосовно останнього ми могли б додати у цей звіт шість додаткових спостережень летальних торако-абдоменозисів, серед яких у чотирьох із шести також була ектопія серця. (сьомий рядок, позначений літерою «п» у Табл. 1)

Відомо, що час виникнення монозиготних близнюків (MZ) приблизно збігається з часом ін активації X-хромосоми більше, ніж однієї за раз, коли експресія групи материнських генів індукує формування цефало-каудального градієнту та плану формування тіла. Виникнення зрощених двієнь та крижово-куприкових тератом, як було виявлено у Рівненській області, може розглядатися як форма ембріональних дуплікацій^{29,30}. Раннє виникнення ВВР у монозиготних близнюків та зрощених двієнь є більш поширеним та має тенденцію виявлятися тільки в однієї дитини з двійні³¹. У Рівненській області рівень конкордантності вад у другій дитини в одностатевих двійнях приблизно дорівнює нулю. Дослідження зрощених двієнь також

показало, що вади частіше спостерігаються у правого з двійні, водночас у лівого плода вад не було³². Гіпотетично, низька конкордантність вад серед двієнь може відображати пошкодження «вузлового потоку» екстрацелюлярної рідини, що містить морфогени та вважається однією з перших ембріональних подій у порушенні правої-лівої симетрії. Також цікавими є спостереження лівобічної ізомерії у поєднанні з материнським діабетом I типу, що був також виявлений у піддослідних мишей з інсулін-залежним цукровим діабетом³⁵. Дослідження монозиготних дискордантних двієнь із синдромом Відемана-Беквіта переважно жіночої статі, викликає припущення, що механізм, подібний до інактивації X-хромосоми, може призвести до геномного імпринтингу, що спричиняє виникнення комплексу вад³⁶. Підбиваючи підсумки, рекомендуємо проведення подальших досліджень у Рівненській області щодо раннього виникнення вад, асоційованих з утворенням двієнь, переважно жіночої статі.

ВИСНОВОК

Частота ВНТ у Рівненській області є постійно підвищеною, як і частота зрощених двієнь та тератом. Частота ВНТ на Поліссі є вищою, ніж у не-Поліссі. Це також стосується і частоти мікроцефалії та мікрофтальмії. Досліджувані вади зумовлені раннім порушенням бластогенезу, що проявляється у пошкодженні формування вісі тіла, утворенні двієнь, крижово-куприкових тератом, порушеннях середньої лінії, латералізації та аномаліях дуплікації з акцентом на чітких статевих відмінностях у поширеності. Можливими обмеженнями даного дослідження є нестача даних щодо рівнів низьких доз радіації, споживання мікронутрієнтів, ступеня спорідненості та інших даних, що у подальшому можуть виявити контраст між Поліськими та не-Поліськими регіонами. Однак, дію цих та інших

факторів ризику, що включають хронічний вплив низьких доз радіації та вживання алкоголю на ненароджених, можуть прояснити подальші проспективні дослідження. Наявні місцеві ресурси та зацікавленість влади Рівненської області щодо розвитку партнерства з національними та міжнародними дослідниками матиме без сумніву сприятливий вплив на подібні ініціативи.

ПОДЯКА

Висловлюємо подяку управлінню охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації, Рівненському обласному клінічному лікувально-діагностичному центру імені Віктора Поліщука та робочій групі ОМНІ-Мережі: Віктору Ковальову, Ігорю Шумлянському, Любові Євтушок (управління охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації та Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр імені Віктора Поліщука, Рівне, Україна) та Сергію Лапченку (Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання, Луцьк, Україна); Університету Південної Алабами, зокрема Елдону Бланчеру та Біну Вонгу (Кафедри токсикології навколишнього середовища та Математичної статистики, Університет Південної Алабами, Мобіл, Алабами, США); Крістіні Чамберс (Кафедра Педіатрії та Превентивної медицини, Університет Сан-Дієго, Каліфорнія, США); Ральфу Гарруто (Програма біомедичної антропології та нейробіології, Бінгемптонський університет, Університет штату Нью-Йорк, Бінгемптон, Нью-Йорк, США) та Годфрі Оаклі (Роллінзська школа громадського здоров'я, Університет Еморі, Атланта, Джорджія, США).

ЛІТЕРАТУРА

Див. список в англomовній версії.

Додаток: Зрошені близнюки, близнюки та особи з множинними вродженими вадами і синдромами.

	ПОЛІССЯ		НЕ ПОЛІССЯ
	Вади невральної трубки		Вади невральної трубки
a *	AN, TW, M-M (disc.).	m	1 AN, TW, M-M (disc.).
b	CRA, TW, F-F (disc.).		2 AN, TW, M-M (disc.).
c	1 CRA, OM, bilocular heart, F.	n	1 CRA, abdominoschisis, unk.
	2 CRA, OM, ocular proptosis, F.		2 CRA, esoph. atr., F.
	3 CRA, CL/P, F.		3 CRA, right multicystic kidney, F.
	4 AN, H-SB, bilat. red. forearms-legs, amb.		4 AN, esoph. atr., F.
	5 AN, acrania, OM, unk.		5 AN, acrania, CL/P, unk.
	6 AN, МОРНТН, anotia, F.	o	1 L-SB, TW, F-F (disc.).
	7 H-SB, iniencephaly, OM, F.		2 L-SB, TW, F (disc. F-M).
	8 H-SB, thoracolumbar, OM, CTW, disc F-F.	p	1 L-SB, OM, CHD (hypopl. left heart), M.
	9 H-SB, OM, pentalogy of Cantrell, M.		2 L-SB, OM, cong. hydrocephalus, diaphr. hernia, unk.
	10 H-SB, cong. Hydrocephalus, hypopl. legs, M.		3 L-SB, diaphr. hernia, anal atr., M.
d	1 L-SB, MIC, CL/P, M.		4 L-SB, red. legs, F.
	2 L-SB, bilat. CL/P, red. legs, M.		5 L-SB, VSD, short left tibia, M.
	3 L-SB, hypopl. left kidney, unk.	q	1 EN occipital, VSD, M.
e	L-SB, FAS, cong. hydrocephalus, F.		2 EN frontal, amniotic bands, red. limbs, unk.
f	1 EN occipital, OM, short vertebral column, unk.	r	1 EN occipital, fam. Meckel synd. (related to r2), M.
	2 EN occipital, left multicystic kidney, M.		2 EN occipital, fam. Meckel synd. (related to r1), unk.
	Омфалоцеле		Омфалоцеле
g	1 OM, CL unilat., trefoil calvarium, CHD, unk.	s	1 OM, posterior cranial fossa cyst, diaphr. hernia, bilat. clubhands, unk.
	2 OM, trefoil calvarium, unk.		2 OM, Pentalogy of Cantrell, TW, (disc. amb.-M).
	3 OM, CHD (common truncus arteriosus), F.		3 OM, deformed lumbo-sacral spine and ankle joint, unk.
h	1 OM, Patau synd. (clindx.), M.		4 OM, CL/P bilat., postaxial polyd. hands, single umbilical artery, F.
	2 OM, Beckwith Wiedemann synd., M.	t	OM, Patau synd. (clindx.), M.
	Зрошені близнюки		Зрошені близнюки
i	1 CTW thoracopagus, F-F (disc.).	u	1 CTW thoraco-omphalopagus, CHD (bilocular heart), F (disc. F-F).
	2 CTW omphalopagus, unk.-unk.		2 CTW cranio-thoraco-omphalopagus, F-F.
	Мікроцефалія		3 CTW thoraco-omphalopagus, F-F.
j	1 MIC, agen. corpus callosum, CL/P, hypopl. left heart synd., F.		Мікроцефалія
	2 MIC, CL/P bilat., microgyria, microtia, VSD, hand polydactyly, F.	v	MIC, preaxial polyd., F.
	3 MIC, МОРНТН, renal hypopl., single umbilical artery, cong. right hip dislocation, F.	w	1 MIC, Seckel synd., M.
	4 MIC, hydrocephalus, agen. corpus callosum, esoph. atr., right descending aorta, left kidney apl., F.		2 MIC, Down synd. (clindx), F.
	5 MIC, hydrocephalus, mult. jejunal atr., M.		3 MIC, FAS, МОРНТН, M.
	6 MIC, CLFT right, F.		4 MIC, FAS, CP, F.
	7 MIC, esoph. sten., diaphragmatic hernia, M.		5 MIC, FAS, ASD (ostium secundum), M.
	8 MIC, VSD, ASD (ostium secundum), M.		6 MIC, FAS, VSD, ASD (ostium secundum, pulmonary sten.), F.
k	1 MIC, Cri du chat synd. (46,XX, 5p-), M.		8 MIC, FAS, VSD, M.

- 2 MIC, Cornelia De Lange synd., F.
- 3 MIC, FAS, hydrocephalus, hydroureter, M.
- 4 MIC, FAS, M.
- 5 MIC, FAS, M.

Мікрофтальмія – анофтальмія

- 1 МОРНТН, cong. ankyloblepharon, syndactyly 3-4 right fingers, M.
- 2 МОРНТН, cong. cataract, glaucoma, hydrocephalus, CP, atr. ext. acoustic meatus, toes syndactyly, F.
- 3 МОРНТН, CLFT, red. right upper limb, lordosis, epispadia, cryptorchidism, M.
- 4 МОРНТН, cong. hydrocephaly, CHD (Pentalogy of Fallot), F.
- 5 МОРНТН, CHD, F.
- 6 МОРНТН, cong. glaucoma, keratoleukoma, CHD (dextrocardia), macrocephaly, chest deformity, F.

- x **Мікрофтальмія - анофтальмія**
МОРНТН left, anophthalmia right, VSD, M.

*Скорочення: **agen.** (агенезія); **amb.** (невизначена стать); **AN** (аненцефалія); **apl.** (аплазія); **ASD** (дефект міжпередсердної перетинки); **atr.** (атрезія); **bilat.** (двобічний); **CHD** (вади серця); **CL** (межі точних довірчих інтервалів за Фішером); **CLFT** (розщілина губи); **clindx.** (клінічний діагноз без каріотипу); **CL/P** (розщілина губи і/або піднебіння); **cong.** (вроджений); **CRA** (краніюшизис); **CTW** (зрошені близнюки); **diaphr.** (діафрагма); **disc.** (discordant); **EN** (енцефалоцеле); **esoph.** (стравохід); **excl.** (виключає); **ext.** (зовнішній); **F** (жіноча стать); **fam.** (сімейний); **FAS** (фетальний алкогольний синдром); **H-SB** (цервіко-торакальна SB); **hypopl.** (гіпоплазія); **incl.** (включає); **L-SB** (люмбо-сакральна SB); **M** (чоловіча стать); **MIC** (мікроцефалія); **mult.** (множинний); **N** (кількість осіб); **NM** (кількість вад); **NS** (не суттєвий); **NTD** (ВНТ, вади нервової трубки); **OM** (омфалоцеле); **МОРНТН** (мікрофтальмія або анофтальмія); **OR** (точне співвідношення шансів за Фішером); **P** (точне р-значення за Фішером); **polyd.** (полідактилія); **red.** (редукція, вкорочення); **SB** (spina bifida); **sten.** (стеноз); **synd.** (синдром); **TW** (близнюки); **unk.** (невідомою стать); **unilat.** (однобічний); **VSD** (дефект міжшлункової перетинки)