

### ЕПІДЕМІЯ ВАД НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ В УКРАЇНІ, АБО ЧОМУ НЕ ПОПЕРЕДЖУЄТЬСЯ ДИТЯЧА СМЕРТНІСТЬ ТА ІНВАЛІДНІСТЬ

Андрій Базилевич<sup>1</sup>, Ольга Тичківська<sup>1</sup>, Любов Євтушок<sup>2,3</sup>, Володимир Вертецький<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

<sup>2</sup> Міжнародний благодійний фонд «ОМНІ-мережа для дітей» (м. Рівне, Україна),

<sup>3</sup> Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр імені В. Поліщука (м. Рівне, Україна),

<sup>4</sup> Каліфорнійський університет, Сан-Дієго, Ля Холья, Каліфорнія, США, abazylevych@gmail.com

**Реферат:** В Україні епідемія вроджених вад невральної трубки. За даними «ОМНІ-мережі» в 2000-2014 рр в Україні поширеність вад невральної трубки (далі – ВНТ) становила близько 18 на 10000 живонароджених дітей. Це найвища частота даної групи вад серед Європейських держав.

Близько 75% випадків ВНТ в кожній країні можна попередити периконцепційним (за 3 місяці до зачаття і перші 2-3 місяці вагітності) вживанням фолієвої кислоти. Ще в 1999 році США та Канада з метою профілактики ВНТ запровадили збагачення борошна фолієвою кислотою, оскільки розроблені рекомендації щодо вживання таблеток фолієвої кислоти в периконцепційному виявилися неефективними. Починаючи з 1999 року в Канаді поширеність ВНТ знизилася на 46%, в США частота народження дітей із спіною біфіда знизилася на 38%.

При цьому система охорони здоров'я США щороку заощаджує близько \$508 млн., оскільки витрати на фортифікацію в кілька разів менші від усіх витрат, які передбачені на забезпечення повноцінного догляду та опіки за дитиною із спіною біфіда протягом її життя.

Україна вже фортифікує фолієвою кислотою борошно, яке експортує за кордон. Так, Міністерство Охорони Здоров'я Індонезії (для Індонезії Україна є одним із основних постачальників борошна) ще у 2003 році встановило, що борошно, яке продають і споживають в країні повинно бути збагачене фолієвою кислотою та іншими мікроелементами.

Але така мука не продається в Україні. Щороку в Україні помирає близько 23% дітей народжених із ВНТ. Із тих що вижили – 99% є інвалідами. І це в той в час, коли існує ефективний шлях попередити трагедію.

**Ключові слова:** спіна біфіда, аненцефалія, фортифікація борошна, фолієва кислота, профілактика.

## **EPIDEMIC OF NEURAL TUBE DEFECTS IN UKRAINE, OR WHY CHILDREN`S DEATH AND DISABILITIES ARE NOT PREVENTED**

Andriy Bazylevych<sup>1</sup>, Olha Tychkivska<sup>1</sup>, Lyubov Yevtushok<sup>2,3</sup>, Wladimir Wertelecki<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Lviv National Medical University of Prince Danylo Halytsky (Lviv, Ukraine),

<sup>2</sup> Omni-Net for Children International Charitable Fund (Rivne, Ukraine),

<sup>3</sup> Rivne Province Regional Medical Diagnostic Center of V. Polishchuk (Rivne, Ukraine),

<sup>4</sup> University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA,  
abazylevych@gmail.com

**Abstract.** *Ukraine suffers from the neural tube defects epidemic. According to "Omni-Net" data ("Omni-Net" is the only Ukrainian International Charitable Organization that runs population-based monitoring of birth defects according to the international standards and is a member of EUROCAT and ICBDSR) the rates of NTD in Northern and Western regions of Ukraine in 2000-2014 on Polissia territories reached 21 up to 25 per 10,000 live births, and on non-Polissia territories – from 14 to 18 per 10000 live births. This data was published in the European Journal of Medical Genetics in 2016 and these rates are the highest in Europe.*

*75% of all NTD cases in every country can be prevented by periconceptional (during 3 months before pregnancy and first 2-3 months of pregnancy) intake of folic acid. Starting from 1999 USA and Canada implemented flour fortification with folic acid because of ineffectiveness of supplementation policy. Only 1/4 - 1/3 of women took folic acid before pregnancy in Canada and USA, in Ukraine this number reaches only 7%.*

*Since 1999, the prevalence of NTD decreased by 46% in Canada, and in USA there was observed a 38% reduction in prevalence for spina bifida.*

*Economic analysis showed a significant benefit from fortification: as it is estimated by experts that all direct and indirect, medical and not medical cost for one child with spina bifida are 20 times higher than flour fortification costs. Every year after fortification policy was implemented, Health care system in USA saves approx. \$508 mln.*

*Ukraine already fortifies flour with folic acid and other microelements but only for export. For example, in 2003 Ministry of Health of Indonesia implemented fortification standards for all flour that is sold and consumed in their country, including mandatory folic acid fortification (2ppm). Ukraine is second biggest exporter of flour for Indonesia.*

*But fortified flour is not sold in Ukraine...*

*Every year in Ukraine approx. 23% of live birth children with NTD die. 99% of survivors are disabled. And this is happening while there is an effective way to prevent this tragedy.*

*Experts estimate that 800 children born with NTD in Ukraine every year can be born healthy if flour fortification policy with folic acid is implemented.*

**Key words:** *spina bifida, anencephaly, flour fortification, folic acid, prevention.*

**Вступ.** Проблеми вроджених вад розвитку (далі - ВВР) є особливо актуальними в Україні сьогодні, адже є однією із провідних причин малюкової смертності. Доведено, що на виникнення більшості ВВР у дітей впливають фактори навколишнього середовища (тератогенні фактори), зокрема, іонізуюча радіація, алкоголь, дефіцит вітамінів, мікроелементів.

І хоча в Україні не існує національного реєстру вроджених вад, який би проводив моніторинг ВВР за міжнародними стандартами, багаторічні дослідження, проведені Програмою запобігання вродженим вадам розвитку ОМНІ – мережі спільно з управліннями охорони здоров'я Рівненської, Хмельницької та Волинської обласних державних адміністрацій демонструють, що популяційні частоти таких ВВР як аненцефалія, спинно-мозкова кила, мікроцефалія, мікрофтальмія, зрощені близнюки, фетальний алкогольний синдром є одними із найвищих в Європі. Причому частоти вад невральної трубки, мікроцефалії та мікрофтальмії є ще вищими у Рівненському Поліссі, котре зазнає хронічного впливу низьких доз іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

За 2000- 2014 рр. у Рівненській, Хмельницькій та Волинській областях зареєстровано 1199 випадків ВНТ. З них 299 у дітей, що народилися живими. У ранньому віці померло 68 (23%) дітей, тобто втрачено загалом 968 життів.

Щонайменше 600 дітей із 1199 могли б народитися здоровими, якщо б їхні матері приймали фолієву кислоту у дозі 0,4 мг на добу прекоцепційно (тобто впродовж 2-3 місяців до зачаття дитини). Ціна життя дитини – це вартість однієї упаковки таблеток фолієвої кислоти, а це близько 15 гривень.

На жаль, змін у поведінці населення досягнути важко. За даними опитування 4797 вагітних жінок у Рівненській області щодо профілактичного застосування фолієвої кислоти для запобігання ВНТ, проведеного в 2010- 2014 рр лише 7% жінок приймали таблетки фолієвої кислоти прекоцепційно.

Очікуваного результату громадська кампанія з поширення інформації про важливість вживання фолієвої кислоти жінками репродуктивного не дала. Практично в жодній державі.

У 1998 році рішенням Управління продовольства і медикаментів США (FDA) запроваджено обов'язкову фортифікацію борошна фолієвою кислотою. Наступними країнами, що почали збагачувати борошно фолієвою кислотою стали Канада та Чилі. На сьогоднішній день таких держав налічується близько 60. Результати досліджень ефективності фортифікації є вражаючими: зростання рівня фолатів у сироватці крові, значне зниження частоти ВНТ, поширеності фолієводефіцитної анемії та інсультів (11).

За період 20 років завдяки фортифікації врятовано сотні тисяч, мільйони людських життів.

В Україні після на початку 2000-их рр. міжнародний благодійний фонд «ОМНІ-мережа» (це єдина українська інтернаціональна благодійна організація, яка проводить популяційний моніторинг вроджених вад за міжнародними стандартами і є членом ЄВРОКАТ (Європейської системи нагляду за вродженою патологією) та Міжнародної Палати з моніторингу і дослідження вроджених вад розвитку (ICBDSR) під керівництвом професора Володимира Вертельцького (Університет Південної Алабами, США) виступив з ініціативою впровадження фортифікації борошна фолієвою кислотою в Україні. В підтримку цієї ініціативи виступили ЮНІСЕФ, Центр з контролю і профілактики захворювань США (CDC), Національна академія наук України, в Києві відбулися експертні зустрічі за участю доктора В. Вертелецького (професора Університету Південної Алабами, директора українсько-американської програми вроджених вад), д-ра Г. Оуклі (екс-директора програми вроджених вад CDC, професора відділення епідеміології Школи Громадського Здоров'я Роллінза Університету Еморі), д-ра П. Ранум (консультанта Ceres Nutrition з питань збагачення зернових продуктів мікронутрієнтами), д-ра Ю.Кундієва (віце-президента Української академії медичних наук), представників УАМН, Міністерства охорони здоров'я України, регіональних відділів охорони здоров'я, голів та представників виробників борошна в Україні тощо. З незрозумілих причин ініціативу було заблоковано.

Мета: продемонструвати ефективність фортифікації борошна фолієвою кислотою у профілактиці вроджених вад невральної трубки та необхідність її імплементації в Україні.

## Загальні відомості

Вади невральної трубки складають прилизну третину всіх ВВР і займають другу позицію за поширеністю (2,5). ВНТ – це вроджені дефекти головного і/або спинного мозку, що розвиваються між 17 та 30 днями після зачаття (4-6 тижнів після першого дня останніх місячних) внаслідок незмикання країв невральної трубки, через незакритий отвір спинний чи головний мозок випинається у вигляді кили. До цієї групи вад належать *spina bifida* (відкритий спинний мозок); менингомієлоцеле, мієлоцеле; аненцефалія (відкритий головний мозок); енцефалоцеле (отвір в черепі, крізь який видно головний мозок) та ряд інших аномалій. Серед найпоширеніших ВНТ – спіна біфіда або спинно-мозкова кила (далі – СМК) та аненцефалія. Остання в 100% випадків має летальний прогноз, діти помирають в перші хвилини, години чи дні життя. СМК часто є причиною фізичної неспроможності, розумового відставання чи смерті дитини (2,5). Більшість випадків ВНТ можна діагностувати в пренатальному періоді за допомогою УЗД та визначення рівнів альфа-фетапротеїну в другому триместрі вагітності. При цьому батьки переживають величезний стрес пов'язаний із встановленням діагнозу ВНТ, а згодом надзвичайно важке рішення щодо переривання вагітності, і у випадку відмови – народження мертвої дитини чи прийняття фінансових, моральних, фізичних викликів щодо пожиттєвої опіки над дитиною. Адже ВНТ є невиліковними на сьогоднішній день. Сучасні медичні технології дозволяють лише продовжити життя дитині із даною групою вад (від 85 до 90% дітей із СМК доживають до дорослого віку), чи дещо прокращити якість життя хворого.

Ще в 1960-их роках вчені дослідили, що вживання певних вітамінів під час вагітності запобігає випадкам серйозних вроджених вад розвитку. З того часу два рандомізовані контрольовані дослідження та декілька оглядових досліджень довели, що якщо жінки приймають фолієву кислоту у прекоцепційному періоді, то ризик мати дитину із ВНТ у них знижується (4).

CDC передбачає, що більше 70% найбільш розповсюджених та тяжких вад розвитку, до яких в свою чергу належать СМК та **аненцефалія є фолатзалежними**. Це підтвердили наукові праці Белла та Оуклі: близько 75%

випадків ВНТ в кожній країні можна попередити периконцепційним (за 3 місяці до зачаття і перші 2-3 місяці вагітності) вживанням фолієвої кислоти (різні дослідження вираховують цей показник в межах від 60% до 85%) (12). Деякі дослідження подають докази, що і іншим ВВР можна запобігти через периконцепційне вживання фолієвої кислоти. До них відносяться розщеплення губи та піднебіння, деякі серцеві вади, редуційні вади кінцівок, вади сечовивідних шляхів.

Фолієва кислота (лат. *acidum folicum*) – вітамін В9 або Вс. Її потребує кожна клітина людського організму для нормального росту та розвитку, вирішальне значення вона має для нормального функціонування головного мозку, продукції ДНК (один із двох типів природних нуклеїнових кислот, що забезпечує зберігання, передачу з покоління в покоління і реалізацію генетичної програми розвитку й функціонування живих організмів) та РНК (клас нуклеїнових кислот, є матрицею для трансляції генетичної інформації в білки, транспорт амінокислот до рибосом, регуляція експресії генів тощо), репарації ДНК, відтворенні генетичного матеріалу і тому дуже важлива для швидкого поділу клітин, що відбувається на ранніх етапах розвитку плода (6,7)

Шляхи надходження фолієвої кислоти в організм людини:

- продукти харчування
- приймання таблетованих добавок (суплементация)
- фортифікація продуктів харчування

В харчових продуктах (зелені листові овочі, зернові, бобові, деякі фрукти та печінка) фолієва кислота представлена у вигляді фолатів. Незважаючи на те, що у кишечнику людини є бактерії, що виробляють фолати, кількість їх незначна, і людина є цілком залежною від джерел харчування. Проте фолати нестійкі до теплової обробки, дії ультрафіолетових променів та повітря, близько 70 % фолатів втрачається при приготуванні їжі (1,7).

Слід відмітити, що біологічне засвоєння синтетичної фолієвої кислоти вдвічі вище за засвоєння харчових фолатів.

З метою запобігання первинних вагітностей плодом з ВНТ у вересні 1992 року Службою

Громадського Здоров'я США рекомендовано **всім** жінкам, що спроможні вагітніти, вживати 0,4мг (400мкг) фолієвої кислоти щодня (1,2). В 1998 році Інститут Медицини рекомендував всім жінкам репродуктивного віку вживати 400 мкг фолієвої кислоти у вигляді суплементів чи фортифікованих продуктів в додаток до фолатів, отриманих із харчових продуктів (1). Продовжуючи втілення цього відкриття, Центр з Контролю та Запобігання Хворобам у США видав рекомендації, що жінки, які мали попередню вагітність плодом з ВНТ, повинні при плануванні наступної вагітності вживати 4мг фолієвої кислоти щодня.

Громадська освітня кампанія, яка проводилася в США з метою поширення знань про необхідність щоденно вживання 400 мкг фолієвої кислоти не показала очікуваних результатів, оскільки близько 50% вагітностей є непланованими.(1)

Фортифікація - процес додавання вітамінів і мікроелементів до продуктів широкого вжитку, з метою покращення якості харчування.

Основні правила та переваги фортифікації:

- Продукт має широко і регулярно вживатися всіма групами населення в приблизно однаковій кількості
- Додаток не повинен змінювати смак і запах продукту, не повинен руйнуватися при термальній обробці, зберіганні продуктів чи транспортуванні
- Кількість доданого вітаміну має бути безпечною для населення
- Фортифікація не потребує змін у звичках харчування серед населення і охоплює всі верстви населення
- Є засобом профілактики вітаміно- і мінералодефіциту
- Може бути реалізована досить швидко і підтримуватися протягом довгого періоду часу
- Є економічно вигідною

### Оцінка ефективності фортифікації

Починаючи з 1998 року США та Канада запровадили збагачення борошна фолієвою кислотою (відповідно 140 та 150 мкг фолієвої кислоти на 100 г борошняних, зернових виробів). Це дозволило додати в середньому 100-150мкг фолієвої кислоти щоденно до збалансованої дієти (2,7). Невдовзі після

введення обов'язкової фортифікації відмітили помітне зниження частоти вагітностей плодами із ВНТ(2), при цьому в перші кілька років величина зниження рівня ВНТ була прямопропорційною до значення частоти ВНТ в до фортифікаційний період. Для оцінки ефективності фортифікації моніторують вроджені вади серед живонароджених, мертвонароджених та абортіваних дітей. З цією метою засновані в багатьох країнах національні реєстри вроджених вад. Ті країни, які проводять популяційний моніторинг вроджених вад за міжнародними стандартами мають підстави для членства в таких авторитетних організаціях, як Міжнародна Палата Систем Моніторингу і Досліджень Вроджених Вад Розвитку під егідою ВООЗ, та Європейська організація систем моніторингу вроджених вад – ЄВРОКАТ під егідою ЄС.

Поширеність ВНТ вираховують шляхом ділення загальної кількості зареєстрованих випадків ВНТ на загальну кількість живонароджених дітей в дофортифікаційний та постфортифікаційний періоди. Отримані результати множать на середню кількість дітей народжених живими за рік (середнє арифметичне за визначений період часу) для встановлення кількості випадків ВНТ за річний період. Відповідно кількість ВНТ, які вдається попередити щорічно, дорівнює різниці між частотою ВНТ в дофортифікаційний період та в постфортифікаційний період.

В США за результатами програм оцінювання ефективності фортифікації (які в тому числі включали дані пренатальних обстежень) встановили, що завдяки фортифікації вдається щорічно попередити 1,326 випадків ВНТ (2). Частота спинно-мозкової кили знизилася на 36%, в той час як аненцефалії на 17% (8). При цьому в перші роки після початку збагачення борошна фолієвою кислотою відмітили значне зниження частоти ВНТ, і вже більше 15 років ці показники утримуються на відносно стабільних низьких рівнях.

В Канаді поширеність ВНТ знизилася від 15,8 на 10, 000 (до фортифікації) до 8,6 на 10, 000 (в період обов'язкової фортифікації), тобто на 46% (95% ДІ,40-51). Магнітуда зниження була прямопропорційною до передфортифікаційної частоти ВНТ в кожній із провінцій, практично стерлися географічні відмінності поширеності ВНТ (в східних

регіонах до впровадження фортифікації показники ВНТ були найвищими і поступово знижувалися в напрямку до західних провінцій). Слід відмітити, що на противагу успіхам фортифікації, в період з 1993 по 1997 рр, коли експерти охорони здоров'я Канади рекомендували вагітним жінкам вживати таблетовані препарати фолієвої кислоти з чи без мультивітамінних комплексів динаміки частоти ВНТ не відмічалася. Припускають, що невелика кількість жінок виконувала дані рекомендації. Так, в провінції Квебек до зачаття дитини фолієву кислоту приймали лише 25,7 % жінок в 1997-1998рр, 31,6% - в 1999-2000рр. (7).

Для покриття всіх медичних та немедичних витрат на забезпечення повноцінного догляду та опіки за однією дитиною із *spina bifida* протягом її життя потрібно \$560,000, у випадку народження дитини із аненцефалією (стан несумісний із життям) – \$ 5,415. Якщо помножити ці цифри на кількість ВНТ, яких вдалося запобігти завдяки фортифікації, то отримаємо \$508 млн. заощаджених коштів щороку (2). Загальні витрати для дитини із СМК включають медичні (ліки, консультації, стаціонарне лікування, оперативні втручання, реабілітація), прямі немедичні витрати (навчання за спеціально розробленими програмами, робота з психологом), непрямі витрати (непрацевдатність, виплати опікунам, передчасно втрачені життя дітей, молодих людей). В США середньорічні прямі медичні витрати на пацієнта із ВНТ становили €42,943 (\$51,574 в 2003\$), для пацієнта із СМК від €11,728 (\$11,061 в 1993) до €54,270 (\$64,177 в 2003\$). За даними Медікейд (соціальної програми для допомоги малозабезпеченим особам та сім'ям) в штаті Вашингтон витрати на медичну допомогу дітям із СМК в 11,6 разів перевищують витрати на медичну допомогу решти дітям, сім'ї яких отримують допомогу від цієї організації. 3,3% всіх витрат для допомоги особам із СМК, Медікейд витрачає на закупівлю інвалідних візків, протезування, ортези, амбулаторну допомогу, слухові апарати, засоби для комунікації (5). В Канаді за даними досліджень 2005 р. кількість поступлень до лікарні серед дорослого населення з хронічними складними вадами дитинства (в т.ч. із СМК) в 9 разів перевищує цю кількість серед загальної популяції, дорослі із СМК регулярно користуються поліклінічною та стаціонарною допомогою. Згідно ще одного

дослідження матері, що опікуються дітьми із СМК в середньому працюють на 14 год менше за тиждень, а батьки – на 5 год менше від середньо популяційних показників (5). Дослідження присвячені економічній оцінці фортифікації харчових продуктів фолієвою кислотою демонструють, що фортифікація є економічно вигідним методом профілактики ВНТ, зокрема показник співвідношення перевага/витрати становить 4,3:1 в США, 11,8:1 в Чилі, 30:1 в Південній Африці, а це мільйони, сотні мільйонів євро (чи доларів) заощаджених коштів.

Зниження частоти ВНТ після імплементації фортифікації обернено пропорційно відображає зростання концентрацій фолієвої кислоти в сироватці крові та в еритроцитах жінок репродуктивного віку в загальній популяції. Дефіцит фолатів в сироватці крові знижується з 30% до <1%, а в еритроцитах від 6% до концентрацій, що не піддаються визначенню (3). Таким чином, окрім ВВР, серед яких ВНТ, вади серця, розщілини піднебіння, фолієва кислота довела свою ефективність в профілактиці дефіцитних анемії.. Також було встановлено, що фолієва кислота підвищує імунітет людини і спроможність організму до протистояння хворобам. Захисна дія фолієвої кислоти збільшується залежно від терміну, протягом якого приймався цей вітамін. Так, 5 років постійного профілактичного прийому фолієвої кислоти зменшує ризик раку на 20%, через 10 років цей ризик є меншим вже на 50%. Ще одне дослідження показало, що фолієва кислота має здатність знижувати рівень гомоцистеїну в крові, а це в свою чергу зменшує ризик серцево – судинних хвороб, пов'язаних з атеросклерозом (інсультів та інфарктів).

Чимало дискусій велося над питанням побічних ефектів вживання фолієвої кислоти у більш високих дозах. Проте на сьогоднішній день твердження, що вживання високих доз фолієвої кислоти може маскувати симптоми В12-дефіцитної анемії чи підвищувати ризик виникнення деяких видів злоякісних пухлин, зокрема раку молочних залоз, простати, підшлункової залози, легень, головного мозку, колоректального раку, лейкемій не знайшли наукового підґрунтя. Навіть навпаки, дослідження демонструють, що в людей із високим фолатним статусом ризик розвитку онкопатології знижується (7). Зокрема дослідження доктора Едварда Джо-

вануччі з Гарварду показали, що вживання збагаченого комплексу В-вітамінів, особливо фолієвої кислоти, знижує на 75% ризик захворювання на рак товстої кишки у жінок.

На сьогоднішній день 86 країн збагачують борошно фолієвою кислотою.

Ще одним яскравим прикладом успіху фортифікації є Чилі. Збагачення пшеничного борошна розпочали в 2000 році, мотивуючи це непланованістю більшості вагітностей, неуспішністю пропаганди вживання препаратів фолієвої кислоти серед жінок репродуктивного віку та високою частотою ВНТ. Для дотримання міжнародних рекомендацій щодо добового вживання фолієвої кислоти, після розрахунку середньої щоденної кількості хліба, яку вживають жінки репродуктивного віку, було прийнято додавати 220 мкг фолієвої кислоти на 100 г пшеничного борошна. В 1999-2000 рр. в країні частота ВНТ становила 17,1/10,000 народжених, за період 2001-2009 років поширеність даної групи вад знизилася до 8,6/10,000, що становить 50% (95% ДІ:0.42-0.59) (8). Результати економічного аналізу показують, що з існуючими на сьогоднішній день технологіями, ціна додавання фолієвої кислоти до борошна становить приблизно 15 центів на тонну пшеничної муки, або ж 16 витрачених центів для забезпечення необхідної добової потреби фолієвої кислоти жінці репродуктивного віку. І якщо на одну дитину із СМК на реабілітацію витрачають орієнтовно \$100,000, то Чилійська система охорони здоров'я щороку заощаджує \$11 млн (кількість випадків ВНТ – 110 на рік).

Центр з контролю і профілактики захворювань в США визнав фортифікацію борошна фолієвою кислотою одним із десяти найбільших досягнень 1990-х років в сфері охорони здоров'я.

Без фортифікації в світі щорічно народжувалося б близько 246,297 дітей із СМК та аненцефалією (це 75% від усіх вагітностей плодами із цими вадами) (12). 75% усіх випадків ВНТ - це та кількість ВНТ, яка може бути попередженою при повному охопленні фортифікацією усіх держав, де поширеність ВНТ перевищує епідемічний поріг, що за даними досліджень становить 5-6 випадків на 10,000 новонароджених. За даними аналізу ефективності впровадження фортифікації у

світі за 2015 рік - щорічно лише 13% ВНТ вдається попередити завдяки фортифікації. Для проведення даного дослідження вважали, що 200 мкг фолієвої кислоти на добу, т.зв «превентивний фактор» Мозлі (в 2009 Мозлі опублікував дані, що навіть при вживанні <400 мкг фолієвої кислоти, але > 151 мкг/добу, можна попередити 100% фолатзалежних випадків ВНТ) вже є достатньо, щоб попередити виникнення фолатзалежних ВНТ у плода. ВООЗ припускає, що повністю попередити виникнення фолатзалежних ВНТ при досягненні концентрації фолатів в еритроцитах на рівні 400 нг/мл (906 нмоль/л) (12,13). Окрім профілактики ВНТ, за цих умов вдасться різко знизити поширеність фолієводефіцитної анемії, а також, як показало рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження проведене в Китаї Хуо та співавторами, попередити значну частину первинних ішемічних інсультів (13).

В резолюції Тератологічного Товариства 2014 року зазначено, що уряди усіх держав повинні запровадити фортифікацію одного із найбільш вживаних продуктів населенням (пшеничного, кукурудзяного чи рисового борошна, або зернових сніданків), щоб цим самим забезпечити надходження щонайменше додаткових 150 мкг фолієвої кислоти на добу для однієї людини (13).

В резолюції 7-ої Міжнародної конференції присвяченої питанням вроджених вад та інвалідності у світі, що розвивається, яка відбулася у вересні 2015 року в Танзанії, вписано, що для зниження ризику народження дітей із вродженими вадами слід збалансувати дієту дівчини, жінки репродуктивного віку по макронутрієнтах та широкому спектру мікронутрієнтів, в т.ч. забезпечивши вживання 400 мкг фолієвої кислоти на добу (із фортифікованих продуктів, суплементів, дієти збагаченої фолатами), достатньої кількості йоду, заліза(9). Вже майже 20 років фортифікація борошна фолієвою кислотою, як метод профілактики вроджених вад не втрачає свої значимості (10).

### **Ситуація в Україні**

Відомо, що 86 країн у світі фортифікують хоча б один вид борошна фолієвою кислотою, та в цьому списку небагато Європейських країн, немає там і України, де поширеність ВНТ в кілька разів перевищує показники інших Європейських держав.

Незрозумілою зокрема є позиція Нідерландів: замість впровадження фортифікації борошна фолієвою кислотою для попередження *spina bifida*, вони узаконили евтаназію для людей із цим діагнозом (11).

Завдяки ініціативі професора Володимира Вертелецького «ОМНІ-мережа для дітей» в 1999 році у Рівненській та Волинській областях, у 2002 році у Хмельницькій області започаткувала активний популяційний моніторинг ВВР. На відміну від пасивної, система активного моніторингу вимагає систематичного пошуку інформації про випадки ВВР з множинних джерел. Об'єм даних, які збираються, відповідає вимогам МОЗ України, Міжнародної Палати Систем Моніторингу і Досліджень ВВР (ICBDSR), Європейської організації систем моніторингу ВВР – ЄВРОКАТ (EUROCAT) (14).

За даними ОМНІ-мережі 2000-2002 рр в північно-західних регіонах України ВНТ реєструвалися із частотою - 21 на 10,000 (15,16).

За період 2000-2014 років у Рівненській області було зареєстровано 472 випадки ВНТ і 231390 живонароджених дітей, частота ВНТ становила 20.4 на 10,000. Частоти ВНТ (крім ізольованих цефалад-ВНТ (аненцефалію, краніорахізізис, іненцефалію) та енцефалоцеле) відрізнялися в Поліссі і не-Поліссі. Так, загальна частота ВНТ в Поліссі становила 23,4 (n=268; кількість живонароджених дітей-114586) і 17,5 в не-Поліссі (n=204, кількість живонароджених – 116804). При цьому слід відмітити, що частоти ВНТ в Поліссі є вищими, ніж у європейських системах моніторингу за даними ЄВРОКАТ. Середня

частота ВНТ у країнах Європи становила 9,7 на 10000 народжень.

Щодо дослідження вживання фолієвої кислоти в таблетках окремо або у складі мультивітамінних комплексів, було проведено опитування 4798 вагітних Рівненської області. Лише 6,8% з них вживали зазначені препарати прекоцепційно та 47,4% після першого візиту до лікаря-гінеколога в першому триместрі вагітності. Опитування 2204 вагітних з поліських районів показало подібні результати- 5,4% і 40,8%, відповідно (14).

Рівні поширеності ВНТ в північно-західних регіонах України за даними популяційного моніторингу проведеного ОМНІ-мережею свідчать, що в нашій країні є епідемія даної групи вад. При цьому рівень вживання фолієвої кислоти в прекоцепційному періоді є надзвичайно низьким. Ще одним ймовірним фактором, вплив якого на формування ВВР у дітей досліджується, є низькі дози радіаційного опромінення (зокрема інкорпорованого Cs 137) (14,15,16).

Відомо, що Україна експортує за кордон близько 37 млн. тонн зерна і планує вдвічі збільшити цей показник протягом наступних 5 років. Для реалізації цих планів корпорація Каргілл інвестуватиме \$100 млн. в будівництво нового терміналу морського торгового порту «Южний» на березі Чорного моря. І треба підкреслити, що Україна вже фортифікує фолієвою кислотою та всіма необхідними мікроелементами борошно, яке постачає іноземним державам. Згідно вимог Міністерство Охорони Здоров'я Індонезії (для Індонезії Україна є одним із основних постачальників борошна) борошно,

Таблиця 1.

**Часові тренди вад невральної трубки у Рівненській області. 2000- 2014 рр.**

Роки	Полісся			Не-Полісся			Рівненська область		
	Живонароджені	ВНТ(1)		Живонароджені	ВНТ(1)		Живонароджені	ВНТ(1)	
	n	n	Ч	N	n	Ч	N	n	Ч
2000-2004	33700	88	26,1	33205	54	16,3	66905	142	21,2
2005-2009	38676	85	22,0	39853	51	12,8	78529	136	17,3
2010-2014	42210	71	16,8	43746	74	16,9	85956	145	16,9
Всього	114586	244	21,3	116804	179	15,3	231390	423	18,3

n- кількість; Ч- частота на 10000 живонароджених.



яке продають і споживають в країні повинно бути збагачене фолієвою кислотою (2 ppm) та іншими мікроелементами.

Але така мука не продається в Україні.

Епідемія ВНТ триває... Щороку в Україні помирає близько 23% дітей народжених із ВНТ. Із тих що вижили – 99% є інвалідами.

Ініціативу імплементації фортифікації в Україні підтримує інтернаціональна громада експертів, серед яких: професор Володимир Вертелецький (засновник Центру вроджених вад та відділення медичної генетики Університету Південної Алабами (США), директор Омні), професор Годфрей Оуклі (екс-директор програми вроджених вад Центру з контролю і профілактики захворювань, професор відділення епідеміології Школи Громадського Здоров'я Роллінза Університету Еморі, США), професор Стейнлі Злоткін (професор педіатрії та нутриціології Університету Торонто, Канада).

Ці експерти вважають, що близько 800 випадків ВНТ в Україні щорічно може бути попереджено програмою збагачення борошна фолієвою кислотою.

### Висновки

Результати популяційного моніторингу на інтернаціональних підставах і під егідою міжнародних мереж доводять, що показник поширеності ВНТ в Україні є найвищим у Європі.

Дані звітів, опублікованих в журналах інтернаціональної та Японської тератологічних асоціацій, в журналі Європейської асоціації

медичної генетики в 2010, в 2014 та в 2016 роках вказують на те, що Україна терміново потребує заходів із запобігання вад невральної трубки.

CDC визнав фортифікацію фолієвою кислотою одним із 10 найважливіших досягнень США в 1990-і роки в сфері охорони здоров'я дітей.

Більше ніж 80 країн у світі збагачують борошно фолієвою кислотою і на сьогоднішній день немає наукових доказів про негативний вплив фортифікації на загальне популяційне здоров'я

Фортифікація борошна фолієвою кислотою в Україні зможе щорічно зменшити на 50% рівні інвалідності і смертності, включно з малюковою смертністю, внаслідок вад невральної трубки.

Альтернатива фортифікації борошна фолієвою кислотою у вигляді таблетованих форм показала свою неефективність

Діти з вадами невральної трубки потребують медичного супроводу протягом всього життя. З економічної точки зору, від кожної гривні, інвестованої у профілактику, система охорони здоров'я збереже в 20 разів більше.

Популяційна фортифікація позитивно впливає і на доросле населення – вона практично ліквідує фолат-залежну анемію у дорослих і збільшується дослідження, які доказують, що фортифікація знижує частоту інсультів.

### Література

1. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ Folic Acid Food Fortification—Its History, Effect, Concerns, and Future Directions. *Nutrients* 2011; 3.3: 370-384.
2. Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, Frohnert B, Kirby RS. Updated estimates of Neural Tube Defects Prevented by Mandatory Folic Acid Fortification – United States, 1995-2011. *MMWR Morbid Mortal Wkly Report* 2015;64(01):1-5.
3. Pfeiffer CM, Hughes JP, Lacher DA, et al. Estimation of trends in serum and RBC folate in the United States population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the NHANES 1988-2010. *J Nutr* 2012;142:886-93.
4. Watkins M. Mental Retardation and Developmental Delay. *CDC Investigation Review* 1998:282-290
5. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C. Economic Burden of Neural Tube Defects and Impact of Prevention with Folic Acid: a literature review. *Eur J Pediatr* 2011;170:1391-1400.

6. Goh YI, Koren G. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:3-13
7. Ami N, Bernstein M, Boucher F, Rieder M, Parker L; Canadian Paediatric Society Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Folate and Neural Tube Defects: The Role of Supplements and Food Fortification. *Paediatr Child Health* 2016;21(3):145-49.
8. Cortes F, Mellado C, Pardo RA, Villarroel LA, Hertrampf E. 2012. Wheat Flour Fortification with Folic Acid: Changes in Neural Tube Defects Rates in Chile. *Am J Med Genet Part A* 158A:1885-1890.
9. Darmstadt GL, Howson CP, Walraven G, Armstrong RW, Blencowe HK, Christianson AL, Kent A, Malherbe H, Murray JC, Padilla CD, Walani SR. Prevention of Congenital Disorders and Care of Affected Children. A Consensus Statement. *JAMA Pediatr.* doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0388, 2016.
10. Julie A, Jacob MA Twenty Years After Folic Acid Fortification, FDA Ponders Expansion to Corn Masa Flour. *JAMA*, 2016
11. Oakley GP Jr, Tulchinsky TH. Folic Acid and Vitamin B12 Fortification of Flour: A Global Basic Food Security Requirement. *Public Health Review* 2010;32.1:284-295.
12. Youngblood ME, Williamson R, Bell KN, Johnson Q, Kancharla V, Oakley GP Jr. 2012 Update on Global Prevention of Folic Acid-Preventable Spina Bifida and Anencephaly. *Birth Defects Research Part A: Clin and Molecular Teratology* 2013;97.10: 658-663.
13. Arth A, Kancharla V, Pach H, Zimmerman S, Johnson Q, Oakley GP Jr. A 2015 Global Update on Folic Acid-Preventable Spina Bifida and Anencephaly. *Birth Defects Research Part A: Clin and Molecular Teratology* 2016;106:520-529.
14. Вертелецький ВЄ, Євтушок БА, Зимак- Закутня НО, Калинка СО, Коржинський ЮС, Лапченко СФ, Сосинюк ЗО. Вроджені вади розвитку, Полісся, Чорнобиль. *Неонатологія, Хірургія та Перинатальна медицина.* 2016 Том VI, №2(20): 5-14.
15. Wertelecki W. Malformations in a Chornobyl-impacted region. *Pediatrics* 2010; 125:836-843
16. Yuskiv N, Andelin C, Polishuk S et al. 2004. High Rates of Neural Tube Defects in Ukraine. *Defects Res A Clin Mol Teratol* 70:400-402