

A young child, likely a toddler, is the central figure in the foreground. The child is wearing a light pink dress with a floral pattern and a white sun hat with a blue ribbon. The child's face is contorted in a cry, with tears visible on their cheeks and an open mouth. They are holding onto a thick, weathered wooden post with their right hand. The child is standing on a patch of grass and dry leaves. In the background, there is a traditional wooden house with dark brown horizontal siding and a steep gabled roof. A bright blue door and window frames provide a sharp contrast to the brown wood. A woman in a dark dress and red headscarf stands near the blue door. To the left of the house, a pile of cut logs is visible. The overall scene is set in a rural, wooded area.

**ВРОДЖЕНІ ВАДИ  
РОЗВИТКУ  
ПОЛІССЯ  
ЧОРНОБИЛЬ**

**DEVELOPMENTAL  
ANOMALIES  
POLISSIA  
CHORNOBYL**





**«ОМНІ-МЕРЕЖА ДЛЯ ДІТЕЙ»  
УКРАЇНА**

**ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ  
ПОЛІССЯ  
ЧОРНОБИЛЬ**

**Під редакцією проф. Володимира Вертелецького**

**2016**

Вроджені вади розвитку – Полісся – Чорнобиль : збірник наукових праць / під ред. проф. В. Вертелецького. - Львів, 2016. – 255 с.

This overview is devoted to issues related to developmental anomalies observed in three provinces of Ukraine - Rivne, Volyn and Khmelnytskyi. The emphasis is on observations in the Polissia region of the Rivne Province. This unique region of forested wetlands inhabited by “Polishchuks”, a virtual population isolate with ancient roots, was heavily polluted by Chornobyl radionuclides. This overview includes full copies of scientific and other reports in Ukrainian and English. The narrative is addressed to clinicians, to other healthcare professionals, investigators and all other interested persons.

Цей збірник містить матеріали і статті, присвячені проблемам вроджених вад розвитку в трьох областях України – Рівненській, Волинській і Хмельницькій. В центрі уваги - Рівненське Полісся, яке значно постраждало внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Більшість представлених статей були опубліковані в провідних світових наукових медичних журналах. Вони подані мовою оригіналу, а також в перекладі українською мовою. Збірник призначений для лікарів, зокрема, генетиків, неонатологів, педіатрів, акушерів-гінекологів, організаторів охорони здоров'я, науковців та усіх зацікавлених осіб.

Фото на обкладинці: автор – Олексій Нагорнюк, науковий співробітник Рівненського обласного краєзнавчого музею.

**ISBN 978-966-2501-29-2**



## ЗМІСТ

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Передмова.....                                                                                        | 5   |
| Вступ .....                                                                                           | 7   |
| Introduction.....                                                                                     | 9   |
| Опис рисунків і фотографій, представлених на кольорових вкладках .....                                | 11  |
| Кольорові вкладки .....                                                                               | 15  |
| Факти про радіацію, алкоголь та вроджені вади розвитку.....                                           | 23  |
| Вроджені вади розвитку в регіоні, що постраждав внаслідок Чорнобильської катастрофи.....              | 45  |
| Malformations in a Chornobyl-Impacted Region.....                                                     | 55  |
| Бластопатії і мікроцефалія в регіоні України, що постраждав внаслідок Чорнобильської катастрофи ..... | 65  |
| Blastopathies and microcephaly in a Chornobyl impacted region of Ukraine .....                        | 145 |
| Підвищена частота вроджених аномалій та інкорпорований цезій-137 в поліському регіоні України.....    | 219 |
| Elevated Congenital Anomaly Rates and Incorporated Cesium-137 in the Polissia Region of Ukraine ..... | 239 |





## ПЕРЕДМОВА

Чорнобильська катастрофа є однією з найбільших катастроф, спричинених людиною, яка вплинула і продовжує впливати на здоров'я, екологію та соціальне благополуччя багатьох поколінь культурно і етнічно різноманітного населення Європи. Причому все більше людей у постраждалих регіонах перебувають під дією чорнобильської радіації від народження, адже народжується третє покоління, яке зазнає впливу іонізуючої радіації від зачаття.

Це видання присвячене 30-й річниці Чорнобильської катастрофи. У збірник включені ключові статті, а також підсумки результатів популяційного моніторингу вроджених вад розвитку (ВВР) у Рівненській і Волинській (2000- 2014 рр.) та Хмельницькій областях (2002-2014 рр.). Особливий інтерес до цих досліджень пов'язаний із тим, що вони були сфокусовані у забрудненому чорнобильською радіацією рівненському Поліссі. Слід зазначити, що всі статті містять додатки, які дозволяють проводити незалежний аналіз та інтерпретацію отриманих даних.

Дослідження проводилися Програмою запобігання вродженим вадам розвитку «ОМНІ-мережі для дітей» у співпраці з управліннями охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, українськими та міжнародними партнерами. Впровадженню Програми, яка передбачала популяційний моніторинг і профілактику вроджених вад розвитку за міжнародними стандартами та створення інформаційних ресурсів для реалізації цих завдань, сприяло Міністерство охорони здоров'я України. Ця науково-практична робота є зразком вдумливого планування та чіткого отримання практичних результатів з ініціативи відомого американського вченого - тератолога, генетика і педіатра українського походження професора Володимира Вертелецького. Провідну роль у впровадженні ініціатив Програми відіграв також видатний український тератолог і генетик – професор Ігор Бариляк. Активну участь у реалізації Програми, зокрема, у створенні популяційних реєстрів новонароджених дітей і навчанні фахівців, брали науковці та викладачі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ). Зрозуміло, що провідна роль у ранньому розпізнаванні проблем розвитку дітей належить лікарям-неонатологам. Професор ЛНМУ Юрій Коржинський (неонатолог і педіатр) доклав значних зусиль, щоб моніторинг ВВР мав безпосередній вплив на опіку дітей. Науковий відділ та етична комісія ЛНМУ спільно з Програмою запобігання вродженим вадам розвитку «ОМНІ-мережі для дітей» відіграли важливу роль у здійсненні в Україні широких досліджень тератогенезу алкоголю як компоненту міжнародних досліджень CIFASD (Спільної Ініціативи з Дослідження Порушень Фетального Алкогольного Спектру) за підтримки Національних інститутів здоров'я США.

Важливість піднятих у матеріалах цього збірника питань щодо наслідків впливу несприятливих екологічних факторів на здоров'я дітей і матерів полягає в тому, що засвідчено необхідність поширення міжнародного консорціуму для продовження молекулярних, генетичних, епігенетичних, імунологічних, епідеміологічних досліджень у забруднених чорнобильською радіацією регіонах, а також вивчення ролі фолієвої кислоти та алкоголю. Дуже ймовірно, що такі дослідження висвітлять нові важливі для українського суспільства факти і допоможуть краще зрозуміти весь комплекс причин, що призводять до виникнення вроджених вад розвитку і впливають на здоров'я людей, а також розробити і впровадити профілактичні заходи.

З ініціативи професора В. Вертелецького у Львівському національному медичному університеті для викладачів, молодих науковців і лікарів, студентів було організовано і проведено цикл лекцій з питань тератогенних впливів на розвиток дітей, у якому взяли участь і його колеги з кількох університетів США. У виступах професора В. Вертелецького наголос ставився на такі фактори навколишнього середовища (тератогенні фактори), як іонізуюча радіація, алкоголь, дефіцит мікронутрієнтів (зокрема, фолієвої кислоти), які є серед головних причин виникнення ВВР. Більше того, у лекціях підкреслювалося, що негативний вплив цих факторів можна зменшити або взагалі усунути, і тим самим значно знизити ризики і частоти ВВР. Ця інформація, подана видатними науковцями, особливо корисна для молодого покоління лікарів, покликаних застосовувати отримані знання у своїй практичній діяльності, впроваджуючи заходи

опіки і профілактики. Іонізуюча радіація є не лише канцерогеном та мутагеном, як твердять багато державних організацій та Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). Професор В. Вертелецький також наголошує, що іонізуюча радіація є тератогеном.

Етична комісія, науковці та клініцисти ЛНМУ висловлюють вдячність професору В. Вертелецькому за вагомий внесок у дослідження ВВР у дітей в Україні, особливо в районах, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, а також у розвиток телемедичної освіти у сфері медичної гуманістики, генетики і тератології для студентів-медиків і молодих лікарів.

Лікарі і медичні сестри – це захисники здоров'я і життя, щасливого майбутнього дітей і їх родин. З цієї точки зору профілактика повинна бути першочерговим завданням навіть до отримання висновків епідеміологічних досліджень. Сподіваємося, що матеріали цього збірника привернуть увагу читачів до проблем, пов'язаних із вродженими вадами і порушеннями розвитку у дітей, та спонукатимуть до активних дій щодо їх запобігання.

Валентина Чоп'як,  
*доктор медичних наук, професор, проректор з наукової роботи Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького.*

Любов Євтушок,  
*завідуюча обласним медико-генетичним центром Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру ім. В. Поліщука.*

Наталія Зимак-Закутня,  
*завідуюча медико-генетичною консультацією Хмельницького міського перинатального центру.*

Я вважаю за честь мати можливість написати вступ до цього збірника із вичерпними популяційними даними, накопиченими ОМНІ-мережею<sup>1</sup> за п'ятнадцять років. У збірнику висвітлено результати дослідження вроджених вад розвитку у дітей Рівненської, Волинської і Хмельницької областей. Також проведено аналіз потенційних причин вроджених вад, серед яких і чорнобильська радіація. Ці результати знайшли своє відображення у наших публікаціях в провідних міжнародних наукових журналах. Ми свідомо передбачили включення до статей великих і детальних додатків з даними для заохочення їх незалежного аналізу. Крім того, ми подаємо нові дані, які стосуються вимірювання рівнів інкорпорованого цезію-137 серед вагітних жінок, що проживають на територіях, офіційно визнаних забрудненими Чорнобильською радіацією. Ми порівнюємо їх з даними серед вагітних жінок, які проживають поза цими районами.

МАГАТЕ (Міжнародне агентство з атомної енергії) і нещодавно ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я) стверджують, що в регіонах, забруднених чорнобильською радіацією, дози опромінення занизькі, щоб становити ризик для ембріонів, що розвиваються. Але ні МАГАТЕ, ані ВООЗ не посилаються на дослідження в Україні, які б обґрунтували цю точку зору. З 2000 року метою ОМНІ-мережі є встановлення популяційних частот вроджених аномалій у Рівненському Поліссі (регіон України, в значній мірі забруднений чорнобильською радіацією), а також їх порівняння з менше забрудненими регіонами.

Спостереження ОМНІ-мережі є унікальними, тому що вони базуються на популяційних даних, зібраних за міжнародними стандартами. Нам невідомі інші дані, які показують рівні радіонуклідів, інкорпорованих вагітними жінками, що проживають у Рівненському Поліссі. Результати аналізу, подані в цій книзі, демонструють стійке і тривале підвищення популяційних частот специфічних вроджених аномалій, які є серед найвищих у Європі. Нові дані підтверджують, що це підвищення відбувається не за рахунок впливу алкоголю<sup>2</sup>. На нашу думку, радіація і алкоголь - два основні тератогени, які спричиняють вроджені аномалії в Україні.

Щодо перспектив, надзвичайно важливо проведення досліджень з метою встановлення причинно-наслідкових зв'язків. Необхідна підвищена увага до результатів вагітності в контексті рівнів цезію-137 та інших радіонуклідів, інкорпорованих жінками, що проживають у Поліссі.

Все ж, незалежно від проведення майбутніх досліджень, необхідно негайно якнайширше впроваджувати відповідні профілактичні заходи, зокрема, з метою зниження негативного впливу радіонуклідів на здоров'я вагітних жінок і дітей. Постійно підвищені частоти спинномозкової кили та інших вад невральної трубки зумовлюють потребу у збільшенні споживання фолієвої кислоти усіма жінками репродуктивного віку. Поряд із цим, важливими є програми щодо зниження пренатального впливу алкоголю на розвиток дітей.

Володимир Вертелецький,

*директор програм розвитку дітей та запобігання вродженим вадам МБФ «ОМНІ-мережа для дітей»; іноземний член НАН України; почесний доктор Національного університету «Києво-Могилянська Академія» та Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; ад'юнкт-професор кафедри біомедичної антропології Університету штату Нью-Йорк (м. Бінхемтон, штат Нью-Йорк, США) та відділення дизморфології і тератології кафедри педіатрії Університету Каліфорнії в Сан-Дієго (м. Сан-Дієго, штат Каліфорнія, США).*

<sup>1</sup>Міжнародний благодійний фонд "ОМНІ-мережа для дітей" (ОМНІ-Мережа) – це неприбуткова міжнародна громадська організація (<http://ibis-birthdefects.org/start/ukrainian/uabdp2.htm>; <http://ibis-birthdefects.org/start/uabdp.htm>).

Основні напрямки діяльності ОМНІ-мережі:

- Підтримка системи моніторингу вроджених вад розвитку за міжнародними стандартами. Результатом цієї діяльності є членство Програми запобігання вродженим вадам розвитку ОМНІ-мережі у Міжнародній Палаті систем моніторингу і досліджень вроджених вад (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems - ICBDSR) та Європейській організації з моніторингу вроджених вад розвитку - EUROCAT.
- Раннє виявлення і дослідження факторів ризику порушень фетального алкогольного спектру в Україні.
- Сприяння медичній освіті та науковим дослідженням. ОМНІ-мережа співпрацює з адміністраціями і закладами охорони здоров'я, медичними університетами, медичними бібліотеками та іншими державними і громадськими організаціями з метою покращення обізнаності медичних працівників і населення про можливості діагностики, лікування і запобігання вродженим вадам розвитку.

<sup>2</sup> Wiertelicki W, Yevtushok L, Zymak-Zakutnia N, Wang B, Sosyniuk Z, Lapchenko S, Hobart HH. 2014. Blastopathies and microcephaly in a Chernobyl impacted region of Ukraine. Congenit Anom (Kyoto). Aug;54(3):125-49. DOI: 10.1111/cga.12051.





## INTRODUCTION

It is an honor for me to write this introduction to the comprehensive report presenting population-based observations by OMNI-Net<sup>3</sup>. This report concerns developmental anomalies in Rivne, Volyn and Khmelnytsky, potential causes including Chornobyl radiation and health implications for the inhabitants of these regions. The analyses are based on data collected since 2000 and several analyses reported in leading scientific international publications to various degrees of detail. It is the policy of OMNI-Net to include large and detailed data supplements to encourage independent analyses. A novel perspective, reported here, concerns measurements of incorporated 137 cesium (137-Cs) by pregnant women residing in regions officially designated as polluted by Chornobyl radiation compared to other pregnant women residing away from these regions.

The IAEA (International Atomic Energy Agency) and more recently the WHO (World Health Organization) assert that in Chornobyl radiation polluted regions exposures are too low to represent a detectable risk to developing embryos. Neither the IAEA nor WHO recommend investigations to sustain their views based on studies in Ukraine. The aim of OMNI-Net, since 2000, is to establish what are the population rates of congenital malformations in Rivne-Polissia, a highly radiation polluted region in Ukraine, compared to less polluted regions.

The observations by OMNI-Net are unique because they are population-based and uphold international standards. We know of no other data documenting incorporated levels of nuclides by pregnant women residing in Rivne-Polissia. The analyses summarized in this report demonstrate a persistence of elevated population rates of specific congenital anomalies and rates that are among the highest in Europe. Novel data confirms that these elevations are not attributable to alcohol<sup>4</sup>. We conclude that radiation and alcohol are among the two main teratogens causing congenital malformations in Ukraine.

### **Prospects**

Causal prospective investigations are warranted with emphasis on pregnancy outcomes in the context of levels of incorporated 137-Cs and other nuclides detected by whole body counts obtained from women residing in villages in Rivne-Polissia, in particular those in northern regions.

Regardless of prospective investigations, there is an urgent current need for implementation of prevention interventions, to reduce exposures to nuclides of pregnant women and children, in particular. The persistent rates of spina bifida and related disorders, among the highest in Europe, call for implementations of flour fortification with folic acid. Concurrently, programs to reduce alcohol exposures of pregnant women are essential.

Wladimir Wertelecki, M.D.

*President and International Coordinator, OMNI-Net Ukraine Child Development Programs;*

*Foreign Member, National Academy of Sciences of Ukraine;*

*Honorary Doctor, "Kyiv-Mohyla Academy" National University and Lviv National Medical University;*

*Adjunct Visiting Professor, Department of Biomedical Anthropology, SUNY (Binghamton, NY, USA) and Division of Dysmorphology and Teratology, Department of Pediatrics, University of California, San Diego, CA, USA.*

---

<sup>3</sup>"OMNI-Net for Children" International Charitable Fund (OMNI-Net) is a nonprofit international organization (<http://ibis-birthdefects.org/start/ukrainian/uabdp2.htm>; <http://ibis-birthdefects.org/start/uabdp.htm>).

The main spheres of OMNI-Net activities include:

- Supporting the monitoring system of congenital anomalies based on international standards. Consequently, the OMNI-Net Birth Defects Program has become a member of International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDSR) and European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT).
- Early detection and research of Fetal Alcohol Spectrum Disorders.
- Promoting medical education and scientific research. OMNI-Net collaborates with health care administrations and professionals, medical universities, medical libraries and other state and public organizations with the aim to improve awareness of health care providers and families regarding diagnosis, care and prevention of developmental disorders.

<sup>4</sup>Wertelecki W, Yevtushok L, Zymak-Zakutnia N, Wang B, Sosyniuk Z, Lapchenko S, Hobart HH. 2014. Blastopathies and microcephaly in a Chornobyl impacted region of Ukraine. *Congenit Anom (Kyoto)*. Aug;54(3):125-49. DOI: 10.1111/cga.12051.



## Опис рисунків і фотографій, представлених на кольорових вкладках

### Details of photos presented on color pages 15-22

- Рис. 1. Волинська, Рівненська і Хмельницька області, які проводять популяційний моніторинг вроджених аномалій за міжнародними стандартами, на карті України.
- Fig. 1. Volyn, Rivne and Khmelnytsky provinces conducting ongoing congenital anomalies population-based monitoring based in international standards on the map of Ukraine.
- Фото 1. ОМНІ-центр розпочав свою діяльність в Рівненському клінічному лікувально-діагностичному центрі ім. В. Поліщука в 2000 році.
- Photo 1. Location of OMNI-Net center in Rivne Regional Clinical Diagnostic Center was established in 2000.
- Фото 2. ОМНІ-центр розпочав свою діяльність у Волинському обласному дитячому територіальному медичному об'єднанні в 2000 році.
- Photo 2. Location of OMNI-Net center in Volyn Regional Children's Territorial Medical Center was established in 2000.
- Фото 3. ОМНІ-центр розпочав свою діяльність в Хмельницькому міському перинатальному центрі в 2002 році.
- Photo 3. Location of OMNI-Net center in Khmelnytsky City Perinatal Center was established in 2002.
- Фото 4. м. Луцьк, вересень 1999 року. Зліва направо у верхньому ряду проф. **І. Бариляк** (завідувач відділу медичної генетики Наукового центру радіаційної медицини НАМН України; науковий директор Інституту генетики репродукції), проф. **В. Вертелецький** (директор Українсько-Американської Програми запобігання вродженим вадам розвитку, завідувач кафедри медичної генетики Університету Південної Алабами, США), **Г. Вашилін** (генеральний директор Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання). У нижньому ряду та справа у верхньому ряду члени Волинської і Рівненської команди Українсько-Американської Програми запобігання вродженим вадам розвитку.
- Photo 4. Lutsk, September 1999. Upper row from left to right: Prof. **I. Baryliak** (Head, Medical Genetics Department, Scientific Center of Radiation Medicine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine; Scientific Director, Institute of Reproductive Genetics), Prof. **W. Wertelecki** (Director, Ukrainian-American Birth Defects Program; Chair of Medical Genetics, University of South Alabama, USA), Dr. **H. Vashchylin** (General Director, Volyn Regional Children's Territorial Medical Center). In the lower row and in the upper row on the right, you can see Volyn and Rivne members of the Ukrainian-American Birth Defects Program team.
- Фото 5. Міжнародна конференція "Вплив фолієвої кислоти на людину, від науки до практичної охорони здоров'я", м. Київ, червень 2001 року. Зліва направо: академік НАМН України проф. **Ю. Кундієв** (віце-президент НАМН України; директор Інституту медицини праці НАМН України), **С. Бережнов** (заступник Головного державного санітарного лікаря України), **О. Радзівська** (головний спеціаліст програм USAID в галузі охорони здоров'я), проф. **В. Вертелецький**.
- Photo 5. International Conference "Folic Acid Impact: From Scientific Research to Health Care Practice", Kyiv, June 2001. From left to right: academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine Prof. **Y. Kundiyeu** (Vice-President, National Academy of Medical Sciences of Ukraine; Director, Institute of Occupational Medicine), Dr. **S. Berezhnov** (Deputy Chief Sanitary Physician, Ministry of Health of Ukraine), Mrs. **O. Radziyevska** (Main Specialist for USAID regarding public health programs), Prof. **W. Wertelecki**.
- Фото 6. Національний університет «Києво-Могилянська Академія», м. Київ, лютий 2002 року. Зліва направо: **Н. Юськів** (лікар-генетик Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання), **Л. Євтушок** (завідуюча медико-генетичною консультацією Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру ім. В. Поліщука), проф. **Г. Оуклі** (Медична школа Роллінза Університету Еморі, США), **Т. Віговська** (завідуюча неонатальним центром

Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання), **Л. Дудра** (завідуюча Волинським обласним центром планування сім'ї і репродукції людини), проф. **І. Бариляк**.

Photo 6. National University "Kyiv Mohyla Academy", Kyiv, February 2002. From left to right: Dr. **N. Yuskiv** (Medical Geneticist, Volyn Regional Children's Territorial Medical Center), Dr. **L. Yevtushok** (Head, Medical Genetic Consultation, Rivne Regional Clinical Diagnostic Center), Prof. **G. Oakley** (Rollins School of Public Health, Emory University, USA), Dr. **T. Vihovska** (Head, Neonatal Center, Volyn Regional Children's Territorial Medical Center), Dr. **L. Dudra** (Head, Volyn Regional Center of Family Planning and Human Reproduction), Prof. **I. Baryliak**.

Фото 7. Семінар з міжнародною участю "Моніторинг, дослідження та запобігання вродженим вадам розвитку", м. Львів, вересень 2002 року. Зліва направо: проф. **І. Бариляк**, проф. **О. Гнатейко** (директор Інституту спадкової патології НАМН України), проф. **О. Суліма** (головний неонатолог МОЗ України), проф. **М. Гжегоцький** (проректор із навчальної роботи Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького), проф. **В. Вертелецький**.

Photo 7. International Seminar "Monitoring, Research and Prevention of Birth Defects", Lviv, October 2002. From left to right: Prof. **I. Baryliak**, Prof. **O. Hnateiko** (Director, Institute of Hereditary Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine), Prof. **O. Sulima** (Chief Neonatologist, Ministry of Health of Ukraine), Prof. **M. Gzhehotsky** (Prorector on Education Activities, Lviv National Medical University), Prof. **W. Wertelecki**.

Фото 8. Національний університет «Острозька академія», м. Острог, вересень 2007 року. Зліва направо: **Н. Зима-Закутня** (завідуюча медико-генетичною консультацією Хмельницького міського перинатального центру), **Л. Євтушок**, проф. **Р. Гарруто** (кафедра антропології Бінгемтонського університету і Державного Нью-Йоркського університету, Бінгемтон, США), **Е. Балашов** (начальник відділу міжнародного співробітництва Національного університету «Острозька академія»), проф. **І. Пасічник** (ректор Національного університету «Острозька академія»), проф. **В. Вертелецький** (директор програм розвитку дітей і запобігання вродженим вадам МБФ «ОМНІ-мережа для дітей»; завідувач кафедри медичної генетики Університету Південної Алабами, США).

Photo 8. National University "Ostroh Academy", Ostroh, September 2007. From left to right: Dr. **N. Zymak-Zakutnia** (Head, Medical Genetic Consultation, Khmelnytsky City Perinatal Center), Dr. **L. Yevtushok**, Prof. **R. Garruto** (Anthropology Faculty, Binghamton University, State University of New York, USA), Mr. **E. Balashov** (Head, Department of International Cooperation, National University "Ostroh Academy"), Prof. **I. Pasichnyk** (Rector, National University "Ostroh Academy"), Prof. **W. Wertelecki** (Director, Child Development and Birth Defects Prevention Programs, OMNI-Net; Chair of Medical Genetics, University of South Alabama, USA).

Фото 9. Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр ім. В. Поліщука, вересень 2007 року. В першому ряду зліва направо: проф. **Р. Гарруто**, **С. Лапченко** (інженер з комп'ютерних систем Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання), **Л. Євтушок**, проф. **К. Чамберс** (професор медичного центру Університету Сан Дієго, Каліфорнія, Президент Асоціації тератологів США), проф. **К. Коулз** (директор Центру з дослідження алкогольного синдрому плода в Інституті Маркуса Університету Еморі, Атланта, США), **Т. Віговська**, **Д. Кейбл** (Університет Еморі, Атланта, США), проф. **К. Джонс** (завідуючий кафедрою дизморфології і тератології педіатричного факультету Університету Сан Дієго, Каліфорнія, США), проф. **Е. Райлі** (голова адміністративної ради Консорціуму з дослідження впливу алкоголю на плід, директор Центру тератології Університету Сан Дієго, Каліфорнія, США), **І. Шумлянський** (головний лікар Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру), проф. **В. Вертелецький**, проф. **К. Кін** (завідувач кафедри харчування Університету Каліфорнії, США). В другому ряду лікарі-генетики, члени МБФ «ОМНІ-мережа для дітей» **Н. Афанасьєва** (завідуюча Кримським республіканським медико-генетичним центром), **С. Калинка** (Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання), **Н. Сінчук** (доцент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. Пирогова), **Н. Зима-Закутня**, **Е. Пацкун** (доцент

кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету), **О. Семененко** (Черкаський обласний центр планування сім'ї та репродукції людини), **С. Оніщенко** (Херсонська дитяча обласна клінічна лікарня), **Ю. Гарбуз** (Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня).

Photo 9. Rivne Regional Clinical Diagnostic Center, September 2007. First row from left to right: Prof. **R. Garruto**, Mr. **S. Lapchenko** (computer engineer, Volyn Regional Children's Territorial Medical Center), **L. Yevtushok**, Prof. **C. Chambers** (Medical Center of San Diego State University, California, USA; President, American Teratology Society), Prof. **C. Coles** (Director, FAS Center at Marcus Institute of Emory University, Atlanta, USA), Dr. **T. Vihovska**, Mrs. **J. Cable** (Emory University, Atlanta, USA), Prof. **K. Jones** (Head, Dysmorphology and Teratology Chair, Pediatric Department, San Diego State University, California, USA), Prof. **E. Riley** (Head, CIFASD administrative core; Director, Center for Behavioral Teratology, San Diego State University, California, USA), Dr. **I. Shumliansky** (Head Doctor, Rivne Regional Clinical Diagnostic Center), Prof. **W. Wertelecki**, Prof. **C. Keen** (Head, Department of Nutrition Chair, California University, USA). Second row from left to right: medical geneticists and OMNI-Net members Dr. **N. Afanasiyeva** (Head, Crimean Republican Medical Genetic Center), Dr. **S. Kalynka** (Volyn Regional Children's Territorial Medical Center), Dr. **N. Sinchuk** (Associate Professor, Pediatric Department #2, Vinnytsia National Medical University), Dr. **N. Zymak-Zakutnia**, Dr. **E. Patskun** (Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatrics, Uzhhorod National University), Dr. **O. Semenenko** (Cherkasy Regional Center of Family Planning and Human Reproduction), Dr. **S. Onishchenko** (Kherson Children's Regional Clinical Hospital), Dr. **Y. Harbuz** (Ternopil Regional Children's Clinical Hospital).

Фото 10. 1-й саміт країн Центральної і Східної Європи з прекоцепційного здоров'я і запобігання вродженим вадам розвитку, Будапешт, серпень 2008 року. Зліва направо: **О. Тичківська** (лікар-інтерн Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького), **Н. Зимак-Закутня**, **Е. Пацкун**, **Л. Євтушок**, проф. **В. Вертелецький**, проф. **К. Чамберс**, проф. **Ю. Коржинський** (завідувач кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького).

Photo 10. 1-st Central and Eastern European Summit on Preconception Health and Prevention of Birth Defects, Budapest, Hungary, August 2008. From left to right: Dr. **O. Tychkivska** (intern, Lviv National Medical University), **N. Zymak-Zakutnia**, **E. Patskun**, **L. Yevtushok**, Prof. **W. Wertelecki**, Prof. **C. Chambers**, Prof. **Y. Korzhynsky** (Head, Chair of Pediatrics and Neonatology, Department of Post-Diploma Education, Lviv National Medical University).

Фото 11. V-й з'їзд медичних генетиків України, Донецьк, жовтень 2012 року. Зліва направо: проф. **В. Вертелецький** (голова правління МБФ «ОМНІ-мережа для дітей», ад'юнкт-професор кафедри біомедичної антропології Університету штату Нью-Йорк, м. Бінхемтон, штат Нью-Йорк, та відділення дизморфології і тератології кафедри педіатрії Університету Каліфорнії в Сан-Дієго, штат Каліфорнія, США), проф. **К. Чамберс**, проф. **С. Арбузова** (директор Донецького спеціалізованого центру медичної генетики та пренатальної діагностики), **Л. Євтушок**, **Н. Зимак-Закутня**, проф. **К. Джонс**, проф. **К. Кін**.

Photo 11. V-th Congress of Ukrainian Medical Geneticists, Donetsk, October 2012. From left to right: Prof. **W. Wertelecki** (Head of the Board, OMNI-Net; adjunct professor, Anthropology Faculty, Binghamton University, State University of New York, and Dysmorphology and Teratology Chair, Pediatric Department, San Diego State University, California, USA), Prof. **C. Chambers**, Prof. **S. Arbuzova** (Director, Donetsk Specialized Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis), **L. Yevtushok**, **N. Zymak-Zakutnia**, Prof. **K. Jones**, Prof. **C. Keen**.

Фото 12. Візит представників CIFASD (Спільна ініціатива з дослідження порушень фетального алкогольного спектру) та Національних інститутів здоров'я США у Львівський національний медичний університеті м. Д. Галицького (м. Львів, вересень 2013 року): д-р **М. Мюррей** (директор програми міжнародних досліджень Національного інституту дослідження зловживання алкоголем



і алкоголізму США, перша зліва в першому ряду), проф. **К. Уоррен** (директор Національного інституту дослідження зловживання алкоголем і алкоголізму США, другий зліва в першому ряду), проф. **К. Коулз** (третя зліва в першому ряду), проф. **К. Джонс** (перший зліва в другому ряду), проф. **К. Чамберс** (друга зліва в другому ряду), **Д. Кейбл** (друга справа в третьому ряду) та члени команди OMNI-мережі на чолі з проф. **В. Вертелецьким** (перший справа в першому ряду).

Фото 12. Visit of CIFASD (Collaborative Initiative on Fetal Alcohol Spectrum Disorders) and National Institutes of Health (USA) team to Lviv National Medical University, September 2013: Dr. **M. Murray** (Director, International Research Program, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, USA, first row first from the left), Prof. **K. Warren** (Director, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, USA, first row second from the left), Prof. **C. Coles** (first row third from the left), Prof. **K. Jones** (second row first from the left), Prof. **C. Chambers** (second row second from the left), Mrs. **J. Cable** (third row second from the right) and OMNI-Net team under the direction of Prof. **W. Wertenleki** (first row first from the right).

Фото 13. Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, вересень 2013 року. Зліва направо: проф. **В. Вертелецький**, проф. **Б. Зіменковський** (ректор Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького; член-кореспондент НАМН України), проф. **К. Уоррен**, д-р **М. Мюррей**, проф. **К. Чамберс**.

Фото 13. Lviv National Medical University, September 2013. From left to right: Prof. **W. Wertenleki**, Prof. **B. Zimenkovsky** (Rector, Lviv National Medical University; Corresponding Member, National Academy of Medical Sciences of Ukraine), Prof. **K. Warren**, Dr. **M. Murray**, Prof. **C. Chambers**.

Фото 14. Співпраця OMNI-Мережі з науковим відділом та кафедрою неонатології і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, серпень 2014 року. Зліва направо: **Л. Євтушок**, **Н. Зимак-Закутня**, проф. **В. Вертелецький**, проф. **Ю. Коржинський**, проф. **В. Чоп'як** (проректор з наукової роботи та голова комісії з етики Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького).

Фото 14. Collaboration of OMNI-Net with Scientific Department and Chair of Pediatrics and Neonatology of Lviv National Medical University Department of Post-Diploma Education, August 2014. From left to right: Dr. **L. Yevtushok**, Dr. **N. Zymak-Zakutnia**, Prof. **W. Wertenleki**, Prof. **Y. Korzhynsky**, Prof. **V. Chopiak** (Pro-rector, Head of Bioethics Committee, Lviv National Medical University).



Рисунок 1. Области, які здійснюють популяційний моніторинг вроджених аномалій (опис на с. 11).  
 Figure 1. Provinces with ongoing population-based monitoring (details on p. 11).



Фото 1. OMNI-центр в Рівненському обласному клінічному лікувально-діагностичному центрі (опис на с. 11).  
 Photo 1. Location of OMNI-Net center in Rivne Regional Clinical Diagnostic Center (details on p. 11).





Фото 2. OMNI-центр у Волинському обласному дитячому територіальному медичному об'єднанні (опис на с. 11).  
 Photo 2. Location of OMNI-Net center in Volyn Regional Children's Territorial Medical Center (details on p. 11).



Фото 3. OMNI-центр в Хмельницькому міському перинатальному центрі (опис на с. 11).  
 Photo 3. Location of OMNI-Net center in Khmelnytsky City Perinatal Center (details on p. 11).





Фото 4. Команда ОМНІ-мережі, м. Луцьк, вересень 1999 року (опис на с. 11).  
 Photo 4. OMNI-Net team, Lutsk, September 1999 (details on p. 11).



Фото 5. Міжнародна конференція щодо впливу фолієвої кислоти на людину, м. Київ, червень 2001 року (опис на с. 11).  
 Photo 5. International conference concerning folic acid role in human life, Kyiv, June 2001 (details on p. 11).





Фото 6. Бібліотека OMNI-мережі в НАУКМА, м. Київ, лютий 2002 року (опис на с. 11).  
 Photo 6. Sharing library, OMNI-Net Center in KyivMohyla Academy, February 2002 (details on p. 12).



Фото 7. Міжнародний семінар з питань моніторингу вроджених вад, м. Львів, 2002 (опис на с. 12).  
 Photo 7. International symposium on birth defects monitoring, Lviv, 2002 (details on p. 12).





Фото 8. Зустріч у Національному університеті «Острозька академія», 2007 (опис на с. 12).  
 Photo 8. Meeting at National University "Ostroh Academy", 2007 (details on p. 12).



Фото 9. Міжнародний симпозіум з фетального алкогольного синдрому, м. Рівне, 2007 (опис на с. 12).  
 Photo 9. International symposium on Fetal Alcohol Syndrome, Rivne, 2007 (details on p. 13).





Фото 10. 1-й саміт з прекоцепційного здоров'я, Будапешт, Угорщина, 2008 (опис на с. 13).  
 Photo 10. 1-st International Preconception Health Summit, Budapest, Hungary, 2008 (details on p. 13).



Фото 11. V-й з'їзд медичних генетиків України, Донецьк, 2012 (опис на с. 13).  
 Photo 11. V-th Congress of Ukrainian Medical Geneticists, Donetsk, 2012 (details on p. 13).





Фото 12. Візит представників CIFASD в Львівський національний медичний університет, 2013 (опис на с. 13).  
Photo 12. Visit of CIFASD Team to Lviv National Medical University, 2013 (details on p. 14).





Фото 13. Обговорення співпраці між Львівським національним медичним університетом і США, 2013 (опис на с. 14).  
 Photo 13. Discussion of International Collaborations of Lviv Medical University and U.S., 2013 (details on p. 14).



Фото 14. Обговорення спільних дослідницьких проєктів ЛНМУ – ОМНІ-мережі (опис на с. 14).  
 Photo 14. Collaborative Lviv National Medical University – OMNI-Net research projects (details on p. 14).

### INTRODUCTION - FACTS - RADIATION - ALCOHOL - DEVELOPMENTAL ANOMALIES

(English version upon request to [omninetukr@gmail.com](mailto:omninetukr@gmail.com))

#### СТВОРЕННЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ ПЛАТФОРМИ

У 1996 році під час Міжнародного конгресу з генетики людини професор В. Вертелецький був модератором сателітної конференції «Чорнобиль ... Наслідки ... Десять років потому ...» щодо тератогенних та мутагенних ризиків впливу Чорнобильської іонізуючої радіації (ІР) (Widney, 1996). На розгляд Міністерства охорони здоров'я України був поданий план із пропозицією створення популяційної системи нагляду за вродженими вадами розвитку (ВВР) відповідно до міжнародних стандартів для документування частот, що дозволило б Україні стати членом Європейської мережі популяційних реєстрів ВВР (EUROCAT) та Міжнародної Палати Систем Моніторингу і Досліджень ВВР (ICBDSR) (Wertelecki, 2006). План підтримали керівники медичної галузі України, і для його запровадження було створено мережу з українських та міжнародних фахівців – «ОМНІ-Мережа для дітей» (ОМНІ-Мережа) (<http://ibis-birthdefects.org/start/ukrainian/uabdp2.htm>). Популяційний моніторинг ВВР у Рівненській, Волинській та Хмельницькій областях розпочато у 2000-2002 рр. Запроваджена методологія міжнародних моніторингових систем нагляду за ВВР EUROCAT та ICBDSR детальніше описана (Wertelecki, 2006).

У 2006 році у Рівненській, а згодом і у Хмельницькій області було ініційоване паралельне проспективне дослідження тератогенного впливу алкоголю в рамках Спільної Ініціативи з дослідження порушень фетального алкогольного спектру (CIFASD) за підтримки Національного Інституту Здоров'я Сполучених Штатів Америки, яка координується спільними зусиллями колег з Каліфорнійського університету в Сан-Дієго та ОМНІ-Мережею.

Дослідження було сфокусоване на Рівненському Поліссі, яке відрізняється від решти території області геологічними, екологічними і демографічними особливостями. Водночас, для

декількох аналізів Рівненську область поділили на три регіони: Північне Полісся, Центральне Полісся та не-Полісся.

Особливо важливими є два окремі фактори щодо Полісся: 1) високий коефіцієнт переносу Cs-137 з ґрунту до флори і фауни, можливо, навіть найвищий в Україні (поліські ґрунти бідні на мікроелементи, високий рівень ґрунтових вод); 2) корінне населення, яке має ознаки популяційного ізоляту (високий рівень ізономії) і традиційно споживає лісові і місцево вирощені продукти.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ПОПУЛЯЦІЙНОГО МОНІТОРИНГУ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перша публікація в журналі «Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology» у 2004 році (Yuskiv et al., 2004) повідомляла про підвищену популяційну частоту вад невральної трубки (ВНТ) у 2000-2002 рр. у Північно-Західній Україні (Рівненська та Волинська області).

Ці спостереження були підтверджені у наступній статті, яка вийшла друком у журналі «Pediatrics» і була присвячена аналізу контрастів частот ВВР між Поліссям та неполіським регіоном Рівненської області у 2000-2006 рр. Були виявлені також підвищені частоти мікроцефалії та/або мікрофтальмії (М/М), зокрема, у Поліссі (Wertelecki, 2010).

Існуюча тенденція до збереження підвищених частот цих ВВР, які зазначені як «ключові ВВР», була підтверджена у подальших спостереженнях (2000-2009 рр.). Було виявлено відносно велику кількість випадків зрощених двієнь та тератом, які спостерігались переважно у осіб жіночої статі, як і у випадках ВНТ та, ймовірно, ізольованої мікроцефалії. Дослідження включало аналіз попередніх результатів дозиметрії інкорпорованого 137-Cs. Цей аналіз показав, що найвищі рівні інкорпорованої ІР серед амбулаторних пацієнтів Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру ім. В. Поліщука (РОКЛДЦ)



були виявлені у північних районах Полісся. Результати цього етапу досліджень викладені у праці «Blastopathies and microcephaly in a Chernobyl impacted region of Ukraine» (Wertelecki, 2014). Також зауважено, що алкоголь як тератогенний чинник не є ймовірною першопричиною вищих частот ВВР у Поліссі. Більш детальний аналіз характеристик доз внутрішнього опромінення (ДВО) викладений у наступному звіті (Wertelecki, 2016).

Починаючи з 1986 року – року аварії на ЧАЕС, рівень народжуваності у Рівненській області постійно знижувався, досягши мінімального значення у 2001 році (кількість новонароджених порівняно з 1986 роком впала на 51% та 46% у Поліссі та загалом у Рівненській області, відповідно). Порівнюючи 2012 рік з 1986 роком, кількість новонароджених все ще залишається нижчою від періоду до аварії на 31% та 17% в Поліссі та загалом у Рівненській області, відповідно (Рис. 1).

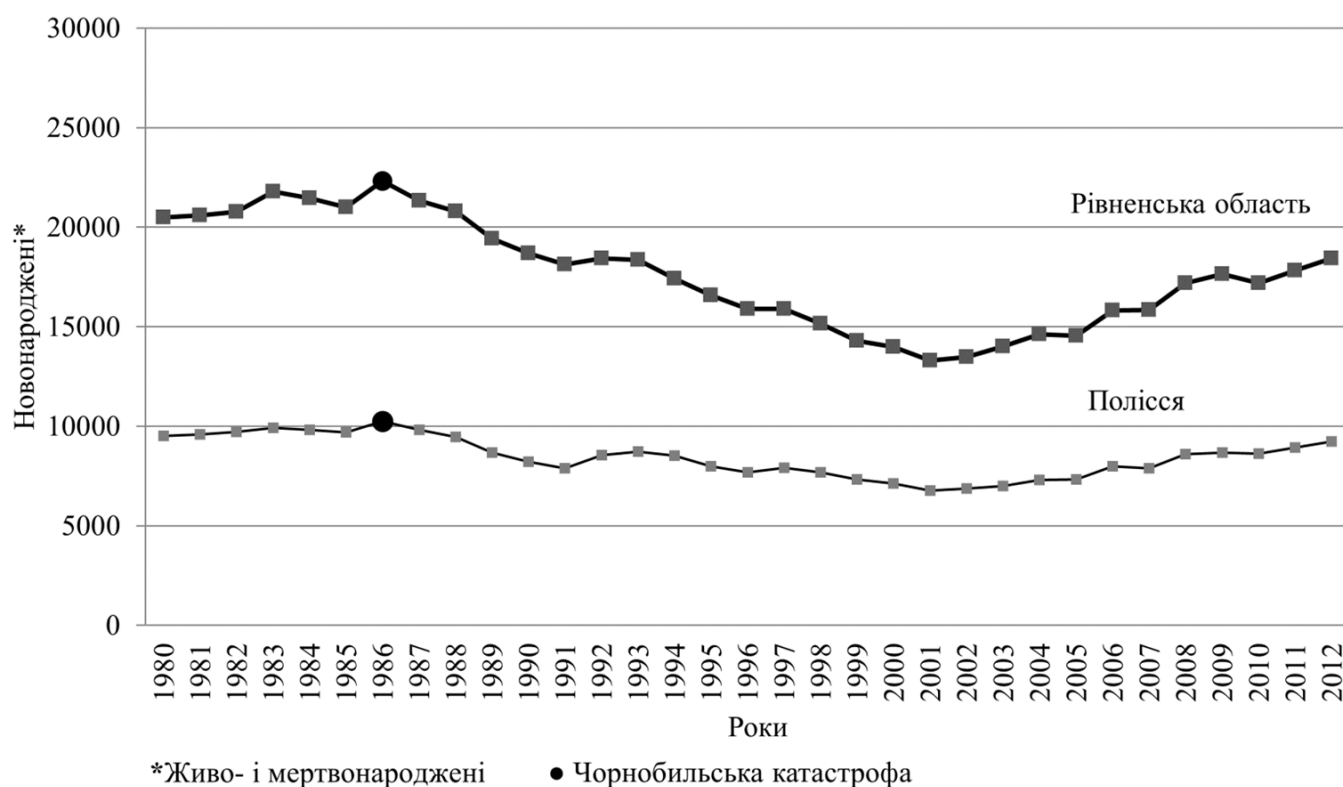


Рис. 1. Кількість новонароджених у Рівненській області та Поліссі 1980-2012 рр.

Щодо малюкової смертності, то у 1981-2010 рр. її показники у Північному Поліссі були значно вищими, ніж у Центральному Поліссі та не-Поліссі. За кожний 5-річний період ці показники в усіх трьох регіонах знижувались, окрім 1991-1995 рр. у Північному Поліссі, коли частота малюкової смертності зросла (Рис 2).

У Таблиці 1 наведено частоту «ключових аномалій» (ВНТ, мікроцефалії та мікрофтальмії) у

поліському та не-поліському регіонах Рівненської області. Ізольовані щілини губи/піднебіння (CL/P) показані в якості індикаторних аномалій. Загальна частота «ключових аномалій» є більш статистично значущою у Поліссі, ніж у не-Поліссі. Ізольовані випадки цих аномалій частіші у Поліссі, хоча контраст не є статистично достовірним. Частота енцефалоцеле та щілин губи/піднебіння є однаковою для Полісся і не-Полісся. Часові тренди наведені нижче.

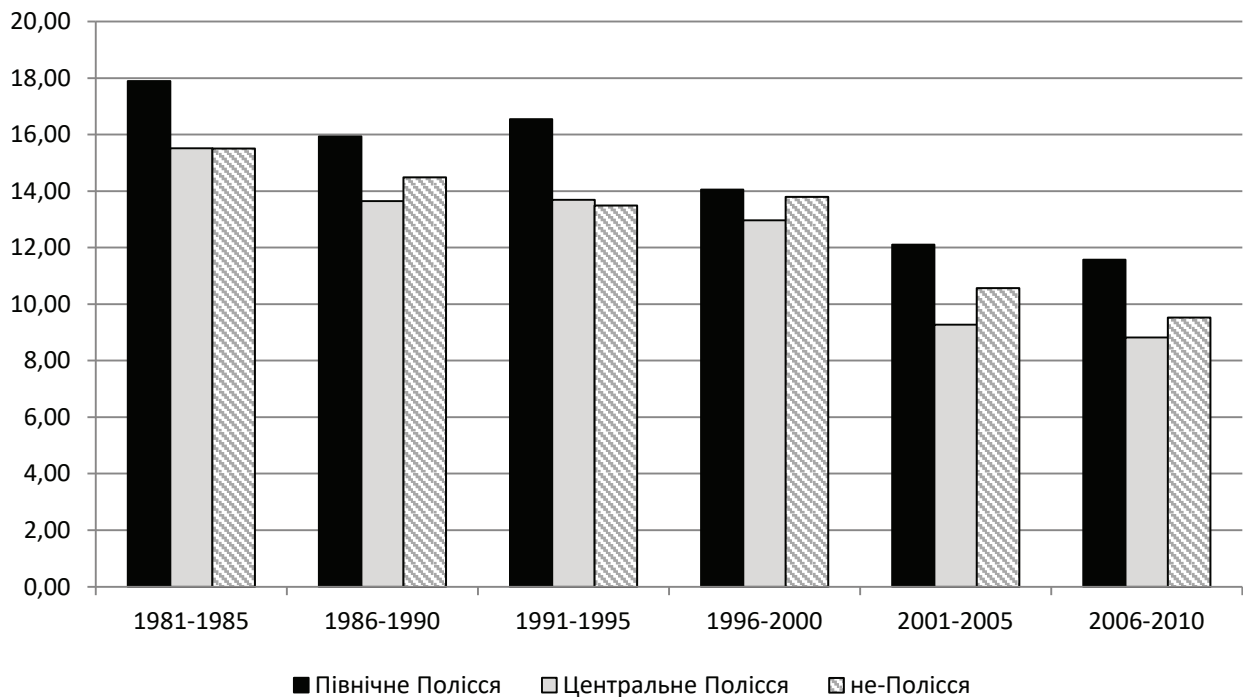


Рис. 2. Показники малюкової смертності у трьох регіонах Рівненської області.

Таблиця 1. Вроджені вади розвитку (ВВР) в Поліському та не-Поліському регіонах Рівненської області (2000-2014 рр.).

| Категорії ВВР                                  | Полісся, к-сть | Частота | Не-Полісся, к-сть | Частота | Полісся порівняно з не-Поліссям |                   |
|------------------------------------------------|----------------|---------|-------------------|---------|---------------------------------|-------------------|
|                                                |                |         |                   |         | Р-величина                      | CL <sup>(1)</sup> |
| Ключові аномалії                               |                |         |                   |         |                                 |                   |
| ВНТ <sup>(2)</sup>                             | 244            | 21.3    | 179               | 15.3    | <0,001                          | 1,14-1,70         |
| Цефалад <sup>(3)</sup>                         | 99             | 8.6     | 74                | 6.3     | <0,05                           | 0,99-1,87         |
| Мікроцефалія <sup>(4)</sup>                    | 80             | 7.0     | 61                | 5.2     | <0,05                           | 0,95-1,90         |
| Ізольована                                     | 24             | 2.1     | 19                | 1.6     | n/s                             | -                 |
| Мікрофтальмія <sup>(5)</sup>                   | 24             | 2.1     | 10                | 0.9     | <0,01                           | 1,13-5,73         |
| Ізольована                                     | 12             | 1.0     | 7                 | 0.6     | n/s                             | -                 |
| Енцефалоцеле                                   | 24             | 2.1     | 25                | 2.1     | n/s                             | -                 |
| Ізольована щілина губи з/без щілини піднебіння | 80             | 7.0     | 95                | 8.1     | n/s                             | -                 |

Скорочення: ВНТ, вади невральної трубки; n/s, статистично незначуще. (1) CL, довірчий інтервал. (2) виключені випадки та включено 2 випадки спектру порушень фетального алкогольного синдрому (один – з Полісся та один з не-Полісся). (3) Включає аненцефалію (акранію), ініснцефалію та краніорахішизиси. (4) Включає 3 немовлят з голопрозенцефалією та 22 випадки спектру порушень фетального алкогольного синдрому в Поліссі та 25 в не-Поліссі. (5) Включає 5 випадків голопрозенцефалії.

#### ВАДИ НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ (БЕЗ ЕНЦЕФАЛО-ЦЕЛЕ)

Частота ВНТ упродовж 2000-2014 рр. у Рівненській області постійно утримується серед

найвищих рівнів у Європі, коливаючись в межах від 21 до 25 в поліському регіоні та між 14 і 18 на 10000 у неполіському. Переважання у Поліссі є статистично значущим порівняно з не-Поліссям. Питома вага цефалад-ВНТ у Поліссі та не-Поліссі

була аналогічною та коливалась у вузьких межах: 41-52% в Поліссі та 41-48% в не-Поліссі. Отримані на підставі 15-річних спостережень дані про ВВР серед 114586 немовлят у Поліссі та 116804 у не-Поліссі свідчать про їх належну достовірність і якість.

Аналіз спостережень у 2010-2014 рр. продемонстрував зниження частоти ВНТ у Поліссі до 16,8 на 10000 живонароджених (Таблиця 2). Контрасти у пренатальному виявленні ВНТ, а відтак рівні переривань вагітності, чи преконцепційного вживання фолієвої кислоти між Поліссям та не-Полісся дуже незначні. Аналіз 221 випадку ізольованих спінальних ВНТ у Рівненській області підтвердив вищу частоту в Поліссі (56%), в тому числі 51% становили діти, народжені живими; 4% - мертвонароджені та 6% -

спонтанні аборти. Аналогічні дані у не-Поліссі були такими: 34%, 4% і 2% відповідно. Проте більша кількість живонароджених у Поліссі є не так свідченням нижчого рівня пренатальної діагностики, як вибору родин пролонгувати вагітність. У Поліссі та не-Поліссі 19% і 15% дітей із ВНТ помирають впродовж першого року життя.

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

Таблиця 2. Вади невральної трубки (ВНТ)<sup>(1)</sup> в Поліссі (П) і не-Поліссі (нП) – пренатальна діагностика (ПД) та переривання вагітностей (ТоР)

| Регіон    | Роки      | Живонароджені (ЖН) | К-сть ВНТ (частота) | ПД (%)     | ПД+ТоР (%) | Без ПД (%) | ЖН+ВНТ (%) |
|-----------|-----------|--------------------|---------------------|------------|------------|------------|------------|
| П         | 2000-2004 | 33700              | 88 (26,1)           | 60 (68,2)  | 41 (68,3)  | 28 (31,8)  | 29 (33,0)  |
|           | 2005-2009 | 38676              | 85 (22,0)           | 76 (89,4)  | 48 (63,2)  | 9 (10,6)   | 22 (25,9)  |
|           | 2010-2014 | 42210              | 71 (16,8)           | 67 (94,4)  | 40 (59,7)  | 4 (5,6)    | 23 (32,4)  |
| Всього П  |           | 114586             | 244 (21,3)          | 203 (83,2) | 129 (63,6) | 41 (16,8)  | 74 (30,3)  |
| нП        | 2000-2004 | 33205              | 54 (16,3)           | 43 (79,6)  | 30 (69,8)  | 11 (20,4)  | 13 (24,1)  |
|           | 2005-2009 | 39853              | 51 (12,8)           | 49 (96,1)  | 37 (75,5)  | 2 (3,9)    | 8 (15,7)   |
|           | 2010-2014 | 43746              | 74 (16,9)           | 68 (91,9)  | 52 (76,5)  | 6 (8,1)    | 16 (21,6)  |
| Всього нП |           | 116804             | 179 (15,3)          | 160 (89,4) | 119 (74,4) | 19 (10,6)  | 37 (20,7)  |
| Разом     |           | 231390             | 423 (18,3)          | 363 (85,8) | 248 (68,3) | 60 (14,2)  | 111 (26,2) |

(1) Не включає енцефалоцеле.

## ЕНЦЕФАЛОЦЕЛЕ

На відміну від цефалад-ВНТ чи спінальних-ВНТ частота енцефалоцеле не є підвищеною ні в Поліссі, ні в осіб жіночої статі. Клінічно потиличне та лобно-скронево-тім'яне енцефалоцеле відмінні. У Рівненській області більшість випадків енцефалоцеле представлені саме потиличним (71,4%) і часто є компонентом спектру відомих синдромів ВВР (14%), відображаючи різну етіологію та частоту. Характерно, що аненцефалія не поєднується з потиличними дефектами, як у випадках краніорахізісису. Тому, можливо, аненцефалію не варто враховувати з іншими категоріями цефалад-ВНТ.

## ТЕРАТОМИ

Крижово-куприкові тератоми у більшості випадків є вродженими і переважають у осіб жіночої статі порівняно з іншими категоріями тератом, які виникають у різноманітних ділянках та вікових групах та часто містять зародкові клітини. Загальна частота тератом та частота крижово-куприкових тератом у Рівненській області була 1,13 та 0,75 на 10000 живонароджених відповідно, що є вищим за показники у Волинській та Хмельницькій областях, які складала 0,55-0,81 та 0,46-0,62 відповідно (Таблиця 3). Дані щодо тератом не звітують до EUROCAT, а популяційних досліджень серед



немовлят існує дуже мало. Частота тератом та частота крижово-куприкових тератом на Гаваях становили 0,74 та 0,43 відповідно. У Фінляндії загальна частота тератом складала 0,93 на 10 000

вагітностей та 0,67 серед живонароджених. Співвідношення статей 3:1 на користь осіб жіночої статі. (Tapper and Lack, 1983; Forrester and Merz, 2006; Pauniah et al., 2013).

Таблиця 3. Зрощені близнюки і тератоми в трьох сусідніх областях України (2000-2013)<sup>(1)</sup>

| Категорія               | Рівненська область |                 | Волинська область | Хмельницька область | Разом           |      |
|-------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|---------------------|-----------------|------|
|                         | Полісся            | не-Полісся      |                   |                     |                 |      |
|                         | К-сть (частота)    | К-сть (частота) | К-сть (частота)   | К-сть (частота)     | К-сть (частота) | Ч:Ж  |
| Живонароджені           | 106438             | 108190          | 187483            | 161104              | 563215          | 1,07 |
| Зрощені близнюки        | 4 (0,38)           | 6 (0,55)        | 4 (0,21)          | 4 (0,25)            | 18 (0,32)       | (2)  |
| Тератоми <sup>(3)</sup> | 12 (1,13)          | 6 (0,55)        | 14 (0,75)         | 13 (0,81)           | 45 (0,80)       | 0,31 |
| - крижово-куприкові     | 8 (0,75)           | 5 (0,46)        | 13 (0,69)         | 10 (0,62)           | 36 (0,64)       | 0,41 |

Скорочення: Ч, чоловіча стаття; Ж, жіноча стаття; Н, невідома стаття (1) Хмельницька область включає дані 2002-2013 років. (2) 7 ЧЧ, 6 ЖЖ, 5 НН пар. (3) Включає один випадок тератобластоми ший в Поліссі та один випадок крижово-куприкової тератоми у Волинській області.

#### МІКРОЦЕФАЛІЯ (МІС), МІКРОФТАЛЬМІЯ (mOPH) ТА ГОЛОПРОЗЕНЦЕФАЛІЯ (HOLOP)

Мікроцефалія та мікрофтальмія відносно часто поєднані золопрозенцефалією (Таблиця 4). Такі асоціації характерні для фетального алкогольного синдрому, синдрому Патау та інших синдромів ВВР. Загалом частота мікроцефалії статистично достовірно вища у Поліссі, ніж у не-Поліссі, так само, як і мікроцефалія без мікрофтальмії чи голопрозенцефалії, а також мікрофтальмія, що не поєднується із мікроцефалією чи голопрозенцефалією. Серед 82 та 62 дітей із мікроцефалією у Поліссі та не-Поліссі відповідно 22% та 40% мали порушення спектру фетального алкогольного синдрому (ПФАС).

#### ЩІЛИНИ ГУБИ З/БЕЗ ЩІЛИН ПІДНЕБІННЯ ЯК ІНДИКАТОРНІ АНОМАЛІЇ

Частота ізольованих щілин губи з/без щілин піднебіння подібна у Поліссі (7,6) та не-Поліссі (7,8). За даними 43 реєстрів EUROCAT середня частота CL/P становить 8,6, а частота у Рівненській та Хмельницькій областях – 9,7. Вісім реєстрів із Великобританії зафіксували частоти CL/P від 8,6 до 11,4. Отож дані демонструють корисність використання CL/P як індикаторних аномалій (EUROCAT, 2016).

#### ТЕРАТОТАНАЗІЯ ТА ЧАСТОТА ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ

Частота тератотаназії (спонтанної загибелі плода) в Рівненській області після виключення переривань вагітності коливається залежно від категорії ВВР. Серед цефалад-ВНТ тератотаназія становить майже 100% на відміну від 16% серед спінальних ВНТ. Серед омфалоцеле (ОМ), поєднаних з іншими аномаліями, та ізольованих ОМ частота тератотаназії становить 46% і 15%, відповідно (Таблиця 5). Процес тератотаназії може вибірково впливати на обидві статі. Можливо, це є основою для більшої поширеності серед жіночої статі цефалад-ВНТ і цефалад-ВНТ/ОМ діад (пар аномалій) і більшої поширеності серед чоловічої статі випадків ізольованих ОМ. У Європі серед новонароджених співвідношення між статями (Ч:Ж, М:Ф) складає 1,07. Співвідношення М:Ф у Поліссі за 9 із 15 років було понад 1,07, а у не-Поліссі тільки за 5 із 15. Показник малюкової смертності в Поліссі також є стабільно вищим, ніж у не-Поліссі – контраст, зауважений щорічно впродовж 15 років моніторингу. Зазначені контрасти можуть підтвердити цю значущість з огляду на подібні спостереження в інших країнах Європи. Підвищена частота перинатальної смертності немовлят у Німеччині і Польщі та падіння

народжуваності в Баварії, а також, останнім часом, в Японії, була проаналізована у працях Korablein і Kuchenhoff, 1997; Korablein, 2003, 2006, 2012, 2013. Відзначені статистично значущі часові кореляції

виникли через кілька місяців після катастрофи на Чорнобильській АЕС і Фукусімі та спонукали до додаткових досліджень та інтерпретацій. (Blettner, 2000; Scherb і ін., 2000; Korablein, 2000).

Таблиця 4. Мікроцефалія (MIC) та/або мікрофтальмія (mOPH)<sup>(1)</sup> (2000-2014).

| Категорія <sup>(1)</sup>                 | Полісся |         | не-Полісся |         | Полісся vs. не-Полісся |            |           |
|------------------------------------------|---------|---------|------------|---------|------------------------|------------|-----------|
|                                          | К-сть   | Частота | К-сть      | Частота | OR                     | P-величина | CL        |
| MIC <sup>(2)</sup>                       | 82      | 7,2     | 62         | 5,3     | 1,35                   | <0,05      | 0,96-1,91 |
| MIC (без HOLOP, без mOPH) <sup>(3)</sup> | 45      | 3,9     | 28         | 2,4     | 1,64                   | <0,05      | 1,00-2,73 |
| Ізольовані                               | 22      | 1,9     | 19         | 1,6     | -                      | n/s        | -         |
| MIC та HOLOP (без mOPH) <sup>(3)</sup>   | 1       | n/c     | 1          | n/c     | -                      | n/c        | -         |
| Ізольовані                               | 0       | n/a     | 1          | n/c     | -                      | n/c        | -         |
| MIC та mOPH (без HOLOP) <sup>(3)</sup>   | 3       | n/c     | 0          | n/a     | -                      | n/c        | -         |
| Ізольовані                               | 2       | n/c     | 0          | n/a     | -                      | n/c        | -         |
| MIC та mOPH та HOLOP <sup>(3)</sup>      | 1       | n/c     | 0          | n/a     | -                      | n/c        | -         |
| Синдромальна MIC                         | 32      | 2,8     | 33         | 2,8     | -                      | n/s        | -         |
| Синдром Патау                            | 0       | n/a     | 1          | n/c     | -                      | n/c        | -         |
| FASD <sup>(4)</sup>                      | 22      | 1,9     | 25         | 2,1     | -                      | n/s        | -         |
| mOPH (без MIC)                           | 28      | 2,4     | 12         | 1,0     | 2,38                   | <0,01      | 1,17-5,14 |
| mOPH (без HOLOP) <sup>(3)</sup>          | 21      | 1,8     | 9          | 0,8     | 2,38                   | <0,05      | 1,04-5,90 |
| Ізольовані                               | 12      | 1,0     | 7          | n/c     | -                      | n/s        | -         |
| mOPH та HOLOP <sup>(3)</sup>             | 0       | n/a     | 2          | n/c     | -                      | n/c        | -         |
| Ізольовані                               | 0       | n/a     | 1          | n/c     | -                      | n/c        | -         |
| Синдромальна mOPH                        | 7       | n/c     | 1          | n/c     | -                      | n/c        | -         |
| mOPH та синдром Патау <sup>(5)</sup>     | 6       | n/c     | 1          | n/c     | -                      | n/c        | -         |

Скорочення: HOLOP, голопрозенцефалія; FASD, розлади спектру фетального алкогольного синдрому; OR, співвідношення шансів; CL, довірчий інтервал; n/c, не обчислювалось; n/a, не стосується; n/s, статистично незначуще. (1) Одна і та ж дитина може бути представлена в різних категоріях. (2) Включає 6 осіб з mOPH. (3) Включає асоційовані синдромальні аномалії. (4) Включає 2 осіб, які одночасно мали MIC-FASD-mOPH. (5) Включає 3 осіб з комбінацією mOPH-Патау-HOLOP.

Таблиця 5. Тератотаназія і малюкова смертність серед випадків spina bifida та омфалоцеле в Рівненській області (2000-2014).

| Категорія                | Ізольована spina bifida <sup>(1)</sup> |      |            |      | Ізольовані омфалоцеле |      |            |      | Неізольовані омфалоцеле |      |            |      |
|--------------------------|----------------------------------------|------|------------|------|-----------------------|------|------------|------|-------------------------|------|------------|------|
|                          | Полісся                                |      | не-Полісся |      | Полісся               |      | не-Полісся |      | Полісся                 |      | не-Полісся |      |
|                          | К-сть                                  | %    | К-сть      | %    | К-сть                 | %    | К-сть      | %    | К-сть                   | %    | К-сть      | %    |
| Вагітності               | 124                                    | 56,1 | 97         | 43,9 | 22                    | 47,8 | 24         | 52,2 | 35                      | n/a  | 19         | n/a  |
| ТоР                      | 48                                     | 38,7 | 58         | 59,8 | 11                    | 50,0 | 15         | 62,5 | 15                      | 42,9 | 11         | 57,9 |
| SA                       | 7                                      | 5,6  | 2          | 2,1  | 0                     | n/a  | 2          | 8,3  | 5                       | 14,3 | 0          | n/a  |
| Мертвонароджені          | 5                                      | 4,0  | 4          | 4,1  | 1                     | 4,5  | 0          | n/a  | 5                       | 14,3 | 3          | 15,8 |
| Живонароджені            | 64                                     | 51,6 | 33         | 34,0 | 10                    | 45,5 | 7          | 29,2 | 10                      | 28,6 | 5          | 26,3 |
| - померли <sup>(2)</sup> | 12                                     | 18,8 | 5          | 15,2 | 1                     | 10   | 0          | n/a  | 3                       | 30,0 | 3          | 60,0 |

Скорочення: ТоР, переривання вагітності; SA, спонтанний аборт; n/a, не стосується. (1) Виключені 29 (11.6%) випадків spina bifida, асоційовані з іншими вродженими аномаліями. (2) Померли протягом першого року життя.

## БЛАСТОПАТІЇ

Поняття «бластопатії» описує зміни під час бластогенезу та ранніх стадій імплантації ембріона, а саме, монозиготні двійні, зрощені близнюки, ВНТ, тератоми, «целосомії» (порушення закриття передньої черевної стінки) та інші порушення морфогенезу. Цей термін використовується тут стосовно групи, що об'єднує випадки зрощених близнюків, ВНТ, тератоми та мікроцефалії. Ці та більш поширені асоціації бластопатій, включно із переважанням у осіб жіночої статі, були описані піонерами тератології людини. Із різних перспектив попередні дослідники серед іншого відзначали подібні асоціації при утворенні близнюків, зрощених близнюків, ВНТ, цефалад-ВНТ, тератом, дефектів черевної стінки, поєднань ВНТ та омфалоцеле, екстрофій (Czeizel and Opitz, 1981; Schinzel et al., 1979; Opitz et al., 2002; Martinez-Frias et al., 1997, 2000, 2001; Garabedian and Fraser, 1994; Carmi and Boughman, 1992; Phelan and Hall, 2006; Warkany, 1971; Calzolari et al., 1997; Casale et al., 2004; Curry et al., 2006; Du Plessis et

al., 1974; Edmonds and Hawkins, 1941; Fraumeni et al., 1973; Lee et al., 1999; Rogers, 1976; Spencer, 2001; Windham and Sever, 1982). Детальний огляд включно із потенційним патогенезом та припущеннями щодо етіології міститься у попередньому звіті (Wertelecki et al., 2014).

У Рівненській області переважання жіночої статі обмежене бластопатіями (Таблиця 6). Аналіз співвідношення статей серед зрощених близнюків не проводився через недостатню кількість випадків. Переважання жіночої статі серед випадків зрощених близнюків була продемонстрована в інших дослідженнях (Wertelecki et al., 2014). Щодо випадків тератом у Рівненській та двох суміжних областях, співвідношення М:Ф та серед крижово-куприкових тератом складала 0,45 та 0,41 відповідно (Таблиця 7). Результати досліджень свідчать про смерть у випадках, пов'язаних з тератомами, також демонструють більшу частоту жіночої статі, що, ймовірно, свідчить про переважання жіночої статі серед тератобластом (Fraumeni et al., 1973).

Таблиця 6. Співвідношення статей (Ч:Ж) серед осіб з ключовими аномаліями, енцефалоцеле та ізольованими щілинами губи з/без щілин піднебіння в Рівненській області (2000-2014).

| Категорії                                      | Усі <sup>(1)</sup> | Чоловіча стать (Ч) | Жіноча стать (Ж) | Ч:Ж  |
|------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|------|
| Живонароджені                                  | 231390             | 119319             | 112034           | 1,07 |
| Ключові аномалії                               |                    |                    |                  |      |
| Вади невральної трубки <sup>(2)</sup>          | 423                | 146                | 188              | 0,78 |
| Цефалад-ВНТ <sup>(3)</sup>                     | 173                | 40                 | 73               | 0,55 |
| Spina bifida                                   | 250                | 106                | 115              | 0,92 |
| Енцефалоцеле                                   | 49                 | 19                 | 16               | 1,19 |
| Мікроцефалія <sup>(4)</sup>                    | 141                | 75                 | 66               | 1,14 |
| Ізольована                                     | 43                 | 20                 | 23               | 0,87 |
| Мікрофталія <sup>(4, 5)</sup>                  | 34                 | 17                 | 17               | 1,00 |
| Ізольована щілина губи з/без щілини піднебіння | 175                | 119                | 55               | 2,16 |

(1) Включає осіб, стать яких невідома. (2) Виключає енцефалоцеле. (3) Включає акранію, ін'єнцфалію та краніо-рахізізис. (4) Виключає осіб з голопрозенцефалією. (5) Виключає осіб з вадами невральної трубки чи мікроцефалією.

Вища частота жіночої статі серед випадків ВНТ є загальновідомою (Warkany, 1971), а також була продемонстрована у Поліссі та не-Поліссі у трьох наших публікаціях. Серед спінальних ВНТ переважання жіночої статі була мінімальним або відсутнім. Ми акцентуємо увагу на контрасті між цефалад-ВНТ та спінальними ВНТ щодо більшої частоти жіночої статі. Переважання жіночої статі у

випадках ізольованої мікроцефалії у Рівненській області співставна з кількома іншими подібними дослідженнями (Abdel-Salam and Czeizel, 2000; Lary and Paulozzi, 2001; Szabo et al., 2010; Shaw et al., 2003). Переважання чоловічої статі спостерігаємо у випадках ізольованих ОМ та ізольованих щілин губи/піднебіння. Пропорції статі серед інших ВВР наведені у Таблиці 8.



Таблиця 7. Асоціації вад невральної трубки (ВНТ) з омфалоцеле (ОМ) та співвідношення статей в трьох сусідніх областях (2000-2014)<sup>(1)</sup>

| Категорія             | Рівненська область |                 | Волинська область | Хмельницька область | Разом           |      |
|-----------------------|--------------------|-----------------|-------------------|---------------------|-----------------|------|
|                       | Полісся            | не-Полісся      |                   |                     |                 |      |
|                       | К-сть (частота)    | К-сть (частота) | К-сть (частота)   | К-сть (частота)     | К-сть (частота) | Ч:Ж  |
| Живонароджені         | 114586             | 116804          | 202005            | 161104              | 594499          | 1,07 |
| ВНТ/ОМ <sup>(2)</sup> | 12 (1,05)          | 5 (0,43)        | 8 (0,40)          | 15 (0,93)           | 40 (0,67)       | 0,40 |
| Цефалад-ВНТ/ОМ        | 8 (0,70)           | 1 (0,09)        | 4 (0,20)          | 12 (0,74)           | 25 (0,42)       | 0,18 |
| ОМ ізольовані         | 22 (1,92)          | 24 (2,05)       | 30 (1,49)         | 28 (1,74)           | 104 (1,75)      | 2,16 |

Скорочення: Ч, чоловіча стать; Ж, жіноча стать. (1) Хмельницька область включає дані 2002-2013 років. (2) Виключає енцефалоцеле; включає один випадок зрощених близнюків в Поліссі.

Таблиця 8. Співвідношення статей (Ч:Ж) і статеві пропорції (Ч:Ж) серед вроджених аномалій, виявлених протягом 2000-2009 та 2010-2014 років в Поліссі і не-Поліссі.

| Категорія                                      | Полісся (П) |             | не-Полісся (нП) |             |
|------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|
|                                                | 2000-2009   | 2010-2014   | 2000-2009       | 2010-2014   |
|                                                | Ч:Ж або Ч-Ж | Ч:Ж або Ч-Ж | Ч:Ж або Ч-Ж     | Ч:Ж або Ч-Ж |
| Живонароджені                                  | 1,08        | 1,05        | 1,07            | 1,05        |
| Вади невральної трубки (ВНТ) <sup>(1)</sup>    | 0,83        | 0,55        | 1,00            | 0,66        |
| Цефалад-ВНТ                                    | 0,60        | 0,38        | 0,73            | 0,30        |
| Аненцефалія                                    | 0,75        | 0,36        | 0,89            | 0,25        |
| Ізольовані                                     | 0,80        | 0,36        | 1,00            | 1-7         |
| З іншими аномаліями                            | 0-1         | 0-0         | 0-1             | 1-1         |
| Краніо-ініен-рахішизис                         | 0,47        | 1-2         | 3-6             | 1-2         |
| Ізольовані                                     | 0,54        | 1-2         | 3-4             | 1-1         |
| З іншими аномаліями                            | 2-6         | 0-0         | 0-2             | 0-1         |
| Spina bifida цервіко-торакальна <sup>(2)</sup> | 2,00        | 0,43        | 3-1             | 5-3         |
| Ізольовані                                     | 2,00        | 3-6         | 3-1             | 4-2         |
| З іншими аномаліями                            | 2-1         | 0-1         | n/a             | 0-1         |
| Spina bifida люмбо-сакральна <sup>(3)</sup>    | 1,03        | 0,72        | 1,14            | 0,72        |
| Ізольовані                                     | 1,00        | 0,71        | 1,00            | 0,72        |
| З іншими аномаліями                            | 3-1         | 3-4         | 4-1             | n/a         |
| Spina bifida невідомої локалізації             | 0,25        | n/a         | 0-1             | 0-1         |
| Spina bifida, всього                           | 1,00        | 0,64        | 1,17            | 0,82        |
| Енцефалоцеле                                   | 0,44        | 5-2         | 5-3             | 5-2         |
| Ізольовані                                     | 0,11        | 2-1         | 4-2             | 5-2         |
| Синдромальні                                   | 2-0         | 2-1         | n/a             | n/a         |
| З іншими аномаліями                            | 1-0         | 1-0         | 1-1             | n/a         |
| Мікроцефалія <sup>(4)</sup>                    | 0,83        | 1,25        | 1,00            | 1,64        |
| Ізольовані                                     | 0,27        | 4,00        | 3-5             | 1,20        |
| Синдромальні                                   | 2,00        | 1,13        | 1,33            | 1,71        |
| З іншими аномаліями                            | 0,88        | 3-6         | 1-1             | 5-2         |
| Мікрофтальмія <sup>(5)</sup>                   | 0,80        | 5-1         | 3-3             | 1-3         |
| Ізольовані                                     | 5-3         | 3-1         | 1-3             | 1-2         |
| Синдромальні                                   | 1-2         | 1-0         | 1-0             | n/a         |

|                                                |      |      |      |      |
|------------------------------------------------|------|------|------|------|
| З іншими аномаліями                            | 0,40 | 1-0  | 1-0  | 0-1  |
| Омфалоцеле <sup>(6)</sup>                      | 10,0 | 2,60 | 2,00 | 1-1  |
| Ізольовані                                     | 4-0  | 7-2  | 2,33 | 1-0  |
| Синдромальні                                   | 2-0  | 2-1  | 0-1  | n/a  |
| З іншими аномаліями                            | 4-1  | 4-2  | 3-1  | 0-1  |
| Гастрошизис                                    | 0,42 | 4-4  | 1,57 | 2-1  |
| Ізольовані                                     | 0,45 | 4-4  | 1,43 | 2-1  |
| З іншими аномаліями                            | 0-1  | n/a  | 1-0  | n/a  |
| Екстрофія сечового міхура <sup>(7)</sup>       | 3-5  | 0-1  | 4-1  | 1-0  |
| Ізольовані                                     | 3-5  | 0-1  | 4-0  | 1-0  |
| З іншими аномаліями                            | n/a  | n/a  | 0-1  | n/a  |
| Зрощені близнюки <sup>(8)</sup>                | 0-1  | n/a  | 1-3  | 1-0  |
| Ізольовані                                     | 0-1  | n/a  | 0-2  | 1-0  |
| З іншими аномаліями                            | n/a  | n/a  | 1-1  | n/a  |
| Тератоми <sup>(9)</sup>                        | 1-2  | 0-4  | 0-4  | 1-1  |
| Крижово-куприкові                              | 1-2  | 0-2  | 0-3  | 1-1  |
| Ізольовані                                     | 1-2  | 0-2  | 0-3  | 1-1  |
| Ізольована щілина губи з/без щілини піднебіння | 2,24 | 2,13 | 2,56 | 1,57 |

Скорочення: n/a, не стосується. (1) Не включає енцефалоцеле. (2) Включає один випадок з розладами зі спектру фетального алкогольного синдрому (FASD) в нП. (3) Включає один випадок з FASD в П. (4) Включає 47 випадків з FASD (22 в П і 25 в нП); виключено 3 випадки з голопрозенцефалією (2 в П і 1 в нП). (5) Виключено 5 випадків з голопрозенцефалією (3 в П і 2 в нП), 1 випадок, поданий в категорії ВНТ (П), і 5 випадків, представлених в категорії мікроцефалії (4 в П і 1 в нП). (6) Виключено 17 випадків, представлених в ВНТ (12 в П і 5 в нП), 2 випадки, представлені в мікроцефалії (1 в П і 1 в нП), і 3 випадки, представлені в мікрофтальмії (2 в П і 1 в нП). (7) Виключено 2 випадки, представлені в ВНТ (обидва в П). (8) Виключено 2 випадки, включені в ВНТ (обидва в П). (9) Виключено 1 випадок з голопрозенцефалією (в П).

Особливий інтерес становить зміщення з більшої частоти чоловічої статі на жіночу у випадках ізольованих ОМ серед діад ВНТ-ОМ, що є можливою ознакою різного патогенезу. Це зміщення є також очевидним за даними спостережень у Волинській та Хмельницькій областях.

#### *ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ В РІВНЕНСЬКІЙ ОБЛАСТІ ТА ЄВРОПІ*

Задля порівняння частот ВВР у Рівненській області та EUROCAT, рівненські частоти були відкореговані шляхом відображення кількості аномалій замість окремих осіб. У таблиці 9 наведене неформальне порівняння, яке демонструє, що частоти ВНТ та цефалад-ВНТ у Рівненській області (Поліссі та не-Поліссі) є одними з найвищих у Європі (2000-2012 рр.). Також найвищі частоти ВНТ та цефалад-ВНТ

відмічаються у регіонах Великобританії. Частота мікроцефалії в Поліссі також є однією з найвищих в Європі, наступними в бік зменшення є Уельс та Північно-Західна Англія. Частота мікрофтальмії у Поліссі також є однією з найвищих, як і частота в Уельсі (Великобританія). Середня частота зрощених близнюків за даними EUROCAT складала 0,19 порівняно із 0,47 у Рівненській області (таблиця 3). Наступні шість найвищих частот в межах від 0,23 до 0,49 були зафіксовані в реєстрах з Великобританії (Північна Англія, Весекс, Уельс, Темз Веллі, Іст Мідлендс та Південний Йоркшир, Північно-Західна Англія). Середня частота зрощених близнюків у 2000-2012 рр. у EUROCAT не змінилася (0,19), а найвищі після України частоти були виявлені у тих же шести регіонах Великобританії. Частота щілин губи/піднебіння у Поліссі майже така ж, як і в

Уельсі та Весексі та подібна до середнього показника в Європі.

Загалом, частоти ВВР у Рівненській області, Поліссі, не-Поліссі подібні до європейських, за винятком ВНТ та мікроцефалії.

Видається мало ймовірним, що методологічні контрасти могли б вибірково впливати на виявлення виключно двох ВВР. Підтвердження цього питання потребує подальших спільних досліджень (Таблиця 9).

Таблиця 9. Частоти вроджених аномалій в Рівненській області і Європі<sup>(1)</sup>.

| Категорії                                          | Всього народилось | ВНТ   | Цефалад-ВНТ | МІС  | мОРН | CL/P  |
|----------------------------------------------------|-------------------|-------|-------------|------|------|-------|
| Рівненська область (2000-2014)                     | 232770            | 20,28 | 7,43        | 6,19 | 1,98 | 10,40 |
| Полісся (П)                                        | 115246            | 23,25 | 8,59        | 7,12 | 2,86 | 9,89  |
| не-Полісся (нП)                                    | 117524            | 17,36 | 6,30        | 5,28 | 1,11 | 10,89 |
| Вибрані реєстри EUROCAT (2005-2012) <sup>(2)</sup> |                   |       |             |      |      |       |
| Північна Англія (UK)                               | 266965            | 14,80 | 6,18        | 1,46 | 0,67 | 10,49 |
| Вельс (UK)                                         | 279411            | 13,67 | 4,97        | 4,80 | 1,54 | 10,88 |
| Східний Мідлендз і Південний Йоркшир (UK)          | 586611            | 11,97 | 5,22        | 1,07 | 0,32 | 8,68  |
| Вессекс (UK)                                       | 237933            | 11,73 | 5,88        | 1,34 | 0,63 | 10,93 |
| Долина Темзи (UK)                                  | 240687            | 11,51 | 5,11        | 1,04 | 0,71 | 8,64  |
| Південно-західна Англія (UK)                       | 395882            | 11,34 | 4,47        | 4,34 | 1,06 | 8,64  |
| Норвегія                                           | 487216            | 9,26  | 3,28        | 0,51 | 0,72 | 12,15 |
| Антверпен (Бельгія)                                | 164269            | 8,64  | 2,80        | 3,23 | 1,10 | 11,63 |
| Велькопольська (Польща) (2005-2010)                | 233615            | 7,96  | 0,86        | 1,50 | 0,98 | 9,25  |
| Регіон Валенсії (Іспанія) (2007-2012)              | 314704            | 6,13  | 2,35        | 4,19 | 1,05 | 5,50  |
| Тоскана (Італія)                                   | 243252            | 6,00  | 2,18        | 0,66 | 0,74 | 5,06  |
| Угорщина                                           | 762875            | 5,90  | 1,53        | 1,89 | 1,10 | 7,77  |
| Дублін (Ірландія)                                  | 209581            | 5,63  | 2,24        | 2,43 | 0,91 | 6,97  |
| Емілія-Романья (Італія)                            | 325339            | 5,38  | 2,09        | 1,69 | 1,26 | 7,07  |
| Південна Португалія                                | 151670            | 2,84  | 1,19        | 0,40 | 0,40 | 3,89  |
| Усі 34 реєстри – повні члени EUROCAT               | 6680502           | 9,70  | 3,63        | 2,81 | 1,00 | 8,83  |

Скорочення: ВНТ, вади нервальної трубки; МІС, мікроцефалія; мОРН, мікрофтальмія; CL/P, щілина губи з/без щілини піднебіння; UK, Сполучене королівство Великої Британії і та Північної Ірландії. (1) Частоти вроджених аномалій (не осіб з аномаліями) подані на 10000 народжених (включають випадки загибелі плода після 20<sup>го</sup> тижня гестації, переривання вагітності, мертво- і живонародження); включені дані П і нП, а також (2) 15 реєстрів EUROCAT, вибраних з 34 повних членів на основі кількості народжених (не менше 150000) протягом 2005-2012 років. Найбільша пропорція переривань вагітностей зареєстрована реєстром Парижа, який в дану таблицю не включений. EUROCAT періодично оновлює свої дані; дані, представлені в таблиці, були взяті з сайту EUROCAT 1 грудня 2015 року.

Частота зрощених двієнь у Рівненській області (0,47) вища, ніж у Волинській (0,21) та Хмельницькій (0,25) (Таблиця 3). Середня частота зрощених близнюків за даними EUROCAT у 2000-2012 рр. та 2005-2012 рр. складала 0,19. Найвищі частоти після Рівненської області спостерігались у Великобританії та були вищими, ніж у Волинській та Хмельницькій областях. Аналіз частоти зро-

щених близнюків за даними ICBDSR відзначив показники від 0,03 до 0,32 (Фінляндія). Три системи моніторингу із найбільшою кількістю охоплення новонароджених (кожна понад 2 млн.) надали показники від 0,08 до 0,15. За даними іншого дослідження 73 пар зрощених близнюків та супутніх аномалій, незалежно від ділянки зрощення, було відмічено асоціацію з ВНТ та дефек-



тами черевної стінки у 9,9% та 3,6% випадків відповідно (Mutchinik et al., 2011). У Рівненській області, серед 10 пар зрощених близнюків один з близнюків мав спінальну ВНТ, а в іншій парі один з близнюків мав омфалоцеле.

#### АСОЦІАЦІЇ, ДІАДИ ТА ЧАСТОТА ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ

Закономірності асоціацій однієї ВВР з іншою (діади) можуть пролити світло на уявлення про патогенез та етіологію. Характерні несиндромальні діади восьми ВВР у Рівненській області наведені в Таблиці 10. Серед випадків цефалад-ВНТ та спінальних ВНТ 5,7% і 3,2% були діадами

з омфалоцеле (ОМ). Діади ВНТ/ОМ були відзначені у кількох ґрунтовних попередніх дослідженнях і обговорюватимуться пізніше. З точки зору ОМ, серед 78-и несиндромальних випадків ОМ/цефалад-ВНТ діади склали 11,5%, ОМ/спинно-мозкова кила (10,3%), ОМ/діафрагмальна кила – 5,1%, ОМ/екстрофія сечового міхура (BLEXTR) – 3,8%. Серед 72 випадків BLEXTR (у тому числі одночасно із клоакальними або ректальними ВВР) частими діадами були поєднання з атрезією стравоходу (8,3%), вадами нирок (8,3%), спінальними ВНТ (4,2%), вадами діафрагми (4,2%), ОМ (4,2%) та вадами кінцівок (4,2%).

Таблиця 10. Діади ВВР за виключенням синдромів у Рівненській області, 2000-2013.

| Категорії     | Цефалад-ВНТ | SB ВНТ | MIC | mOPH | ESOPH | DIAPHR | OM | Renal | BLEXTR/RECTAN | Limbs | CTW |
|---------------|-------------|--------|-----|------|-------|--------|----|-------|---------------|-------|-----|
| Цефалад-ВНТ   | 158         |        |     |      |       |        |    |       |               |       |     |
| SB ВНТ        | n/a         | 233    |     |      |       |        |    |       |               |       |     |
| MIC           | 0           | 0      | 72  |      |       |        |    |       |               |       |     |
| mOPH          | 1           | 0      | 4   | 33   |       |        |    |       |               |       |     |
| ESOPH         | 4           | 1      | 1   | 0    | 49    |        |    |       |               |       |     |
| DIAPHR        | 4           | 2      | 1   | 1    | 1     | 73     |    |       |               |       |     |
| OM            | 9           | 8      | 2   | 0    | 0     | 4      | 78 |       |               |       |     |
| Renal         | 0           | 7      | 4   | 1    | 3     | 3      | 2  | 92    |               |       |     |
| BLEXTR/RECTAN | 0           | 3      | 0   | 1    | 6     | 3      | 3  | 6     | 72            |       |     |
| Limbs         | 1           | 5      | 3   | 1    | 1     | 1      | 3  | 5     | 3             | 101   |     |
| CTW           | 0           | 2      | 0   | 0    | 0     | 0      | 1  | 0     | 0             | 0     | 10  |

Скорочення: ВНТ, вади невральної трубки; SB ВНТ, спінальні ВНТ; MIC, мікроцефалія; mOPH, мікрофтальмія; ESOPH, атрезія стравоходу; DIAPHR, діафрагмальна кила; OM, омфалоцеле; Renal, вади нирок; BLEXTR/RECTAN, екстрофія сечового міхура/ректальні вади; Limbs, вади кінцівок; CTW, зрощені близнюки.

Таблиця 11. Співвідношення статей (Ч:Ж), серед осіб з ключовими аномаліями, енцефалоцеле та ізольованими щілинами губи з/без щілини піднебіння у Рівненській області (2000-2014).

| Категорії                                      | Всього <sup>(1)</sup> | Чоловіча стать (Ч) | Жіноча стать (Ж) | Ч:Ж  |
|------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|------|
| Живонароджені                                  | 231390                | 119319             | 112034           | 1,07 |
| Ключові аномалії                               |                       |                    |                  |      |
| Вади невральної трубки (ВНТ) <sup>(2)</sup>    | 423                   | 146                | 188              | 0,78 |
| Цефалад-ВНТ <sup>(3)</sup>                     | 173                   | 40                 | 73               | 0,55 |
| Spina bifida                                   | 250                   | 106                | 115              | 0,92 |
| Енцефалоцеле                                   | 49                    | 19                 | 16               | 1,19 |
| Мікроцефалія <sup>(4)</sup>                    | 141                   | 75                 | 66               | 1,14 |
| Ізольована                                     | 43                    | 20                 | 23               | 0,87 |
| Мікрофтальмія <sup>(4, 5)</sup>                | 34                    | 17                 | 17               | 1,00 |
| Ізольована щілина губи з/без щілини піднебіння | 175                   | 119                | 55               | 2,16 |

(1) Включає невідому стать. (2) Виключено енцефалоцеле. (3) Включає акранію, інієнцефалію та краніо-рахішизис. (4) Виключено голопрозенцефалію. (5) Виключено осіб з ВНТ чи мікроцефалією.

Невідомо, чи зазначені діади свідчать про неуточнені або нові синдроми, але біологічно значущі діади, ймовірно, не є випадковими. Асоціація діад зі статтю є додатковим елементом біологічної специфічності. Розподіл за статтю серед ключових ВВР та ізольованої щілини губи та піднебіння представлений у Таблиці 11.

### АЛКОГОЛЬ

Рутинно проводилося опитування щодо впливу тератогенних факторів, включаючи вживання алкоголю, вагітних жінок, що звертались для пренатального обстеження у РОКЛДЦ та Хмельницький міський перинатальний центр на ранніх термінах вагітності.

Спільний аналіз даних CIFASD і ВВР вказує,

як і припускалось раніше, на те, що вживання алкоголю вагітними жінками і народження дітей з ознаками порушень фетального алкогольного спектру (ПФАС) не є більш поширеними у Поліссі порівняно із не-Поліссям. У Поліссі 1,73% вагітних вживали підвищені кількості алкоголю під час вагітності у порівнянні з 3,37% в не-Поліссі (статистично достовірний контраст) (Таблиця 12). Ці контрасти обумовлені, найбільш імовірно, відмінностями між способом життя у міських та сільських районах. У Таблиці 13 показано результати вагітностей у жінок, залучених до дослідження в рамках програми CIFASD. Слід зазначити, що тератогенез алкоголю не повною мірою відображено в частотах ПФАС.

Таблиця 12. Скринінг вагітних жінок на споживання алкоголю, 2010-2014

| Категорія        | Хмельницька область |      | Рівненська область |      |         |      |                           |      | Рівненська і Хмельницька області <sup>(2)</sup> |      |
|------------------|---------------------|------|--------------------|------|---------|------|---------------------------|------|-------------------------------------------------|------|
|                  | Обласний центр      |      | Обласний центр     |      | Полісся |      | не-Полісся <sup>(1)</sup> |      |                                                 |      |
|                  | К-сть               | %    | К-сть              | %    | К-сть   | %    | К-сть                     | %    | К-сть                                           | %    |
| Всього опитано   | 6540                | п/а  | 868                | п/а  | 2431    | п/а  | 1927                      | п/а  | 11766                                           | п/а  |
| Вживали алкоголь | 233                 | 3,56 | 45                 | 5,18 | 42      | 1,73 | 65                        | 3,37 | 385                                             | 3,27 |

Скорочення: п/а, не стосується. (1) Не включає місто Рівне (обласний центр). (2) Включає лише тих жінок, які проживають в обласному центрі (м. Хмельницький).

Таблиця 13. Результати вагітностей серед жінок, залучених до дослідження в рамках програми CIFASD

| Категорія                                         | Рівненська область |                     |              |               | Хмельницька область                            |                              |            | Всього (%)    |
|---------------------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------|---------------|------------------------------------------------|------------------------------|------------|---------------|
|                                                   | 2008-2014          |                     |              |               | 2009-2014                                      |                              |            |               |
|                                                   | П (%)              | нП без м. Рівне (%) | м. Рівне (%) | Разом (%)     | Область без м. Хмельницький <sup>(1)</sup> (%) | м. Хмельницький (%)          | Разом (%)  |               |
| Залучені вагітні жінки                            | 82                 | 210                 | 171          | 463           | 62                                             | 260                          | 322        | 785           |
| Вживали алкоголь (%)                              | 47<br>(57,3)       | 98<br>(46,7)        | 74<br>(43,3) | 219<br>(47,3) | 46 <sup>(1)</sup><br>( 84,2)                   | 101 <sup>(1)</sup><br>(38,8) | 147 (45,7) | 366<br>(46,6) |
| Спонтанні аборти                                  | 0                  | 2                   | 1            | 3             | 1                                              | 1                            | 2          | 5             |
| Переривання вагітності                            | 0                  | 0                   | 3            | 3             | 0                                              | 2                            | 2          | 5             |
| Мертвонародження                                  | 1                  | 2                   | 3            | 6             | 1                                              | 1                            | 2          | 8             |
| Оглянуто дітей за програмою CIFASD <sup>(2)</sup> | 31                 | 67                  | 61           | 159           | 30                                             | 83                           | 113        | 272           |
| FAS (%)                                           | 3 (9,7)            | 4 (6,0)             | 1 (1,64)     | 8 (5,0)       | 12 (40,0)                                      | 7 (8,4)                      | 19 (16,8)  | 27 (9,9)      |
| FAS діагноз під питанням                          | 6                  | 11                  | 19           | 36            | 11                                             | 30                           | 41         | 77            |

Скорочення: П, Полісся; нП, не-Полісся; CIFASD, Спільна ініціатива з дослідження порушень фетального алкогольного спектру; FAS, фетальний алкогольний синдром. (1) Включає вагітних жінок, що проживають в Хмельницькій області поза межами м. Хмельницький і які вживали алкоголь до і під час вагітності та скеровувались для участі у дослідженні цілеспрямовано. (2) Діти жінок групи ризику, які були залучені до дослідження CIFASD.

Проведені дослідження показують, що діти, які зазнали пренатального впливу алкоголю, мають знижену масу тіла при народженні (73%) та зменшений обвід голови (75%). Ці два сигнали, як виявляється, послуговували основними підказками для неонатологів, щоб запідозрити ПФАС (у 59% випадків) при народженні або незабаром після народження (Таблиці 14, 15). У Таблиці 15 представлено розподіл випадків порушень фетального алкогольного спектру (ПФАС) залежно від фаху спеціаліста, що вперше запідозрив діагноз у неонатальному та малюковому віці.

Результати моніторингу BBR за методологією EUROCAT свідчать, що частота ПФАС серед

немовлят Рівненської та Хмельницької областей становить 5,72 на 10000 живонароджених (2005-2014 рр.). Слід зауважити, що пренатальний вплив алкоголю на здоров'я немовлят, правдоподібно, є значно вищим, тому що ПФАС часто діагностується у дітей у віці старше 1 року. Крім того, ініціатива CIFASD у цих областях позитивно вплинула на рівень обізнаності неонатологів щодо діагностики ПФАС, і тому зареєстрована частота є найвищою в Європі.

Аналіз даних також показує, що 41% немовлят із ПФАС виховуються у закладах державної опіки, а загалом 8% дітей з ПФАС помирають на першому році життя (Таблиця 16).

Таблиця 14. Вага тіла і обвід голови при народженні малюків із порушеннями спектру фетального алкогольного синдрому (FASD) у Рівненській і Хмельницькій областях

| Категорія                | Малюки з FASD<br>2000-2014 <sup>(1)</sup> |      |
|--------------------------|-------------------------------------------|------|
|                          | К-сть (%)                                 | Ч:Ж  |
| FASD                     | 214                                       | 1,06 |
| Вага тіла при народженні |                                           |      |
| <2500 г                  | 156 (72,9)                                | 0,86 |
| ≥2500 г                  | 58 (27,1)                                 | 1,90 |
| Обвід голови             |                                           |      |
| При народженні           |                                           |      |
| ≤5 центиля               | 103 (48,1)                                | 1,29 |
| ≤10 центиля              | 126 (58,9)                                | 1,17 |
| У віці 1 рік             |                                           |      |
| ≤5 центиля               | 144 (67,3)                                | 1,15 |
| ≤10 центиля              | 161 (75,2)                                | 1,12 |

Скорочення: Ч, чоловіча стать; Ж, жіноча стать. (1) Показані об'єднані дані Рівненської (2000-2014) і Хмельницької (2005-2014) областей.

Таблиця 15. Діагностування порушень спектру фетального алкогольного синдрому (FASD) і його регіональні особливості (2005-2014)

| Категорія             | Рівненська область | Хмельницька область |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
| Живонароджені         | 164465             | 137654              |
| Запідозрено FASD      |                    |                     |
| <1 року               | 106                | 64                  |
| Неонатологи           | 72 (68%)           | 29 (45%)            |
| Педіатри              | 6                  | 18                  |
| Генетики              | 28                 | 17                  |
| ≥1 рік                | 10                 | 2                   |
| Всього FASD [частота] | 116 [7.1]          | 67 [4.9]            |



Таблиця 16. Смертність серед дітей з порушеннями спектру фетального алкогольного синдрому (FASD) в Рівненській і Хмельницькій областях (2005-2014)

| Категорія                                 | Всього             | %     |
|-------------------------------------------|--------------------|-------|
| Діти                                      | 183 <sup>(1)</sup> | n/a   |
| Знаходяться під опікою в дитячих будинках | 75                 | 41,00 |
| Померли                                   | 15                 | 8,20  |
| У віці до 1 року                          | 13                 | 7,10  |

Скорочення: n/a, не стосується. (1) Включає 30 дітей, виявлених за програмою CIFASD (Спільна ініціатива з дослідження порушень фетального алкогольного спектру)

Ці факти підкреслюють серйозність проблем щодо громадського здоров'я, пов'язаних з тератогенезом алкоголю. Накопичені дані про ефективність раннього виявлення та зменшення впливу алкоголю завдяки медичним та психо-соціальним втручанням підкреслюють важливість підтримки таких програм.

#### РАДІАЦІЯ

Вимірювання рівня інкорпорованого <sup>137</sup>Cs проводилось в амбулаторних пацієнтів, які отримували медичну допомогу в Рівненському обласному спеціалізованому диспансері радіаційного захисту населення та РОКЛДЦ. Аналіз серед чотирьох груп пацієнтів показав значно підвищені рівні ІР в 1993-1994 рр. порівняно з періодом після 2010 року. Рівні ІР були вищими серед чоловіків порівняно із жінками, імовірно, у зв'язку із більшою масою тіла. Однак значення в Бк/кг також були вищими серед чоловіків, що, можливо, свідчить про контрасти у фізіологічному вмісті води в організмі чоловіків та жінок. Після Чорнобильської катастрофи 1986 року влада СРСР, за участю міжнародних організацій для визначення областей за ступенем радіаційного забруднення, спиралася на вимірювання ІР ґрунту. Причому Рівненська область була виключена з таких досліджень. У 1991 році після проголошення незалежності України

стало зрозуміло, що рівненське Полісся (Рис. 3) є одним з найбільш уражених регіонів у країні, що частково обумовлено високим коефіцієнтом переносу <sup>137</sup>Cs з ґрунту до харчового ланцюга (Likh-tarev et al., 1996, 2000; Zamostian et al., 2002). Численні "гарячі точки" радіаційного забруднення в Поліссі, лісові пожежі, пил і щорічні повені ускладнюють точність регіональної характеристики радіаційного забруднення ґрунтів. Оптимальним прямим вимірюванням інкорпорованої ІР є вимірювання <sup>137</sup>Cs у вигляді внутрішніх доз опромінення (ВДО), виражене в беккерелях (Бк). Хоча забруднення <sup>90</sup>Sr задокументоване, проте в цій праці не розглядається (Wertelecki et al., 2014). Наші дослідження показують, що рівні інкорпорованого <sup>137</sup>Cs найвищі в трьох північних районах Полісся. Рівні ІР в центральному Поліссі, хоча і є нижчими, ніж в північному Поліссі, проте в декілька разів перевищують відповідні значення серед жителів не-Полісся. Ці контрасти очевидні серед амбулаторних пацієнтів будь-якого віку і статі, а також серед вагітних жінок.

Подальші спостереження трьох когорт амбулаторних пацієнтів Рівненської області проводились у різний час і включали дітей, чоловіків, жінок та вагітних (Таблиця 17).

Таблиця 17. Зміни з часом середніх рівнів інкорпорованого <sup>137</sup>Cs в Рівненській області

| Когорти                  | Чоловіча-жіноча стать | Полісся        |       |              |       | не-Полісся     |       |              |       |
|--------------------------|-----------------------|----------------|-------|--------------|-------|----------------|-------|--------------|-------|
|                          |                       | Чоловіча стать |       | Жіноча стать |       | Чоловіча стать |       | Жіноча стать |       |
|                          |                       | Бк             | Бк/кг | Бк           | Бк/кг | Бк             | Бк/кг | Бк           | Бк/кг |
| 1993-1994 <sup>(1)</sup> | 760-731               | 13839          | 190,1 | 8981         | 133,0 | 2536           | 32,6  | 2043         | 29,9  |
| 2001-2010 <sup>(2)</sup> | 9192-25594            | 2640           | n/a   | 2223         | n/a   | 507            | n/a   | 435          | n/a   |
| 2012-2013 <sup>(1)</sup> | 896-886               | 3842           | 46,0  | 2588         | 35,8  | 957            | 11,4  | 870          | 11,9  |
| 2011-2014 <sup>(3)</sup> | 0-4795                | n/a            | n/a   | 2549         | 40,1  | n/a            | n/a   | 713          | 11,2  |

Скорочення: п/а, не стосується. (1) Рівненський обласний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення, 20 років і старше. (2) Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр, 20 років і старше, вага тіла невідома. (3) Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр, вагітні жінки, вік 20-34 роки і вага 45-85 кг.

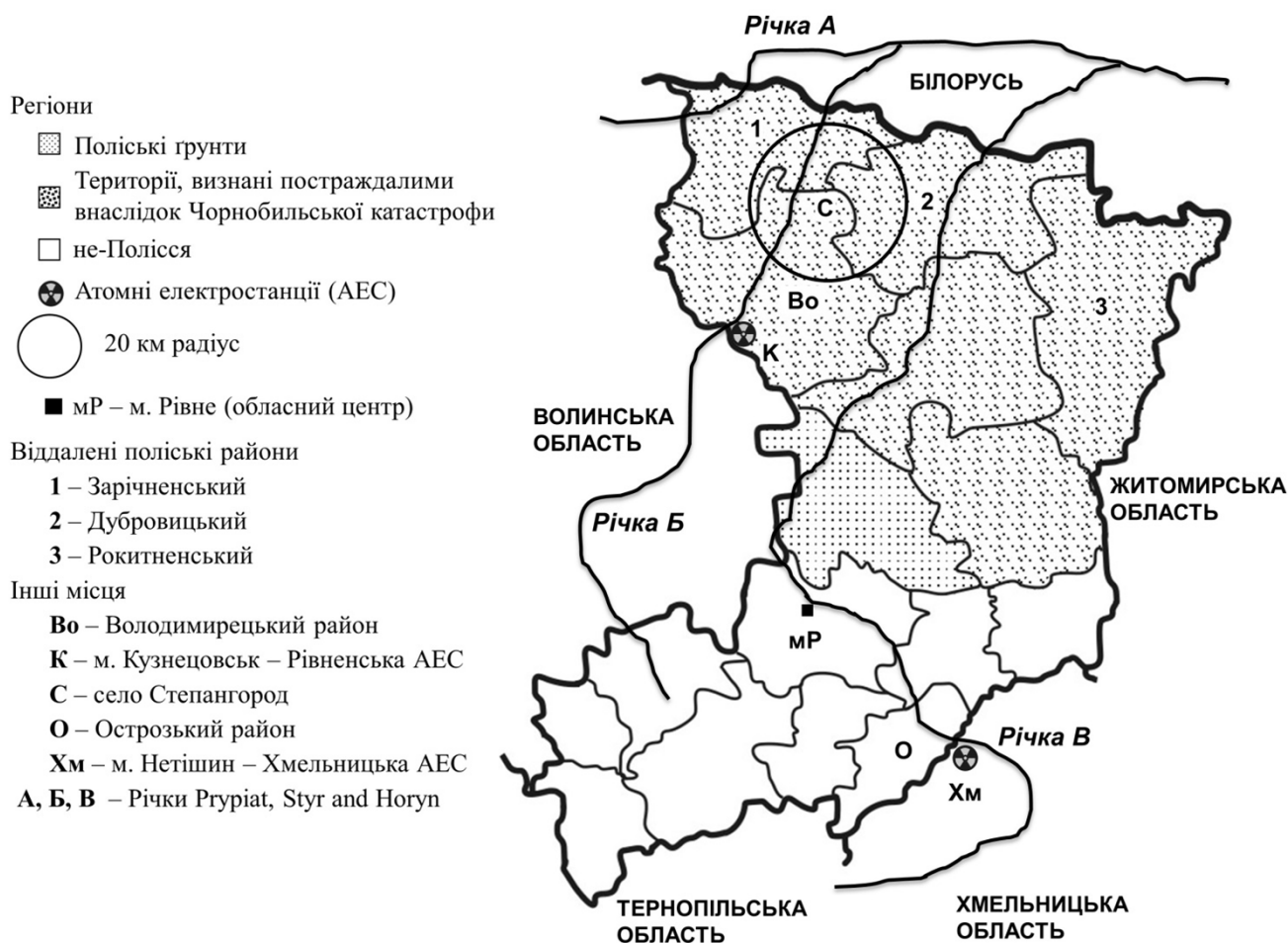


Рис. 3. Схематична карта Рівненської області

Таблиця 18. Середні рівні інкорпорованого Cs-137 (WBC, Бк).

| Територія          | WBC, Бк <sup>(1)</sup> |        |                        |        |
|--------------------|------------------------|--------|------------------------|--------|
|                    | Жінки <sup>(2)</sup>   |        | Вагітні <sup>(3)</sup> |        |
|                    | К-сть                  | Рівень | К-сть                  | Рівень |
| Північне Полісся   | 5054                   | 4365   | 1036                   | 3808   |
| Центральне Полісся | 13196                  | 1403   | 1882                   | 1856   |
| не-Полісся         | 7344                   | 435    | 1877                   | 713    |
| Рівненська область | 25594                  | 1710   | 4795                   | 1830   |

(1) Не включає осіб з інкорпорованим Cs-137 <100 Бк. (2) Не включає осіб молодше 20 років. (3) Включає осіб, вік яких 20-34 роки і вага 45-85 кг

Рівні ІР серед вагітних жінок зазвичай вищі, ніж у жінок загалом. Зберігаються і виражені в Бк/кг контрасти, які є свідченням того, що вони зумовлені не тільки контрастами маси тіла (Таблиця 18). Серед хлопчиків і дівчаток рівні ІР у Бк схожі, хоча з ростом і розвитком в дитинстві вони майже подвоюються.

Більш докладний опис забруднення та схильності до інкорпорації 137-Cs подано в нашому останньому звіті. (Wertelecki et al., 2016). Згодом рівні ІР в Поліссі знизились від середнього показника 13839 Бк серед чоловіків у 1993-1994 рр. до близько 2640 Бк протягом 2001-2010 рр. Середнє значення рівнів ІР в 2012-2013 рр. становило 3842 Бк.

Відповідні рівні серед жінок у ці періоди склали 13839, 2640 і 3842 Бк. Рисунок 4 ілюструє підвищений часовий тренд рівнів ІР в когорті 2010-2014 рр. порівняно з попередніми часовими періодами, справедливий як для дітей, чоловіків, жінок, так і вагітних жінок. Більш ранній аналіз показав, що

підвищення рівнів ІР було більшим у вагітних жінок, ніж серед амбулаторних пацієнтів жіночої статі, і що рівні РІР не залежали від віку (таблиця 19). Ці спостереження повністю виправдовують необхідність проспективних досліджень рівнів інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  та їх часових трендів.

Таблиця 18. Середні рівні інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  (WBC, Бк).

| Територія          | WBC, Бк <sup>(1)</sup> |        |                        |        |
|--------------------|------------------------|--------|------------------------|--------|
|                    | Жінки <sup>(2)</sup>   |        | Вагітні <sup>(3)</sup> |        |
|                    | К-сть                  | Рівень | К-сть                  | Рівень |
| Північне Полісся   | 5054                   | 4365   | 1036                   | 3808   |
| Центральне Полісся | 13196                  | 1403   | 1882                   | 1856   |
| не-Полісся         | 7344                   | 435    | 1877                   | 713    |
| Рівненська область | 25594                  | 1710   | 4795                   | 1830   |

(1) Не включає осіб з інкорпорованим  $^{137}\text{Cs}$  <100 Бк. (2) Не включає осіб молодше 20 років. (3) Включає осіб, вік яких 20-34 роки і вага 45-85 кг

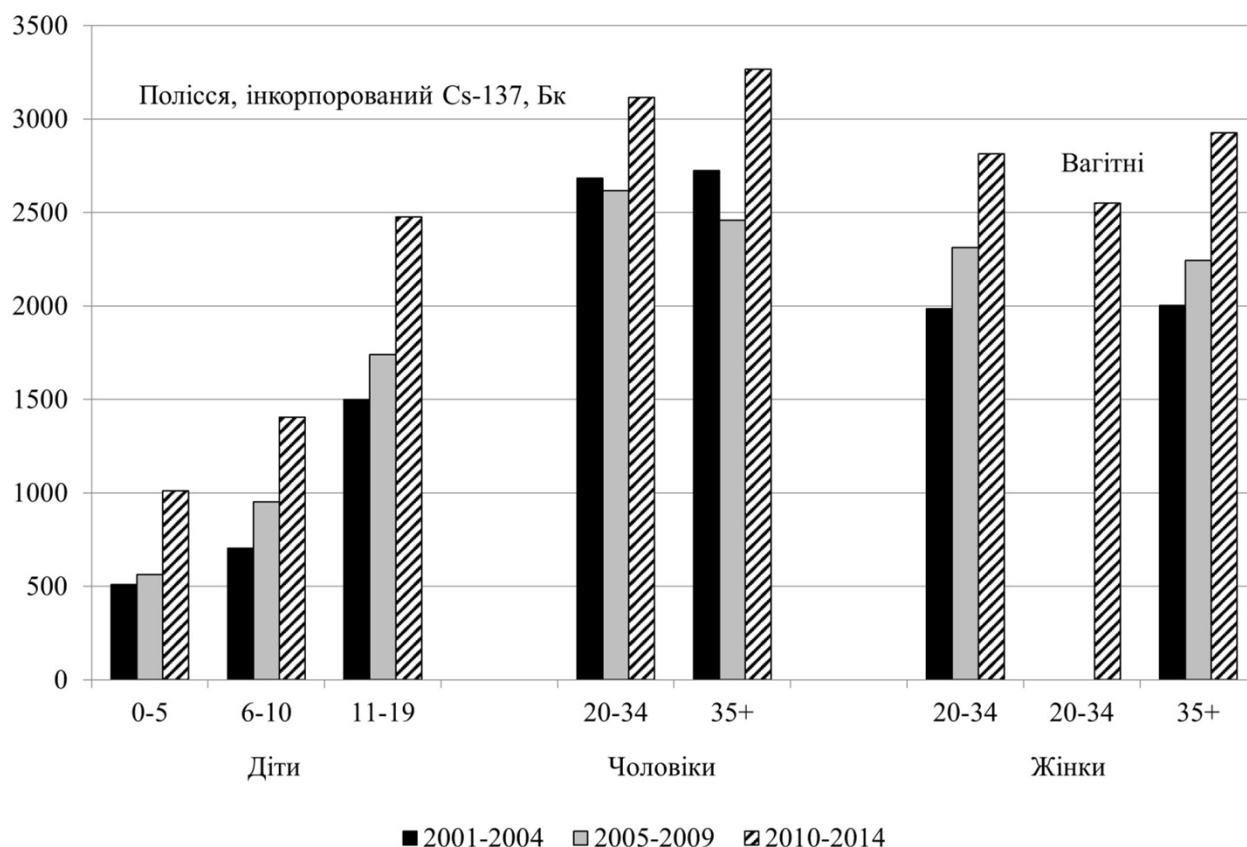


Рис. 4. Середні рівні інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  (Бк) серед дітей, дорослих і вагітних жінок, виміряні протягом трьох періодів часу.

Таблиця 19. Вагітні жінки<sup>(1)</sup> (2011-2014) – розподіл середніх рівнів Cs-137 та питомої радіоактивності (Бк/кг) за віком і регіоном Рівненської області

| Вік (в роках) | Регіон     | К-сть | Бк       |      |                   | Бк/кг    |      |                   |
|---------------|------------|-------|----------|------|-------------------|----------|------|-------------------|
|               |            |       | Середній | SD   | SE <sup>(2)</sup> | Середній | SD   | SE <sup>(2)</sup> |
| 20-22         | Полісся    | 733   | 2511     | 2242 | 82,8              | 41,0     | 37,8 | 1,4               |
|               | не-Полісся | 447   | 677      | 602  | 28,5              | 11,1     | 9,5  | 0,4               |
| 23-25         | Полісся    | 787   | 2539     | 2166 | 77,2              | 40,7     | 35,5 | 1,3               |
|               | не-Полісся | 488   | 732      | 612  | 27,7              | 11,6     | 9,4  | 0,4               |
| 26-28         | Полісся    | 640   | 2495     | 2039 | 80,6              | 39,0     | 33,5 | 1,3               |
|               | не-Полісся | 423   | 749      | 839  | 40,8              | 11,7     | 12,3 | 0,6               |
| 29-31         | Полісся    | 455   | 2625     | 3123 | 146,4             | 40,0     | 44,3 | 2,1               |
|               | не-Полісся | 317   | 709      | 517  | 29,0              | 10,9     | 8,4  | 0,5               |
| 32-34         | Полісся    | 303   | 2667     | 2839 | 163,1             | 39,2     | 40,7 | 2,3               |
|               | не-Полісся | 202   | 678      | 504  | 35,5              | 10,3     | 8,4  | 0,6               |
| All           | Полісся    | 2918  | 2549     | 2408 | 44,6              | 40,1     | 37,7 | 0,7               |
|               | не-Полісся | 1877  | 713      | 645  | 14,9              | 11,2     | 9,9  | 0,2               |

Скорочення: SD, стандартне відхилення; SE, стандартна похибка. (1) Включає перше вимірювання інкорпорованого Cs-137 (не менше 100 Бк) вагітних жінок з одноплідною вагітністю і вагою 45-85 кг, наступні вимірювання інкорпорованого Cs-137 не включались. (2)  $SE = SD/\sqrt{N}$ .

## ОБГОВОРЕННЯ

Початковий аналіз поєднаних даних Рівненської та Волинської областей за 2000-2002 рр. показав підвищену частоту ВНТ (Yuskiv et al., 2004). Пізніше було проведено аналіз даних лише Рівненської області. У 2002 р. моніторинг ВВР був поширений на Хмельницьку область та з 2008 розпочалось дослідження тератогенезу алкоголю. Аналіз даних Рівненської області за 2000-2006 рр. продемонстрував високі частоти ВНТ та їх переважання серед осіб жіночої статі у Поліссі. Частоти мікроцефалії, зрощених близнюків та тератом є підвищеними і також асоціюються з переважанням у осіб жіночої статі. Дані спостереження привернули увагу до бластопатій – категорії ВВР, які проявляються під час бластогенезу перед чи під час ранньої імплантації ембріона та зустрічаються переважно у осіб жіночої статі. Аналіз даних 2000-2009 рр. виявив тенденцію до збереження високих частот ВНТ, мікроцефалії та мікрофтальмії у Поліссі. Однак, серед випадків енцефалоцеле не спостерігалось переважання у Поліссі або серед осіб жіночої статі. У подальших аналізах дані щодо енцефалоцеле розглядались окремо від ВНТ. У процесі дослідження раціону харчування вагітних жінок з Полісся виявлено, що з продуктами харчування вони отримують щоденно 268 Бк 137-Cs, тобто більше за офіційно рекомендований норма-

тив 210 Бк. За даними літератури, середній рівень споживання з їжею 137-Cs у Поліссі ще вищий і відповідає 571 Бк (Wertelecki et al., 2014; Dancause et al., 2010; Shiraishi et al., 2008). Також було зазначено, що швидше за все алкоголь не є першопричиною підвищених частот ключових аномалій у Поліссі.

Інше пілотне дослідження показало, що разом із 137-Cs у картопляному бадиллі з Полісся також містився 90-Sr. Попередній аналіз дозиметрії 1156 вагітних жінок з Полісся і не-Полісся виявив, що 48% та 0,1% жінок відповідно, мали показники, що перевищують рекомендовану дозу 3700 Бк 137-Cs, встановлену для осіб молодших за 15 років. Рекомендований діапазон нормативів напевно є коректним, зважаючи на високу чутливість тканин ембріона, що швидко розвивається, до пошкоджень внаслідок впливу ІР. Четвертий аналіз даних 2000-2013 рр. був зосереджений на ІР, зокрема, дозиметрії 2073 та 1419 вагітних жінок з Полісся та не-Полісся, відповідно, та частоті ключових аномалій.

Слід зазначити, що більшість опублікованих результатів досліджень щодо впливу іонізуючої радіації (ІР) внаслідок Чорнобильської катастрофи на здоров'я людей були сфокусовані на дорослих, особливо на дослідженні ризиків виникнення у



них раку. Незалежних популяційних досліджень ВВР у дітей не тільки мало, але й вони стосувались населення, яке проживало на значній відстані від Чорнобиля і не зазнало такого впливу внаслідок Чорнобильської катастрофи, як населення Рівненського Полісся. Одне з таких досліджень, яке не показало зростання частот ВВР після Чорнобильської катастрофи, було проведено у регіонах Західної Європи (Dolk et al., 1999). Більше того, у звіті Міжнародного агентства з атомної енергії (ІАЕА), яке координує політику Організації Об'єднаних Націй та Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я щодо впливу Чорнобильської катастрофи, зазначалося, що «...оскільки на населення забруднених територій впливають досить низькі дози (ІР), то немає свідчень або вірогідності ... впливу ... на кількість мертвонароджень, негативних результатів вагітностей ... або на здоров'я дітей загалом» (ІАЕА, 2006). Проголошення цієї позиції, можливо, призвело до звуження ініціатив щодо досліджень ВВР у регіонах, забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи.

Цікаві дані щодо впливу ІР від атомних електростанцій було продемонстровано у трьох дослідженнях у Великій Британії і США: виявлено вищі частоти ВНТ на територіях поряд з ядерними комплексами та у потомства батьків, що працювали на комплексі; показано позитивну асоціацію між дією зовнішньої ІР до зачаття і підвищенням ризику мертвонародження з вродженою аномалією і високим ризиком мертвонародження з ВНТ. Дослідники вважали отримані ними результати істотними, але відкинули їх як “фальшиво позитивні” (Wertelecki et al., 2016, Hoffman and Fleming, 2005). Проте нещодавнє повідомлення про кластери ВНТ поблизу комплексу з виробництва плутонію у місті Хенфорд (США) спонукало до проведення дослідження, яке ще триває (Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Беручи до уваги ці дослідження, питання щодо зв'язку ВНТ та низьких доз ІР залишається актуальним. Більше того, високі частоти ВНТ, мікроцефалії та мікрофтальмії у Поліссі – регіоні, що зазнав суттєвого впливу ІР, є достатньо вагомим свідченням щодо необхідності подальшого дослідження.

Слід зазначити, що у Великобританії вплив чорнобильських радіоактивних осадів був досить значним, зокрема, в Уельсі та Південно-Західній Англії. Частоти ВНТ, мікроцефалії, мікрофтальмії

та зрощених близнюків, про які ці регіони звітують до EUROCAT, є одними із найвищих у Європі, а їх величини наближаються до частот вищевказаних ВВР у Рівненській області.

Дефіцит фолатів, як і ІР, може призводити до поломок двоспіральної ДНК (Courtemanche et al., 2006). Харчові добавки з фолієвою кислотою можуть значно зменшити популяційні частоти ВНТ. Проте не доведено, що дефіцит фолатів є безпосередньою причиною ВНТ в Рівненській області. Таким чином, взаємозв'язок між дефіцитом фолатів і частотою ВВР ще потребує дослідження.

Алкоголь та ІР можуть бути причиною подібних вроджених аномалій, наприклад, мікроцефалії. Результати наших досліджень свідчать, що алкоголь не є переважаючим тератогенним фактором у Поліссі (Wertelecki et al, 2014). Враховуюче вищевикладене, продовження цих досліджень є необхідним.

#### *ПЕРЕВАГИ ТА ОБМЕЖЕННЯ*

Наше дискриптивне епідеміологічне дослідження мало дві цілі: визначити частоти та диспропорції ВВР, а також встановити, наскільки алкоголь порівняно із ІР може бути причиною підвищеного рівня ВВР у Поліссі. Дизайн дослідження не передбачав встановлення причинно-наслідкових зв'язків, проте відповідає критеріям Bradford Hill Causation Criteria (Hill, 1965).

Переваги: значний об'єм популяційних спостережень; стабільно та постійно вищі частоти ключових аномалій з переважанням осіб жіночої статі паралельно із вищими рівнями ІР у Поліссі порівняно з не-Поліссям; немає даних щодо ролі алкоголю, як першопричини цих ВВР. У сенсі Bradford Hill Causation Criteria: стабільність, специфічність, тривалість та біологічні закономірності: зв'язок між підвищеними популяційними частотами п'яти категорій ВВР та підвищеним рівнем ІР в Поліссі стійкий і тривалий; незалежний збір даних на популяційній основі; підвищення частот ВВР відображає специфічні пошкодження в процесі бластогенезу та ранньої ембріональної імплантації.

#### *ВИСНОВКИ*

Частоти ВНТ, мікроцефалії та мікрофтальмії у Рівненській області загалом, і Поліссі зокрема, є постійно високими. Тому необхідно продовжувати подальші дослідження їх причин та асоціацій між

ВВР. Адже ці поєднання можуть мати спільні етіологічні і патогенетичні механізми. Дуже вірогідно, що результати таких досліджень висвітлять нові важливі для українського суспільства факти і допоможуть краще зрозуміти весь комплекс причин, що призводять до виникнення ВВР. Співпадіння підвищених частот бластопатій у Поліссі та високі рівні інкорпорованого Cs-137 у вагітних жінок вказують на асоціацію, але не є доказом причинно-наслідкового зв'язку.

Профілактика ВВР повинна бути першочерговим завданням навіть до отримання висновків

епідеміологічних досліджень. Загальновідомі основні профілактичні стратегії, які повинні бути впроваджені:

- ✓ прекоцепційне вживання фолієвої кислоти, що дозволить знизити щонайменше вдвічі частоту ВНТ;
- ✓ запобігання вживання алкоголю жінками до та під час вагітності;
- ✓ зниження впливу ІР шляхом уникнення вдихання та споживання з їжею <sup>137</sup>Cs для профілактики порушень розвитку в пре- і постнатальному періоді, а також лейкемії тощо.

### ЛІТЕРАТУРА

- Abdel-Salam G, Czeizel A. 2000. A case-control etiologic study of microcephaly. *Epidemiology* 11:571–575.
- Blettner M. 2000. European stillbirth proportion and Chernobyl. *Int J Epidemiol.* Jun;29(3):596-599.
- Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Stone D, Milan M. 1997. Are omphalocele and neural tube defects related congenital anomalies?: data from 21 registries in Europe (EUROCAT). EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet* 72:79–84.
- Carmi R, Boughman J. 1992. Pentalogy of Cantrell and associated midline anomalies: a possible ventral midline developmental field. *Am J Med Genet* 42:90–95.
- Casale P, Grady R, Waldhausen J, Joyner B, Wright J, Mitchell M. 2004. Cloacal exstrophy variants. Can blighted conjoined twinning play a role? *J Urol* 172:1103–1107.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Notes from the field: investigation of a cluster of neural tube defects — central Washington, 2010–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:728.
- Courtemanche C, Huang AC, Elson-Schwab I, et al. 2006. Folate deficiency and ionizing radiation cause DNA breaks in primary human lymphocytes: a comparison. *FASEB J* 18:209–211.
- Curry C, Boyd E, Stevenson RE. 2006. Ventral wall of the trunk. In: Stevenson R, Hall JG, editors. *Human malformations and related anomalies*, 2nd edn, епідеміологічних досліджень. Загальновідомі основні профілактичні стратегії, які повинні бути впроваджені:
- Chapter 23. New York: Oxford University Press Inc. p 1377–1407.
- Czeizel A, Opitz J. 1981. Schisis-association. *Am J Med Genet* 10:25–35.
- Dancuse KN, Yevtushok L, Lapchenko S, Shumlyansky I, Shevchenko G, Wertelecki W, Garruto RM. 2010. Chronic radiation exposure in the Rivne-Polissia region of Ukraine: implications for birth defects. *Am J Hum Biol.* Sep-Oct;22(5):667-74. DOI: 10.1002/ajhb.21063.
- Dolk H, Nichols R, EUROCAT Working Group. 1999. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe. *Int J Epidemiol.* 28:941–948.
- Du Plessis J, Winship W, Kirstein J. 1974. Fetus in fetu and teratoma. *S Afr Med J* 48:2119–2122.
- Edmonds H, Hawkins J. 1941. The relationship of twins, teratomas, and ovarian dermoids. *Cancer Res* 1:896–899.
- EUROCAT - European Surveillance of Congenital Anomalies. 2016. Available at: <http://www.eurocat-network.eu/> [Accessed 28 Jan 2016].
- Forrester MB, Merz RD. 2006. Descriptive epidemiology of teratoma in infants, Hawaii, 1986–2001. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Jan;20(1):54-8.
- Fraumeni J, Li F, Dalager N. 1973. Teratomas in children: epidemiologic features. *J Natl Cancer Inst* 51:1425–1430.

- Garabedian B, Fraser C. 1994. A familial association between twinning and upper-neural tube defects. *Am J Hum Genet* 55:1050–1053.
- Hill A. 1965. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58:295–300.
- Hoffman M, Fleming M. 2005. Chernobyl: the true scale of the accident: 20 years later, UN report provides definitive answers and ways to repair lives (press release) [online]. Available at: [www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr38/en/index1.html](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr38/en/index1.html). [September 17, 2013].
- Hwang P, Kousseff B. 2004. Omphalocele and gastroschisis: an 18
- IAEA. 2006. Chernobyl's legacy: health, environmental and socio-economic impacts and recommendations to the governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine. The Chernobyl Forum: 2003–2005. Second revised version [online]. Available at: <https://www.iaea.org/sites/default/files/chernobyl.pdf> [Accessed 28 Jan 2016].
- Korblein A. 2000. Author's response to Maria Blettner. *Int J Epidemiol*. 29:597-599.
- Korblein A. 2003. Strontium fallout from Chernobyl and perinatal mortality in Ukraine and Belarus. *Radiats Biol Radioecol*. Mar-Apr;43(2):197-202.
- Korblein A. 2006. Studies of pregnancy outcome following the Chernobyl accident. In: Chernobyl: 20 Years On. Busby CC, Yablokov A, eds. Documents of the ECRR 2006. No 1. Aberystwyth, UK: Green Audit Press, 227-243. Available at: <http://www.euradcom.org/publications/chernobylebook.pdf> [Accessed 23 Mar 2016].
- Korblein A. 2012. Infant mortality in Japan after Fukushima. *Strahlentelex* (ISSN 0931-4288). No 622-623 December 6. Available at: [http://www.strahlentelex.de/Infant\\_mortality\\_in\\_Japan\\_after\\_Fukushima.pdf](http://www.strahlentelex.de/Infant_mortality_in_Japan_after_Fukushima.pdf) [Accessed 22 Mar 2016].
- Korblein A. 2013. Decline of live births in Japan 9 months after Fukushima. *Strahlentelex* (ISSN 0931-4288). No 628-629 March 7. Available at: [http://www.strahlentelex.de/A-Korblein\\_spontaneous-abortion\\_english.pdf](http://www.strahlentelex.de/A-Korblein_spontaneous-abortion_english.pdf) [Accessed 22 Mar 2016].
- Korblein A, Kuchenhoff H. 1997. Perinatal mortality in Germany following the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys*. Feb;36(1):3-7.
- Lary J, Paulozzi L. 2001. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology* 64:237–251.
- Lee D, Cottrell J, Sanders R, Meyers C, Wulfsberg E, Sun C-CJ. 1999. OEIS complex (omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects) in monozygotic twins. *Am J Med Genet* 84:29–33.
- Likhtarev IA, Kovgan LN, Vavilov SE, Gluvchinsky RR, Perevoznikov ON, Litvinets LN, Anspaugh LR, Kercher JR, Bouville A. 1996. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by <sup>137</sup>Cs after the Chernobyl accident. Report 1. General model: ingestion doses and countermeasure effectiveness for the adults of Rovno Oblast of Ukraine. *Health Phys*. Mar;70(3):297-317.
- Likhtarev IA, Kovgan LN, Vavilov SE, Perevoznikov ON, Litvinets LN, Anspaugh LR, Jacob P, Pröhl G. 2000. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by <sup>137</sup>Cs after the Chernobyl accident. Report 2. Ingestion doses of the rural population of Ukraine up to 12 y after the accident (1986-1997). *Health Phys*. Oct;79(4):341-357.
- Martinez-Frias M, Frias J, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Urioste M. 1997. Epidemiologic analysis of the schisis association in the Spanish Registry of Congenital Malformations. *Am J Med Genet* 70:16-23.
- Martinez-Frias M, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E. 2000. Body stalk defects, body wall defects, amniotic bands with and without body wall defects, and gastroschisis: comparative epidemiology. *Am J Med Genet* 92:13–18.
- Martinez-Frias M, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias J. 2001. Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: two different expressions of a primary developmental field defect. *Am J Med Genet* 99:261–269.
- Mutchinick O, Luna-Munoz L, Amar E et al. 2011. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157C:274–287.
- Opitz J, Zanni G, Reynolds J Jr, Gilbert-Barnes E. 2002. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet* 115:269–286.
- Pauniah S, Heikinheimo O, Vetterranta K et al. 2013. High prevalence of sacrococcygeal teratoma in

- Finland – a nationwide population-based study. *Acta Paediatr* 102:e251–e256.
- Phelan MC, Hall JG. 2006. Twins. In: Stevenson R, Hall JG, editors. *Human malformations and related anomalies*, 2nd edn, Chapter 34. New York: Oxford University Press Inc. p 1377–1407.
- Rogers SC. 1976. Anencephalus, spina bifida, twins and teratoma. *Br J Prev Soc Med* 30:20–28.
- Scherb H, Weigelt E, Bruske-Hofeld I. 2000. Author's Response to Maria Blettner. *Int J Epidemiol*. 29:597–599.
- Schinzle A, Smith D, Miller J. 1979. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr* 95:921–930.
- Shaw G, Carmichael S, Kaidarova Z, Harris J. 2003. Differential risks to males and females for congenital malformations among 2.5 million California births, 1989–1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67:953–958.
- Shiraishi K, Ko S, Ban-Nai T, et al. 2008. Dietary intake of radioactive cesium for Ukrainians. *J Radioanal Nucl Chem* 275:411–415.
- Spencer R. 2001. Parasitic conjoined twins: external, internal (fetuses in fetu and teratomas), and detached (acardiacs). *Clin Anat* 14:428–444.
- Szabo N, Pap C, Kobor J, Svekus A, Turi S, Sztriha L. 2010. Primary microcephaly in Hungary: epidemiology and clinical features. *Acta Paediatr* 99:690–693.
- Tapper D, Lack E. 1983. Teratomas in infancy and childhood. *Ann Surg* 198:398–409.
- Warkany J. 1971. *Congenital malformations: notes and comments*. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers Inc. 1495 p.
- Wertelecki W. 2006. Birth defects surveillance in Ukraine: a process. *J Appl Genet*. 47(2):143–149.
- Wertelecki W. 2010. Malformations in a Chernobyl-impacted region. *Pediatrics*. Apr;125(4):e836–843. DOI: 10.1542/peds.2009-2219.
- Wertelecki W, Yevtushok L, Zymak-Zakutnia N, Wang B, Sosyniuk Z, Lapchenko S, Hobart HH. 2014. Blastopathies and microcephaly in a Chernobyl impacted region of Ukraine. *Congenit Anom (Kyoto)*. Aug;54(3):125–49. DOI: 10.1111/cga.12051.
- Wertelecki W, Koerblein A, Ievtushok B, Zymak-Zakutnia N, Komov O, Kuznietsov I, Lapchenko S, Sosyniuk Z. Elevated congenital anomaly rates and incorporated cesium-137 in the Polissia region of Ukraine. 2016. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Feb 12. DOI: 10.1002/bdra.23476.
- Wertelecki W, Chambers CD, Yevtushok L, Zymak-Zakutnya N, Sosyniuk Z, Lapchenko S, Ievtushok B, Akhmedzhanova D, Komov O. Chernobyl 30 years later: Radiation, pregnancies, and developmental anomalies in Rivne, Ukraine. *Eur J Med Genet*. 2016 Sep 30. pii: S1769-7212(16)30372-X. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.09.019. PubMed PMID: 27697599.
- Widney G. 1996. Dealing with Chernobyl's genetic legacy. *Lancet*. 14 September 348 (9029):748. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)65628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)65628-0).
- Windham G, Sever L. 1982. Neural tube defects among twin births. *Am J Hum Genet* 34:988–998.
- Yuskiv N, Andelin CO, Polischuk S, Shevchuk O, Sosyniuk Z, Vihovska T, Yevtushok L, Oakley GP Jr, Wertelecki W. 2004. High rates of neural tube defects in Ukraine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Jun;70(6):400–402.
- Zamostian P, Moysich KB, Mahoney MC et al. 2002. Influence of various factors on individual radiation exposure from the Chernobyl disaster. *Environ Health* 1:4. Available at: <http://www.ehjournal.net/content/1/1/4> [Accessed 17 March 2016].





**Вроджені вади розвитку в регіоні,  
що постраждав внаслідок Чорнобильської катастрофи**  
(English version - p. 55)

**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:**

ABCC – 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.

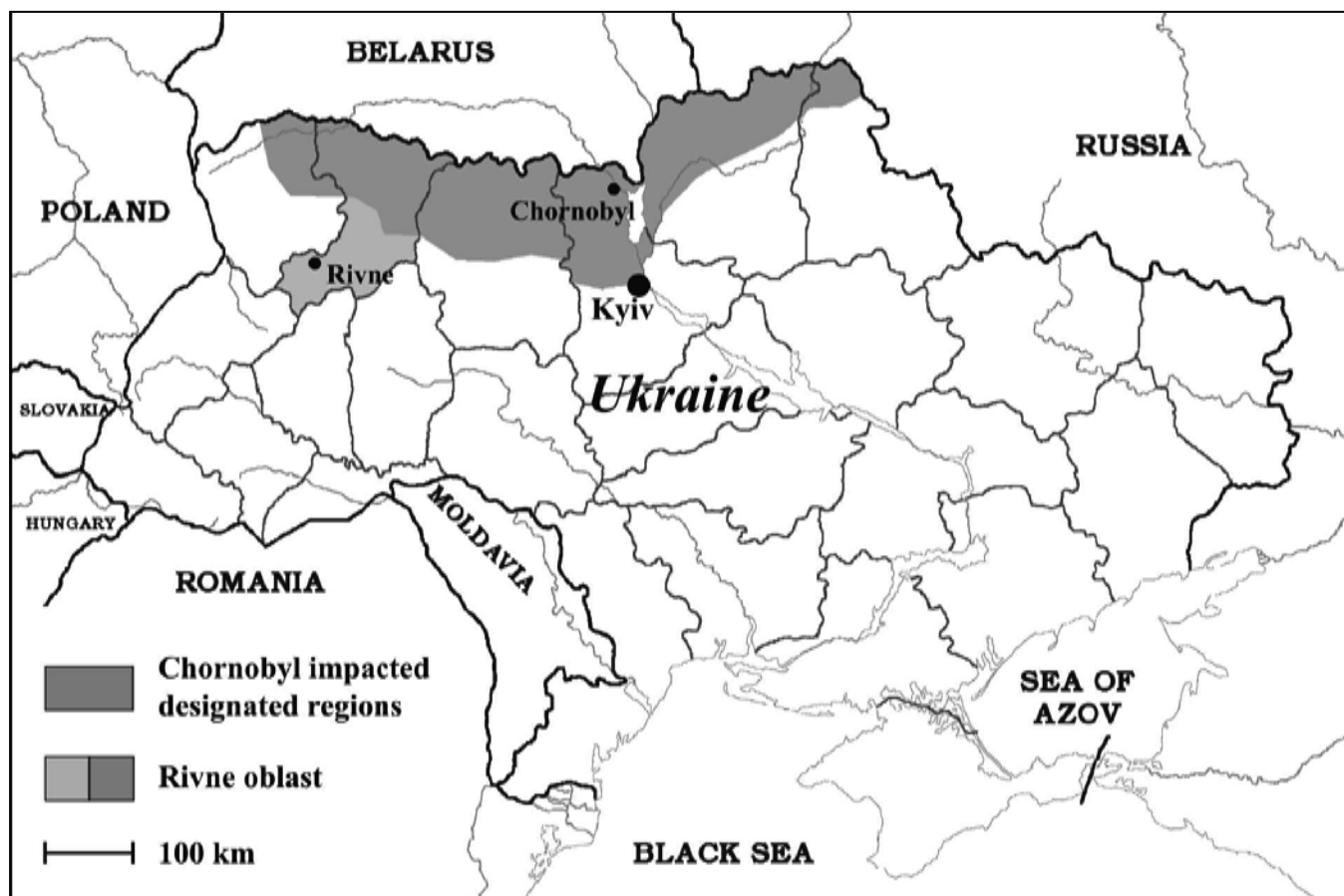


Рисунок 1. Карта України та її областей  
(Світло-сірим кольором виділені водні шляхи та берегові лінії)

## ВСТУП

У 1999 році у Рівненській та сусідніх областях<sup>1</sup> 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 Україні<sup>2</sup> 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 радіонуклідів<sup>3</sup>. 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 Білорусі.

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 високу<sup>4</sup> 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 алкоголю<sup>5</sup>.

## 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)<sup>6</sup>.

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 ЄВРОКАТ<sup>6</sup>. 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 рр<sup>4</sup>. Загальна частота ВНТ на Поліссі є значно вищою, ніж у неполіських 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.:жіні) 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, зрошені близнюки) чоловічої, жіночої, невизначеної або невідомої статі, включені до категорій «Разом»;

(\*\*) особи з ВНТ поранені 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 зрошені двійні (СТW); (1) включені акранія і екзенцефалія; (2) включена ініенцефалія; (3) включені рахішизис, цервікальний і торакальний спінальні шизиси; (4) включені шизиси нижче 11го 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 0,25-0,50<sup>8</sup>.

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)<sup>5</sup>.

**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<sup>го</sup> 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 думку<sup>9</sup>. 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»<sup>10</sup>. 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 катастрофи<sup>11</sup>. 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<sup>12, 13</sup>. Беручи до уваги ВВР у людини, ми вважаємо, що звіти АВСС становлять певний інтерес<sup>14</sup>. 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 (Н), 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 Н 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 хронічним»<sup>15</sup>.

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 кінцівок<sup>16</sup>. 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 аненцефалія<sup>18</sup>. Беручи до уваги ці та інші подібні дослідження, питання зв'язку ВНТ та низьких доз радіації залишається актуальним<sup>19-21</sup>. Більше того, паралельні високі частоти ВНТ, мікроцефалій та мікрофтальмій 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 фетального 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 радіації<sup>22</sup>. До якої міри синергічний вплив низьких доз радіації, вживання алкоголю та нестачі фолатів виражений у Рівненській області у вигляді ВНТ, мікроцефалій-мікрофтальмій, 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 вад<sup>23</sup>. 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 механізми<sup>24-27</sup>.

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%)...»<sup>25</sup>. 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% випадків<sup>26</sup> ВНТ у Європі поєднувались з омфалоцеле. За даними великого міжнародного дослідження, було виявлено поєднання ВНТ з одноставевими близнюками, особливо жіночої статі<sup>27</sup>.

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 тіла<sup>28</sup>. 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 Х-хромосоми більше, ніж однієї за раз, коли експресія групи материнських генів індукуює 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<sup>29,30</sup>. Раннє виникнення ВВР у монозиготних близнюків та зрощених двієнь є більш поширеним та має тенденцію виявлятися тільки в однієї дитини з двійні<sup>31</sup>. У Рівненській області рівень конкордантності вад у другій дитини в одноставевих двійнях приблизно дорівнює нулю. Дослідження зрощених двієнь також



показало, що вади частіше спостерігаються у правого з двійні, водночас у лівого плода вад не було<sup>32</sup>. 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 І типу, що був також виявлений у піддослідних мишей з інсулін-залежним цукровим діабетом<sup>35</sup>. Дослідження монозиготних дискордантних двієнь із синдромом Відемана-Беквіта переважно жіночої статі, викликає припущення, що механізм, подібний до інактивації Х-хромосоми, може призвести до геномного імпринтингу, що спричиняє виникнення комплексу вад<sup>36</sup>. 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****Вади невральної трубки**

- a \* AN, TW, M-M (disc.).
- b CRA, TW, F-F (disc.).
- c 1 CRA, OM, bilocular heart, F.  
2 CRA, OM, ocular proptosis, F.  
3 CRA, CL/P, F.  
4 AN, H-SB, bilat. red. forearm-legs, amb.  
5 AN, acrania, OM, unk.  
6 AN, MORPHTH, anotia, F.  
7 H-SB, iniencephaly, OM, F.  
8 H-SB, thoracolumbar, OM, CTW, disc F-F.  
9 H-SB, OM, pentalogy of Cantrell, M.  
10 H-SB, cong. Hydrocephalus, hypopl. legs, M.
- d 1 L-SB, MIC, CL/P, M.  
2 L-SB, bilat. CL/P, red. legs, M.  
3 L-SB, hypopl. left kidney, unk.  
L-SB, FAS, cong. hydrocephalus, F.
- e 1 EN occipital, OM, short vertebral column, unk.  
2 EN occipital, left multicystic kidney, M.
- Омфалоцеле**
- g 1 OM, CL unilat., trefoil calvarium, CHD, unk.  
2 OM, trefoil calvarium, unk.  
3 OM, CHD (common truncus arteriosus), F.
- h 1 OM, Patau synd. (clindx.), M.  
2 OM, Beckwith Wiedemann synd., M.
- Зрошені близнюки**
- i 1 CTW thoracopagus, F-F (disc.).  
2 CTW omphalopagus, unk.-unk.
- Мікроцефалія**
- j 1 MIC, agen. corpus callosum, CL/P, hypopl. left heart synd., F.  
2 MIC, CL/P bilat., microgyria, microtia, VSD, hand polydactyly, F.  
3 MIC, MORPHTH, renal hypopl., single umbilical artery, cong. right hip dislocation, F.  
4 MIC, hydrocephalus, agen. corpus callosum, esoph. atr., right descending aorta, left kidney apl., F.  
5 MIC, hydrocephalus, mult. jejunal atr., M.  
6 MIC, CLFT right, F.  
7 MIC, esoph. sten., diaphragmatic hernia, M.  
8 MIC, VSD, ASD (ostium secundum), M.  
1 MIC, Cri du chat synd. (46,XX,5p-), M.
- k

**НЕ ПОЛІССЯ****Вади невральної трубки**

- m 1 AN, TW, M-M (disc.).  
2 AN, TW, M-M (disc.).
- n 1 CRA, abdominoschisis, unk.  
2 CRA, esoph. atr., F.  
3 CRA, right multicystic kidney, F.  
4 AN, esoph. atr., F.  
5 AN, acrania, CL/P, unk.  
1 L-SB, TW, F-F (disc.).  
2 L-SB, TW, F (disc. F-M).
- p 1 L-SB, OM, CHD (hypopl. left heart), M.  
2 L-SB, OM, cong. hydrocephalus, diaphr. hernia, unk.  
3 L-SB, diaphr. hernia, anal atr., M.  
4 L-SB, red. legs, F.  
5 L-SB, VSD, short left tibia, M.
- q 1 EN occipital, VSD, M.  
2 EN frontal, amniotic bands, red. limbs, unk.  
1 EN occipital, fam. Meckel synd. (related to r2), M.  
2 EN occipital, fam. Meckel synd. (related to r1), unk.
- Омфалоцеле**
- s 1 OM, posterior cranial fossa cyst, diaphr. hernia, bilat. clubhands, unk.  
2 OM, Pentalogy of Cantrell, TW, (disc. amb.-M).  
3 OM, deformed lumbo-sacral spine and ankle joint, unk.  
4 OM, CL/P bilat., postaxial polyd. hands, single umbilical artery, F.  
OM, Patau synd. (clindx.), M.
- t
- Зрошені близнюки**
- u 1 CTW thoraco-omphalopagus, CHD (bilocular heart), F (disc. F-F).  
2 CTW cranio-thoraco-omphalopagus, F-F.  
3 CTW thoraco-omphalopagus, F-F.
- Мікроцефалія**
- v MIC, preaxial polyd., F.  
w 1 MIC, Seckel synd., M.  
2 MIC, Down synd. (clindx), F.  
3 MIC, FAS, MORPHTH, M.  
4 MIC, FAS, CP, F.  
5 MIC, FAS, ASD (ostium secundum), M.  
6 MIC, FAS, VSD, ASD (ostium secundum, pulmonary sten.), F.  
8 MIC, FAS, VSD, M.

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

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

#### Мікрофтальмія – анофтальмія

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

\*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** (розщипина губи); **clindx.** (клінічний діагноз без каріотипу); **CL/P** (розщипина губи і/або піднебіння); **cong.** (вроджений); **CRA** (краніошизис); **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** (первіко-торакальна SB); **hydrop.** (гідроцефалія); **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 невральної трубки); **OM** (омфалоцеле); **MORNTN** (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.** (невідомо стать); **unilat.** (однобічний); **VSD** (дефект міжшлуночної перетинки)

# PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

## **Malformations in a Chernobyl-Impacted Region**

Wladimir Wertelecki

*Pediatrics* 2010;125:e836-e843; originally published online Mar 22, 2010;

DOI: 10.1542/peds.2009-2219

The online version of this article, along with updated information and services, is  
located on the World Wide Web at:

<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/125/4/e836>

PEDIATRICS is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 1948. PEDIATRICS is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2010 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™





# Malformations in a Chernobyl-Impacted Region



**WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT:** No other population-based birth defects surveillance data applying international standards concerning rates in Ukraine are known. Furthermore, no other reports on chronic low-dose ionizing radiation exposure population effects related to Chernobyl expressed as malformations are known.



**WHAT THIS STUDY ADDS:** Population-based rates of NTDs and other malformations in Ukraine that may reflect composite impacts of low-dose radiation, folate deficiencies, and prenatal alcohol teratogenesis are provided. This study provides a baseline for prospective investigations.

**AUTHOR:** Wladimir Wertelecki, MD

*Medical Genetics and Pediatrics, University of South Alabama, Mobile, Alabama*

## KEY WORDS

alcohol, anencephaly, Chernobyl, Chornobyl, conjoined twin, fetal alcohol syndrome, folate, gender, ionizing, malformation, microcephaly, microphthalmia, monozygotic, neural tube defects, nutrition, omphalocele, radiation, sex, spina bifida, teratoma, twin, Ukraine

## ABBREVIATIONS

NTD—neural tube defect

EUROCAT—European Surveillance of Congenital Anomalies Organization

OR—odds ratio

CI—confidence interval

ABCC—Atomic Bomb Casualty Commission

[www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2219](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2219)

doi:10.1542/peds.2009-2219

Accepted for publication Nov 19, 2009

Address correspondence to Wladimir Wertelecki, MD, Medical Genetics and Pediatrics, University of South Alabama, Technology Research Park IV, Suite 220, 307 University Blvd N, Mobile, AL 36688. E-mail: [genfir3@gmail.com](mailto:genfir3@gmail.com)

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2010 by the American Academy of Pediatrics

**FINANCIAL DISCLOSURE:** *The author has indicated he has no financial relationships relevant to this article to disclose.*

## abstract

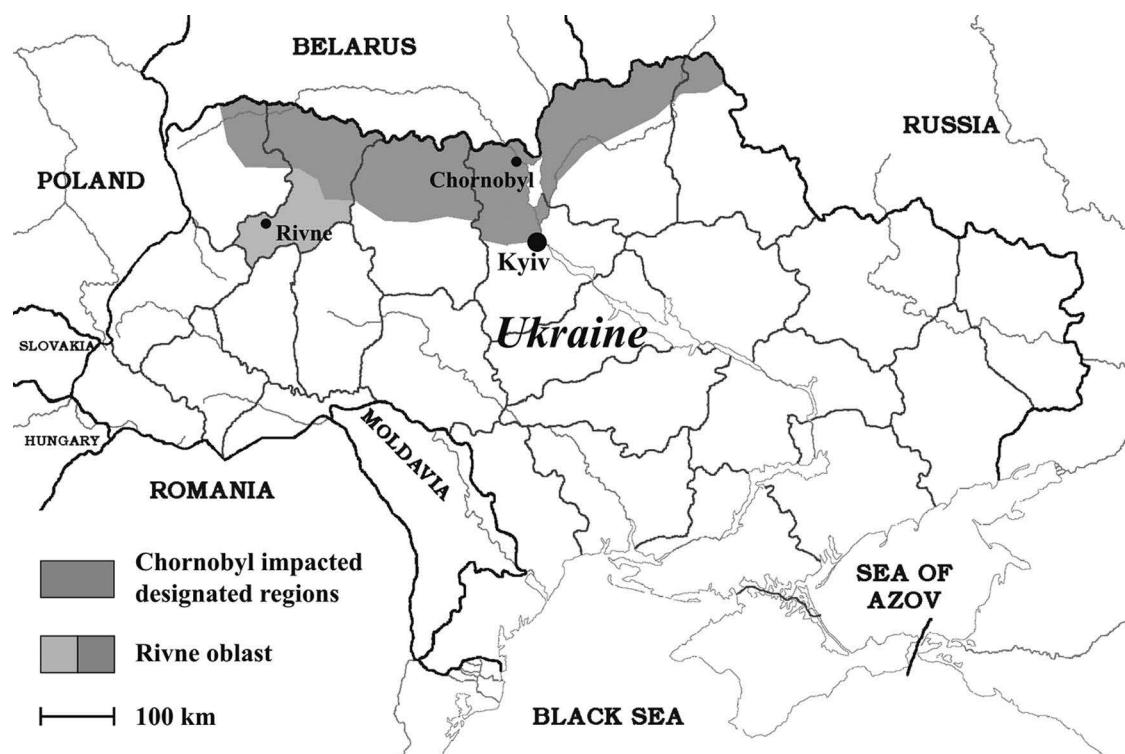


**OBJECTIVE:** One of the populations most exposed to chronic low-dose radiation from Chernobyl (Chernobyl in Russian) lives in Polissia, the region representing the northern half of Rivne Province (Oblast) in Ukraine. Here the patterns and population rates of malformations are reported and possible etiologic factors and regional contrasts are explored.

**PATIENTS AND METHODS:** Malformations, as defined by international standards, noted among all 96 438 births in Rivne between 2000 and 2006, were analyzed statistically. Contrasts of rates in Polissia compared with the rest of Rivne also were investigated.

**RESULTS:** The overall rate of neural tube defects in Rivne is among the highest in Europe (22.2 per 10 000 live births). The rates of conjoined twins and teratomas also seem to be elevated. In Polissia, the overall rates of neural tube defects are even higher (27.0 vs 18.3, respectively; odds ratio: 1.46 [95% confidence interval: 1.13–1.93]), and the rates of microcephaly and microphthalmia may also be elevated.

**CONCLUSIONS:** The malformation patterns observed suggest early disruptions of blastogenesis, manifesting as alterations of body axes, twinning, duplications, laterality, and midline formation. The results are sufficiently compelling to justify continuing and expanding this investigation of malformations in chronic low-dose radiation-impacted regions of Ukraine. *Pediatrics* 2010;125:e836–e843

**FIGURE 1**

Outline of Ukraine, its provinces (Oblasts), and its waterways and coastlines.

In 1999, a Ukrainian population-based malformations surveillance system was established in Rivne and other provinces.<sup>1</sup> The Rivne Province is located nearly 250 km west of the Chornobyl atomic power plants, and its northern half is a region known as Polissia. The Chornobyl explosion and fire started on April 26, 1986, and caused ionizing radiation-contamination across northwestern Ukraine. In Rivne, all Polissia counties (raions) were officially designated as significantly impacted (Fig 1). In addition, the Polissian radiation-contaminated soils have one of the highest known transfer rates of  $Cs^{137}$  from soil to the food chain known in Ukraine.<sup>2</sup> Recent radiation surveys confirmed that ingestion of  $Cs^{137}$ -contaminated foods, in particular milk and related products, is the main source of radiation exposures.<sup>3</sup> Since recorded history, Polissia has been inhabited by "Polishchuks" (forest dwellers), whose culture has characteristics in common with those of

other isolated populations. Most Polishchuks inhabit small villages and primarily subsist on homegrown vegetables, animal products, home-produced milk, and dietary supplements gathered in nearby forests (from wild berries and wild mushrooms, as well as by hunting and fishing). Polissia also extends to adjoining provinces in Ukraine and Belarus.

The current investigation was prompted by persisting public concerns about the impact of Chornobyl-related chronic radiation exposure on pregnancy outcomes and lack of population-based malformations data collected according to international standards. After 2 years of malformations monitoring, rates of neural tube defects (NTDs) including anencephaly, iniencephaly, rachischisis, spina bifida, and encephaloceles in Northwestern Ukraine (Volyn and Rivne provinces) were noted to be elevated.<sup>4</sup> In addition, recurrent births of conjoined-twin sets were noted in Rivne,

with none in 2 adjoining provinces (Volyn and Khmelnytsky).

The goal of this report is to present population rates of selected malformations noted during a 7-year period of standardized data collection and to compare and contrast these rates in the Polissian and non-Polissian regions of the Rivne Province. The specific malformations selected for comparison were NTDs; malformations related to twinning including conjoined twins, teratomas, and also microcephaly; and microphthalmia, all of which are malformations that may be due to prenatal exposure to ionizing radiation and the last two (microcephaly and microphthalmia) can also be due to prenatal exposure to alcohol.<sup>5</sup>

## PATIENTS AND METHODS

In this report, the following conventions apply: "Rivne," unless specified otherwise, means Rivne Province, the capital of which is likewise named

Rivne; Kostopil County represents a transition zone (the soils are characteristic of Polissia, but the inhabitants are not Polischuks); Kostopil is included in the non-Polissia category; and “rates in Europe” refer to those reported by the European Surveillance of Congenital Anomalies Organization (EUROCAT) for 2000–2006 (excluding instances because of chromosomal abnormalities).<sup>6</sup>

The malformation data presented were derived from virtually all 96 438 infants born in Rivne between 2000 and 2006, including from pregnancy terminations, pregnancy losses, stillbirths, and live births ascertained up to the age of 1 month. The methods used to ascertain and classify malformations conformed to the standards of the EUROCAT as described elsewhere.<sup>6</sup> Infants with malformations

are computed into a single category in a priority order reflected in data presentation. Data for infants with disorders of established etiology or pathogenesis are included in Table 1 and excluded from calculation of rates presented in Table 2. Microcephaly is defined as an occipitofrontal circumference at least 3 SDs below the norm for gestational age and gender of the infant using standard growth curves. Mi-

**TABLE 1** Individuals With Selected Malformations in Polissia and Non-Polissia Regions of Rivne, Ukraine

|                                        | Polissia, <i>n</i> |      |                |                | Non-Polissia, <i>n</i> |                |                |                 | All Rivne, <i>n</i> |        |        |
|----------------------------------------|--------------------|------|----------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------|--------|--------|
|                                        | Total              | Case | M              | F              | Total                  | Case           | M              | F               | Total               | M      | F      |
| All births (2000–2006)                 | 43 392             |      | 22 346         | 21 028         | 53 046                 |                | 27 391         | 25 624          | 96 438              | 49 737 | 46 652 |
| NTD <sup>a</sup>                       | 118                |      | 42             | 56             | 99                     |                | 34             | 34              | 217                 | 76     | 90     |
| Craniocervicothoracic                  | 55                 |      | 20             | 25             | 43                     |                | 13             | 15              | 98                  | 33     | 40     |
| Isolated                               | 45                 |      | 18             | 19             | 38                     |                | 13             | 12              | 83                  | 31     | 31     |
| Anencephaly <sup>b</sup>               | 23                 | a    | 9 <sup>c</sup> | 10             | 25                     | m              | 8 <sup>d</sup> | 8               | 48                  | 17     | 18     |
| Cranio-rachischisis <sup>e</sup>       | 14                 | b    | 4              | 8 <sup>c</sup> | 10                     |                | 2              | 4               | 24                  | 6      | 12     |
| High spina bifida <sup>f</sup>         | 8                  |      | 5              | 1              | 3                      |                | 3              | 0               | 11                  | 8      | 1      |
| Not isolated                           | 10                 | c    | 2              | 6 <sup>d</sup> | 5                      | n              | 0              | 3               | 15                  | 2      | 9      |
| Lumbo-sacral spina bifida <sup>g</sup> | 43                 |      | 19             | 18             | 39                     |                | 17             | 16              | 82                  | 36     | 34     |
| Isolated low spina bifida              | 39                 |      | 17             | 17             | 34                     | o <sup>c</sup> | 14             | 15 <sup>c</sup> | 73                  | 31     | 32     |
| Not isolated                           | 3                  | d    | 2              | 0              | 5                      | p              | 3              | 1               | 8                   | 5      | 1      |
| Syndromes <sup>h</sup>                 | 1                  | e    | 0              | 1              | 0                      |                | 0              | 0               | 1                   | 0      | 1      |
| Spina bifida isolated site undefined   | 11                 |      | 2              | 8              | 4                      |                | 0              | 1               | 15                  | 2      | 9      |
| Encephaloceles                         | 9                  |      | 1              | 5              | 13                     |                | 4              | 2               | 22                  | 5      | 7      |
| Isolated                               | 7                  |      | 0              | 5              | 9                      |                | 2              | 2               | 16                  | 2      | 7      |
| Not isolated                           | 2                  | f    | 1              | 0              | 2                      | q              | 1              | 0               | 4                   | 2      | 0      |
| Syndromes <sup>h</sup>                 | 0                  |      | 0              | 0              | 2                      | r              | 1              | 0               | 2                   | 1      | 0      |
| Omphaloceles <sup>i</sup>              | 9                  |      | 6              | 1              | 15                     |                | 5              | 3               | 24                  | 11     | 4      |
| Isolated                               | 4                  |      | 4              | 0              | 10                     |                | 4              | 2               | 14                  | 8      | 2      |
| Not isolated                           | 3                  | g    | 0              | 1              | 4                      | s <sup>c</sup> | 0              | 1               | 7                   | 0      | 2      |
| Syndromes <sup>h</sup>                 | 2                  | h    | 2              | 0              | 1                      | t              | 1              | 0               | 3                   | 3      | 0      |
| Conjoined twins                        | 2                  | i    | 0              | 1              | 3                      | u              | 0              | 3               | 5                   | 0      | 4      |
| Teratomas <sup>j</sup>                 | 5                  |      | 1              | 1              | 2                      |                | 0              | 2               | 7                   | 1      | 3      |
| Microcephaly                           | 21                 |      | 9              | 12             | 14                     |                | 7              | 7               | 35                  | 16     | 19     |
| Isolated                               | 8                  |      | 2              | 6              | 6                      |                | 3              | 3               | 14                  | 5      | 9      |
| Not isolated                           | 8                  | j    | 3              | 5              | 1                      | v              | 0              | 1               | 9                   | 3      | 6      |
| Syndromes <sup>h</sup>                 | 5                  | k    | 4              | 1              | 7                      | w              | 4              | 3               | 12                  | 8      | 4      |
| Microthalamos <sup>k</sup>             | 8                  |      | 2              | 6              | 2                      |                | 2              | 0               | 10                  | 4      | 6      |
| Isolated                               | 2                  |      | 0              | 2              | 1                      |                | 1              | 0               | 3                   | 1      | 2      |
| Not isolated                           | 6                  | l    | 2              | 4              | 1                      | x              | 1              | 0               | 7                   | 3      | 4      |
| All                                    | 163                |      | 60             | 77             | 135                    |                | 48             | 49              | 298                 | 108    | 126    |
| Isolated                               | 123                |      | 44             | 59             | 107                    |                | 37             | 40              | 230                 | 81     | 99     |
| Not isolated                           | 32                 |      | 10             | 16             | 18                     |                | 5              | 6               | 50                  | 15     | 22     |
| Syndromes <sup>h</sup>                 | 8                  |      | 6              | 2              | 10                     |                | 6              | 3               | 18                  | 12     | 5      |

Unique individuals (singleton, twin, or conjoined twins) of male, female, or unknown gender are included in the “total” categories.

<sup>a</sup> Individuals with NTDs are computed first, followed by those with omphalocele, those who are conjoined twins, teratomas, microcephaly, and microphthalmia, other concurrent malformations are described in the Appendix (cases a–x). Appendix is published as supplemental information at [www.pediatrics.org/content/full/125/4/e836](http://www.pediatrics.org/content/full/125/4/e836).

<sup>b</sup> Acrania and exencephaly are included.

<sup>c</sup> Inclusion of individuals who are a twin.

<sup>d</sup> Inclusion of individuals who are a member of a conjoined-twin set.

<sup>e</sup> Includes iniencephaly.

<sup>f</sup> Includes cervical or thoracic spinal schises.

<sup>g</sup> Includes spinal schises distal to the 11th thoracic vertebra.

<sup>h</sup> Instances likely to be due to mutations, chromosomal defects and exposures to alcohol.

<sup>i</sup> Excludes gastroschisis.

<sup>j</sup> All were isolated sacrococcygeal teratomas.

<sup>k</sup> Includes anophthalmia and microphthalmia.

**TABLE 2** Individuals With Malformations and Rates Per 10 000 Births Excluding Instances of Likely Mutations, Chromosomal Defects or Prenatal Exposures to Alcohol

|                        | Polissia      |                  |      | Non-Polissia  |                  |      | All Rivne     |                  |      | Polissia vs Non-Polissia |                 |                 |
|------------------------|---------------|------------------|------|---------------|------------------|------|---------------|------------------|------|--------------------------|-----------------|-----------------|
|                        | All, <i>n</i> | Rate, per 10 000 | M/F  | All, <i>n</i> | Rate, per 10 000 | M/F  | All, <i>n</i> | Rate, per 10 000 | M/F  | <i>P</i> <sup>a</sup>    | OR <sup>b</sup> | CI <sup>c</sup> |
| All births (2000–2006) | 43 392        | NA               | 1.06 | 53 046        | NA               | 1.07 | 96 438        | NA               | 1.07 | NA                       | NA              | NA              |
| NTDs                   | 117           | 27.0             | 0.76 | 97            | 18.3             | 0.97 | 214           | 22.2             | 0.84 | 0.003                    | 1.46            | 1.13–1.93       |
| Isolated               | 102           | 23.5             | 0.76 | 85            | 16               | 0.97 | 187           | 19.4             | 0.84 | 0.006                    | 1.47            | 1.09–1.96       |
| Omphalocele            | 7             | 1.6              | NA   | 14            | 2.6              | NA   | 21            | 2.2              | NA   | 0.28                     | 0.61            | 0.21–1.62       |
| Conjoined twins        | 2             | NA               | NA   | 3             | NA               | NA   | 5             | NA               | NA   | 0.59                     | 0.82            | 0.07–7.12       |
| Teratomas              | 5             | 1.2              | NA   | 2             | 0.4              | NA   | 7             | 0.7              | NA   | 0.15                     | 3.06            | 0.50–32.1       |
| Microcephaly           | 16            | 3.7              | 0.45 | 7             | 1.3              | 0.75 | 23            | 2.4              | 0.53 | 0.02                     | 2.8             | 1.15–6.79       |
| Microphthalmos         | 8             | 1.8              | NA   | 2             | 0.4              | NA   | 10            | 1.0              | NA   | 0.03                     | 4.89            | 1.04–23.03      |
| All                    | 155           | 35.7             | 0.72 | 125           | 23.6             | 0.91 | 280           | 29.0             | 0.79 | 0.0003                   | 1.52            | 1.20–1.91       |
| Isolated               | 123           | 28.3             | 0.75 | 107           | 20.2             | 0.93 | 230           | 23.8             | 0.82 | 0.006                    | 1.41            | 1.08–1.82       |
| Not isolated           | 32            | 7.4              | 0.63 | 18            | 3.4              | 0.83 | 50            | 5.2              | 0.68 | 0.005                    | 2.17            | 1.22–3.87       |

M/F indicates male/female ratio; NA, not applicable (small number of observations).

<sup>a</sup> *P* value of Fisher's exact test.

<sup>b</sup> Odds ratio.

<sup>c</sup> 95% confidence interval.

crophthalmia and anophthalmia were merged into a single category, a distinction that otherwise would require autopsy studies. Statistical comparisons between specific malformation rates were made between Polissian and non-Polissian regions by using  $\chi^2$  or Fisher's exact test as appropriate, and the unadjusted odds ratios (ORs) and the corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated.

## RESULTS

Table 1 lists the number of individuals with selected malformations according to gender, region, and overall for 2000–2006. Table 2 lists the rates per 10 000 births after exclusion of instances likely to be because of mutations, chromosomal defects, and exposures to alcohol.

The overall rate of NTDs in Rivne was 22.2 per 10 000 births. This rate is nearly identical to the rate of 21 in Northwestern Ukraine (provinces of Rivne and Volyn) reported for 2000–2002.<sup>4</sup> The overall NTD rates in Polissia were significantly higher than in non-Polissia (27.0 vs 18.3) and higher than the rates reported during the same period in Europe by monitoring systems with at least 50 recorded instances of NTD. The average rate in Europe was

9.43, and the highest was 15.34, recorded in Wales.<sup>6</sup> The proportions of isolated NTDs in Polissia versus non-Polissia were similar (86%) as were NTD subcategories. Early detection of NTDs (before the 28th week of gestation) was less frequent in Polissia (69%) compared with 77% in non-Polissia (data not shown). The overall NTD male/female ratio was 0.84 (Table 2). Among those of known gender, 5 of 6 of the conjoined-twin sets and 3 of 4 of those with teratomas were girls (Table 1 and Appendix).

The association of NTDs with omphaloceles was noted in 9 of 217 (4.1%) individuals with NTDs compared with the overall omphalocele rate of 0.04% (all instances) or 0.015% (isolated instances). There were 7 individuals with an NTD-omphalocele association. Among those of known gender, 4 of 6 were girls from Polissia, and 1 of 2 was a boy from non-Polissia (Appendix). In Europe, the omphalocele rates reported by the EUROCAT during the same period (based on at least 25 instances) are similar (0.02%).

Concerning twinning, 6 of 217 individuals with NTDs were twins, and another was a co-twin member of a craniothoracopagus set with a large lumbosa-

cral spina bifida, and an omphalocele, whereas her co-twin was malformation-free (Table 1 and Appendix). In addition, there were 5 other conjoined-twin sets (a thoracopagus set with 1 co-twin with bilocular heart, 2 thoracophalopagi, and single instances of craniothoracopagus and omphalopagus sets). The Rivne rate of conjoined twins was 0.62 compared with 0.18 in Europe and 0.12 in the metropolitan Atlanta area.<sup>6,7</sup> The rates of conjoined twins were similar in the Polissian and non-Polissian areas, but the numbers were very small. Regarding nonconjoined twins, there were 757 pairs of known gender. As shown in Table 3, 34 twins were malformed, and their co-twins were malformation-free, 25 of whom were of the same gender. There were 6 twins with NTDs, 5 of the co-twins were of the same gender, and all were malformation-free. There were 7 sacrococcygeal teratomas for an overall rate in Rivne of 0.73, although published rates have been within the range of 0.25 to 0.50.<sup>8</sup>

As shown in Table 2, rates of microcephaly and microphthalmia of unknown etiology were 2.4 and 1.0, respectively, and were significantly higher in Polissia than in non-Polissia



**TABLE 3** Malformations Among 1514 Twin Individuals of Known Gender and Members of Nonconjoined Twin Pairs

|                | Polissia,<br><i>n</i> |                 | Non-Polissia,<br><i>n</i> |                | Rivne Oblast,<br><i>n</i> |    |
|----------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|----------------|---------------------------|----|
| Like-gender    | 260                   | 12 <sup>a</sup> | 282                       | 13             | 542                       | 25 |
| Male-male      | 141                   | 9 <sup>b</sup>  | 133                       | 9 <sup>d</sup> | 274                       | 18 |
| Female-female  | 119                   | 3 <sup>c</sup>  | 149                       | 4 <sup>e</sup> | 268                       | 7  |
| Unlike-gender  | 92                    | 5 <sup>f</sup>  | 123                       | 4 <sup>g</sup> | 215                       | 9  |
| All twin pairs | 352                   | 17              | 405                       | 17             | 757                       | 34 |

<sup>a</sup> Number of twin individuals with malformations (excluding first-degree hypospadias); all co-twins were malformation-free.

<sup>b</sup> Anencephaly, microtia-atretic ear canal, esophageal atresia and tetralogy of Fallot, 3 instances of ventricular septal defect, undefined cardiac malformation, Down syndrome, and balanic hypospadias.

<sup>c</sup> Craniorachischisis, cardiac malformation, and polycystic kidney.

<sup>d</sup> Two instances of anencephaly, ventricular septal defect, 3 instances of balanic hypospadias, jejunal atresia, penoscrotal hypospadias, and right upper limb reduction anomalies.

<sup>e</sup> Dandy-Walker syndrome, single cardiac ventricle, ventricular septal defect, and low spina bifida.

<sup>f</sup> A male with congenital hydrocephalus, a male with ventricular septal defect, a female with an abdominal wall defect, a male with severe left ureterohydronephrosis, and a male with amniotic band syndrome.

<sup>g</sup> A male with cardiac malformation; a female with low spina bifida; a male with Down syndrome; and a female product of in vitro fertilization with an absent shoulder, forearm, femur, and cystic hygroma.

(3.7 vs 1.3, respectively; OR: 2.8 [95% CI: 1.15–6.79] and 1.8 vs 0.4; OR: 4.89 [95% CI: 1.04–23.03]). The combined frequency of microcephaly and microphthalmia (which can result from ionizing radiation) was likewise significantly higher in Polissia versus non-Polissia (5.5 vs 1.7, respectively; OR: 3.3 [95% CI: 1.52–7.02]).<sup>5</sup>

## DISCUSSION

The risk factors in Rivne manifested as malformations include, among others, low-dose ionizing radiation, prenatal alcohol exposure, and, in view of the high prevalence of NTDs, probably folate deficiency. These factors can disrupt embryonal development before the third week after fertilization.

A report by the Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, focused on health effects of low-level exposures, summarized prevalent

views.<sup>9</sup> Authors of the report noted that “the estimates of genetic risks in humans are based primarily on experimental data obtained with laboratory animals.”<sup>9</sup> Authors of another report by the International Atomic Energy Agency, which coordinates United Nations and World Health Organization policies on Chernobyl health effects, asserted that “because of the relatively low doses to residents of contaminated territories [in Ukraine, that there is] no evidence or likelihood [of detecting effects] . . . on the number of stillbirths, adverse pregnancy outcomes . . . or overall child health.”<sup>10</sup> This position statement may have had a chilling effect on initiatives focused on investigations of malformation patterns and rates in Chernobyl-impacted regions and may reflect a reliance on interpretations of data collected in Japan by investigators sponsored by the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC). Other reports, also based on ABCC data, described the association of ionizing radiation exposure with microcephaly, and some of them have stressed that similar studies are desirable in Chernobyl-impacted areas.<sup>11</sup> Such recommendations were not included among those endorsed by the International Atomic Energy Agency. However, several Chernobyl-related investigations have pointed toward its impact on human health and the genome.<sup>12,13</sup> With respect to human malformations, 2 ABCC reports are of interest.<sup>14</sup> The first provided details of the methods and population studied, and the second report was focused on the array of malformations noted among children of nonconsanguineous parents, neither of whom were exposed to significant doses of radiation. The aim of the investigation was to provide normative malformations data for Japan for comparison with other countries. The overall conclusion was that “the biological impact of congenital malformations is very similar in all

populations.” However, the report also noted that “the frequency of malformed infants was significantly higher ( $P < .05$ ) in Hiroshima and Nagasaki than in Kure (a control site). It should be noted that the array of malformations in Hiroshima-Nagasaki was similar to that in Rivne. Specifically, among 26 012 children from Hiroshima, 30 240 from Nagasaki, and 7544 children from Kure, there were conjoined twins (Hiroshima-Nagasaki, 1; Kure, 0), situs inversus (Hiroshima-Nagasaki, 2; Kure, 0), teratoma (Hiroshima-Nagasaki, 3; Kure, 0), NTD (Hiroshima-Nagasaki, 46; Kure, 5), omphalocele (Hiroshima-Nagasaki, 5; Kure 1), microcephaly (Hiroshima-Nagasaki, 3; Kure, 0), anophthalmia (Hiroshima-Nagasaki, 15; Kure, 0), and atresia ani (Hiroshima-Nagasaki, 13; Kure, 0). Comparisons of low-dose radiation exposures and dosimetry in Japan and in Ukraine are complex; in Japan exposures were acute and in Ukraine exposures are chronic.<sup>15</sup>

With respect to Chernobyl, investigations in Belarus of pregnant women and newborns residing in the most severely impacted regions by radiation suggested an increase of the frequency of dicentric and ring chromosomes. Also noted was an increase in frequency of multiple congenital malformations and limb defects.<sup>16</sup> A comprehensive investigation of nearly half a million Swedish children born between 1983 and 1988 demonstrated that those in utero exposed at ~8 to 25 weeks of gestation during the Chernobyl accident had worse school outcomes than other birth cohorts. The impact was greatest in the 8 municipalities with the highest level of fallout.<sup>13</sup> Such findings are consonant with the view that the higher microcephaly rates noted in Polissia may also be because of chronic exposures to ionizing radiation.

Two investigations focused on areas in proximity to atomic nuclear plants,

Hanford, California, and Sellafield, United Kingdom, are of interest. The first investigation found a significant association with NTDs, which was dismissed by the authors primarily because it contradicted conclusions based on ABCC data mentioned earlier.<sup>17</sup> The second investigation showed a significant increased risk for stillbirths with congenital anomalies, in particular NTDs, most of which were anencephaly.<sup>18</sup> Taking into account these and other similar investigations, the question of a low-dose radiation NTD association remains extant.<sup>19–21</sup> In addition, the concurrent higher frequency of NTDs, microcephaly, and microphthalmia in Polissia, a region significantly exposed to low-dose radiation, is a finding sufficiently compelling to call for additional study.

Concerning the teratogenesis of alcohol, it is beyond dispute that prenatal exposures give rise to fetal alcohol spectrum disorders, which include microcephaly and microphthalmia. The relatively high proportion of microcephaly in combination with fetal alcohol spectrum disorders noted in Rivne underscores the importance for prospective investigations of microcephaly to include a focus on alcohol teratogenesis. Furthermore, high NTD rates in Rivne also suggest that folate deficiency may be prevalent, a factor that also may negatively affect DNA stability and repair, in a manner similar to exposures to low-dose radiation.<sup>22</sup> To what extent synergistic effects of low-dose radiation, alcohol consumption, and folate deficiency are expressed in Rivne as NTDs, microcephaly-microphthalmia, and perhaps conjoined twins and teratomas remains unknown. However, the circumstances in Rivne are unique and favorable for concurrent investigations of these risk factors.

Regarding micronutrient deficiencies, apparently none of the population sur-

veys in Ukraine focused on folates. On the other hand, worldwide experience shows that in a variety of areas with high NTD rates, folic acid consumption significantly reduces the occurrence of these malformations.<sup>23</sup> Likewise, and irrespective of a micronutrient survey, programs to increase folic acid consumption in Rivne are expected to reduce NTD rates and should be implemented without delay. However, a nutrition survey in Rivne offers a unique opportunity to assess to what degree consumption of folic acid affects rates of NTDs and other malformations.

Investigations in Rivne of associations of NTD with non-NTD malformations and with twinning are of interest because such associations may suggest shared mechanisms.<sup>24–27</sup> Probably among the first to stress the NTD-omphalocele association was McKeown, who in 1953 stated that “the frequency of association of anencephalus with exomphalos is striking (20%).”<sup>25</sup> He also noted the association with other midline malformations and noted that “the incidence of diaphragmatic hernia, ectopia vesicae, and severe genital malformations also seems to be unduly high.” In Europe, among patients with NTDs, the association with omphaloceles was noted in between 3% and 22% of instances.<sup>26</sup> A large international investigation of NTDs demonstrated an association with twin members of like-gender pairs, particularly in girls.<sup>27</sup>

Classification notions affect categorizations of malformations and formulation of unifying hypotheses. For example, some regard hemihypertrophy as a minimal form of twinning, whereas in Rivne, NTDs-omphaloceles could be viewed as disruptions of body-wall formation.<sup>28</sup> Applying the latter sense, 6 additional observations of lethal thoraco-abdominoschisis, among which 4 also had ectopia cordis (a sev-

enth instance is case “n” in Table 1), could be added to this report.

It is generally accepted that monozygotic twins arise near the time of inactivation of an X chromosome in excess of 1 at the time when expression of batteries of maternal effect genes are inducing the formation of the cephalocaudal gradient and body-plan formation. The occurrence of conjoined twins and sacrococcygeal teratomas, as noted in Rivne, can be viewed as forms of embryonal duplications.<sup>29,30</sup> Early malformations in monozygotic twins and conjoined twins are more common and tend to affect only 1 member of the twin set.<sup>31</sup> In Rivne, the concordance rate for malformations in like-gender co-twins is near 0. Studies of conjoined twins also showed that malformations preferentially affect the right-side co-twin, whereas the left co-twin was malformation-free.<sup>32</sup> Hypothetically, the lack of concordance for malformations in twins may reflect alterations of “nodal flow” of extracellular fluid containing morphogens and regarded to be among the first left-right symmetry-breaking embryonal events.<sup>33,34</sup> Also of interest are observations of left-isomerism sequence associated with maternal type 1 diabetes, also noted in insulin-dependent diabetes mellitus mouse models.<sup>35</sup> Observations of monozygotic discordant twins with Wiedemann-Beckwith syndrome, preferentially in females, prompted the suggestion that a mechanism similar to X-chromosome inactivation may result in genomic imprinting, causing the malformation complex.<sup>36</sup> In summary, additional investigations in Rivne concerning early malformations associated with twinning and female preference are indicated.

## CONCLUSIONS

The NTD rates in Rivne are persistently elevated, and the rates of conjoined

twins and teratomas also seem to be elevated. The rates of NTDs in Polissia are higher than in non-Polissia, and rates for microcephaly and microphthalmia likewise seem to be elevated. The malformation patterns observed suggest early disruptions of blastogenesis, manifesting as alterations of body axes, twinning, sacrococcygeal teratomas, midline, laterality, and duplication anomalies with attention to gender preference. We admit that the limitations of this study include a lack of data regarding levels of low-dose radiation, consumption of micronutrients, degrees of consanguinity, and other data that may further define con-

trasts of Polissian and non-Polissian regions. However, these and other risk factors, including chronic low-dose radiation and alcohol effects on the unborn, can be clarified by concurrent prospective investigations. Existing local resources and the expressed interest by Rivne authorities to nurture partnerships with national and international teams will facilitate such initiatives.

## ACKNOWLEDGMENTS

I thank the Rivne Oblast Public Health Administration, Regional Medical Diagnostic Center, and the OMNI-Net Work Group, including Victor Kovalyov, Ihor Shumlyanski, Lyubov Yevtushok, and

Serhiy Lapchenko, for their assistance (Rivne Public Health Administration, Rivne, Ukraine). I also thank the University of South Alabama, including Eldon Blancher and Bin Wang (Departments of Environmental Toxicology and Mathematics-Statistics, University of South Alabama), Christina Chambers (Departments of Pediatrics and Preventive Medicine, University of California at San Diego, La Jolla, CA), Ralph Garruto (Biomedical Anthropology and Neurosciences Program, Binghamton University, SUNY, Binghamton, NY), and Godfrey Oakley (Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA).

## REFERENCES

1. Wertelecki W. Birth defects surveillance in Ukraine: a process. *J Appl Genet.* 2006; 47(2):143–149
2. Likhtarev IA, Kovgan LN, Vavilov SE, et al. Internal exposures from the ingestion of foods contaminated by <sup>137</sup>Cs after the Chernobyl accident: report 2. Ingestion doses of the rural population of Ukraine up to 12 y after the accident (1986–1997). *Health Phys.* 2000;79(4):341–357
3. Zamostian P, Moysich KB, Mahoney MC, et al. Influence of various factors on individual radiation exposure from the Chernobyl disaster. *Ehjournal.* 2002;1(4). Available at [www.ehjournal.net/content/1/1/4](http://www.ehjournal.net/content/1/1/4)
4. Yuskiv N, Andelin CO, Polishuk S, et al. High rates of neural tube defects in Ukraine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004; 70(6):400–402
5. Stevenson RE, Hall JG. Human malformations and related anomalies. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006
6. EUROCAT. Selection criteria. Available at: [www.bio-medical.co.uk/eurocatlive/search.cgi](http://www.bio-medical.co.uk/eurocatlive/search.cgi). Accessed June 3, 2009
7. Correa A, Cragan JD, Kucik JE. Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(2): 65–186
8. Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of teratoma in infants, Hawaii, 1986–2001. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(1):54–58
9. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, Board on Radiation Effects Research, Commission of Life Sciences, National Research Council. Other somatic and fetal effects: low dose epidemiologic studies. In: *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation BEIR V Report.* Washington, DC: National Academy Press; 1990
10. Hoffman M, Fleming M. Chernobyl: the true scale of the accident: 20 years later, UN report provides definitive answers and ways to repair lives [press release]. Available at: [www.un.org/News/Press/docs/2005/dev2539.doc.htm](http://www.un.org/News/Press/docs/2005/dev2539.doc.htm). Accessed January 28, 2010
11. Miller RW. Effects of prenatal exposure to ionizing radiation. *Health Phys.* 1990;59(1): 57–61
12. Møller AP, Mousseau TA, Lynn C, Ostermiller S, Rudolfson G. Impaired swimming behaviour and morphology of sperm from barn swallows *Hirundo rustica* in Chernobyl. *Mutat Res.* 2008;650(2):210–216
13. Almond D, Edlund L, Palme M. Chernobyl's subclinical legacy: prenatal exposure to radioactive fallout and school outcomes in Sweden. NBER Working Paper No. 13347. Available at: [www.nuwinf.se/almond-edlund-palme20070811.html](http://www.nuwinf.se/almond-edlund-palme20070811.html). Accessed September 2009
14. Neel JV. A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Genet.* 1958; 10(4):398–445
15. Yamazaki JN, Schull WJ. Perinatal loss and neurological abnormalities among children of the atomic bomb. *JAMA.* 1990;264(5): 605–609
16. Feshchenko SP, Schroder HC, Muller WEG, Lazjuk GI. Congenital malformations among newborns and developmental abnormalities among human embryos in Belarus after Chernobyl accident. *Cell Mol Biol.* 2002; 48(4):423–426
17. Sever LE, Hessol NA, Gilbert ES, McIntyre JM. The prevalence at birth of congenital malformations in communities near the Hanford site. *Am J Epidemiol.* 1988;127(2): 243–254
18. Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, Aitkin M, Craft AW. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet.* 1999; 354(9188):1407–1414
19. Källén B, Karlsson P, Lundell M, Wallgren A, Holm LE. Outcome of reproduction in women irradiated for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res.* 1998;149(2):202–208
20. Castilla EE, Orioli M. Epidemiology of neural tube defects in South America. *Am J Med Gen.* 1985;22(4):695–702
21. Matte TD, Mulinare J, Erickson JD. Case-control study of congenital defects and parental employment in health care. *Am J Ind Med.* 1993;24(1):11–23
22. Ames BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat Res.* 2001;475(1–2):7–20
23. Oakley GP. The scientific basis for eliminating folic acid-preventable spina bifida: a modern miracle from epidemiology. *Ann Epidemiol.* 2009;19(4):226–230
24. Nance WE. Malformations unique to the twinning process. In: Nance W, ed. *Twin Research 3: Twin Biology and Multiple Pregnancy.* New York, NY: Alan R. Liss, Inc; 1981: 123–133
25. McKeown T, MacMahon B, Record RG. An in-

- vestigation of 69 cases of exomphalos. *Am J Hum Genet.* 1953;5(2):168–175
26. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Stone D, Milan M; EUROCT Working Group. Are omphalocele and neural tube defects related congenital anomalies? Data from 21 registries in Europe (EUROCAT). *Am J Med Gen.* 1997;72(1):79–84
  27. Källén B, Cocchi G, Knudsen LB, et al. International study of sex ratio and twinning of neural tube defects. *Teratology.* 1994;50(5):322–331
  28. Gesell A. Hemihypertrophy and twinning: a further study of the nature of hemihypertrophy with report of a new case. *Am J Med Sci.* 1927;173(4):542–555
  29. Stockard CR. Development rate and structural expression: an experimental study of twins, “double monsters” and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development. *Am J Anat.* 1921;28(2):115–277
  30. Spencer R. Embryology. In: Spencer R, ed. *Conjoined Twins Developmental Malformations and Clinical Implications*. Baltimore, MD: The John Hopkins University Press; 2003:9–54
  31. Schinzel A, Smith DW, Miller JR. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr.* 1979;95(6):921–930
  32. Levin M, Roberts DJ, Holmes LB, et al. Laterality defects in conjoined twins. *Nature.* 1996;384(6607):321
  33. Brokaw CJ. Symmetry breaking in a model for nodal cilia. In: Ludu A, Hutchings NR, Fry DR, eds. *International Symposium on Interdisciplinary Science*. New York, NY: American Institute of Physics; 2005:107–116
  34. Nonaka S, Yoshida S, Watanabe D, et al. De novo formation of left-right asymmetry by posterior tilt of nodal cilia. *PLoS Biol.* 2005;3(8):e268
  35. Splitt M, Wright C, Sen D, Goodship J. Left-isomerism sequence and maternal type-1 diabetes. *Lancet.* 1999;354(9175):305–306
  36. Lubinski MS, Hall JG. Genomic imprinting, monozygous twinning and X inactivation. *Lancet.* 1991;337(8752):1288

# Supplemental Information

## APPENDIX Clinical Highlights of Individuals, Twins and Conjoined Twins with Malformation Complexes

| POLISSIA                                                                                | NON-POLISSIA                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Neural Tube Defects</b>                                                              | Neural Tube Defects                                                   |
| a * AN, TW, disc M-M.                                                                   | m 1 AN, TW, disc M-M.                                                 |
| b CRA, TW, disc F-F.                                                                    | 2 AN, TW, disc M-M.                                                   |
| c 1 CRA, OM, bilocular heart, F.                                                        | n 1 CRA, abdomenoschisis, 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, MOPHTH, anotia, F.                                                                | o 1 L-SB, TW, disc F-F.                                               |
| 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 L 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 L tibia, M.                                        |
| 3 L-SB, hypopl left kidney, unk.                                                        | q 1 EN occipital, VSD, M.                                             |
| e L-SB, Fetal Alcohol Syndrome (FAS), cong hydroceph, 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, L multicystic kidney, M.                                                | 2 EN occipital, fam Meckel synd (related to r1), unk.                 |
| <b>Omphaloceles</b>                                                                     | Omphaloceles                                                          |
| g 1 OM, CL unilat, trefoil calvarium, CHD, unk.                                         | s 1 OM, post cranial fossa cyst, diaphr hernia, bilat clubhands, unk. |
| 2 OM, trefoil calvarium, unk.                                                           | 2 OM, Pentalogy of Cantrell, TW, disc M-amb.                          |
| 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.                                         |
| <b>Conjoined Twins</b>                                                                  | Conjoined Twins                                                       |
| i 1 CTW thoracopagus, disc F-F.                                                         | u 1 CTW thoraco-omphalopagus, CHD (bilocular heart), disc F-F.        |
| 2 CTW omphalopagus, unk-unk.                                                            | 2 CTW cranio-thoraco-omphalopagus, disc F-F.                          |
| <b>Microcephaly</b>                                                                     | 3 CTW thoraco-omphalopagus, disc F-F.                                 |
| j 1 MIC, agen corpus callosum, CL/P, hypopl L heart synd, F.                            | Microcephaly                                                          |
| 2 MIC, CL/P bilat, microgyria, microtia, VSD, hand polydactyly, F.                      | v MIC, preaxial polyd, F.                                             |
| 3 MIC, MOPHTH, renal hypopl, single umbilical artery, Right hip dislocation, F.         | w 1 MIC, Seckel synd, M.                                              |
| 4 MIC, hydroceph, agen corpus callosum, esoph atr, R descending aorta, L kidney apl, F. | 2 MIC, Down synd (clindx), F.                                         |
| 5 MIC, hydrocephalus, mult jejunal atr, M.                                              | 3 MIC, FAS, MOPHTH, 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.                                              | 7 MIC, FAS, VSD, M.                                                   |
| 2 MIC, Cornelia De Lange synd, F.                                                       | Microphthalmia—Anophthalmia                                           |
| 3 MIC, FAS, hydrocephalus, hydroureter, M.                                              | x MOPHTH bilat, VSD, M.                                               |
| 4 MIC, FAS, M.                                                                          |                                                                       |
| 5 MIC, FAS, M.                                                                          |                                                                       |
| <b>Microphthalmia—Anophthalmia</b>                                                      |                                                                       |
| l 1 MOPHTH, cong Ankyloblepharon, syndactyly 3—4 R fingers, M.                          |                                                                       |
| 2 MOPHTH, cong cataract, glaucoma, hydrocephalus, CP, atr ext acoustic meatus, F.       |                                                                       |
| 3 MOPHTH, CL, red R upper limb, lordosis, epispadia, cryptorchidism, M.                 |                                                                       |
| 4 MOPHTH, cong hydrocephaly, CHD (Pentalogy of Fallot), F.                              |                                                                       |
| 5 MOPHTH, CHD, F.                                                                       |                                                                       |
| 6 MOPHTH, cong glaucoma, CHD (dextrocardia), macrocephaly.                              |                                                                       |

Abbreviations: agen, agenesis; amb, ambiguous genitalia; AN, anencephaly; apl, aplasia; ASD, atrial septal defect; atr, atresia; bilat, bilateral; CHD, cardiac malformations; CL, cleft lip; clindx, clinical diagnosis, implies no karyotype; CL/P, cleft lip and/or palate; cong, congenital; CRA, cranioschisis; CTW, conjoined twins; diaphr, diaphragm; disc, discordant; diloc, dislocation; EN, encephalocele; esoph, esophagus; excl, excludes; ext, external; F, female; fam, familial; FAS, Fetal Alcohol synd; H-SB, cervical—thoracic spina bifida; hydroceph, hydrocephalus; hypopl, hypoplasia; incl, includes; L, left; L-SB, lumbar—sacral spina bifida; M, male; MIC, microcephaly; MOPHTH, microphthalmia or anophthalmia; mult, multiple; N, count of individuals; NTD, neural tube defects; OM, omphalocele; polyd, polydactyly; post, posterior; R, right; red, reduction; SB, spina bifida; sten, stenosis; synd, syndrome; TW, twins; unk, unknown gender; unilat, unilateral; VSD, ventricular septal defect.



## Бластопатії і мікроцефалія в регіоні України, що постраждав внаслідок Чорнобильської катастрофи (English version - p. 145)

Володимир Вертелецький<sup>1,2</sup>, Любов Євтушок<sup>2,3</sup>, Наталія Зимак-Закутня<sup>2,4</sup>, Бін Вонг<sup>5,6</sup>,  
Зоряна Сосинюк<sup>2,3</sup>, Сергій Лапченко<sup>2</sup>, Холлі Хобарт<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Кафедра медичної генетики, <sup>5</sup>математики і <sup>6</sup>статистики Університету Південної Алабами (м. Мобіл, штат Алабама, США); <sup>2</sup>Міжнародний благодійний фонд «ОМНІ-мережа для дітей», <sup>3</sup>Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр (м. Рівне, Україна, <sup>4</sup>Хмельницький міський перинатальний центр (м. Хмельницький, Україна); <sup>7</sup>Цитогенетична лабораторія кафедри патології медичного центру Університету Міссісіпі (м. Джексон, штат Міссісіпі, США)

### ТЕЗИ

Дане популяційне дескриптивне епідеміологічне дослідження показує, що частоти зрощених близнюків, тератом, вад невральної трубки, мікроцефалії і мікрофтальмії в Рівненській області України є серед найвищих в Європі. Рівненська область знаходиться на відстані 200 км від Чорнобильської атомної електростанції, а її північна частина – регіон, відомий як Полісся, – значно забруднена іонізуючою радіацією.

Частоти вад невральної трубки, мікроцефалії і мікрофтальмії в Поліссі є статистично достовірно вищі, ніж в іншій частині області. Дослідження розміру голови дітей при народженні показало, що обвід голови статистично достовірно менший у хлопчиків і у дівчаток, народжених матерями, які проживали в одному з Поліських районів, у порівнянні з тими, що проживали в обласному центрі.

Усі ці спостереження дають підґрунтя для проведення проспективних досліджень типу «при-

чина-наслідок» з метою їх підтвердження і встановлення причин.

Переваги даного дослідження полягають в тому, що воно ґрунтується на міжнародних стандартах, які існують в Європі, а також на даних, зібраних під час десятирічного моніторингу вроджених аномалій в двох великих і відмінних одна від іншої популяцій. Обмеження цього дослідження, як і усіх інших дескриптивних епідеміологічних досліджень, полягає в тому, що виявлені причинно-наслідкові асоціації вимагають подальшої оцінки шляхом проведення додаткових проспективних досліджень специфічних тератогенних факторів.

### КЛЮЧОВІ СЛОВА

Congenital malformations (вроджені мальформації), blastopathies (бластопатії), sex ratio (співвідношення статі), ionizing radiation (іонізуюча радіація), Chornobyl (Чорнобиль).

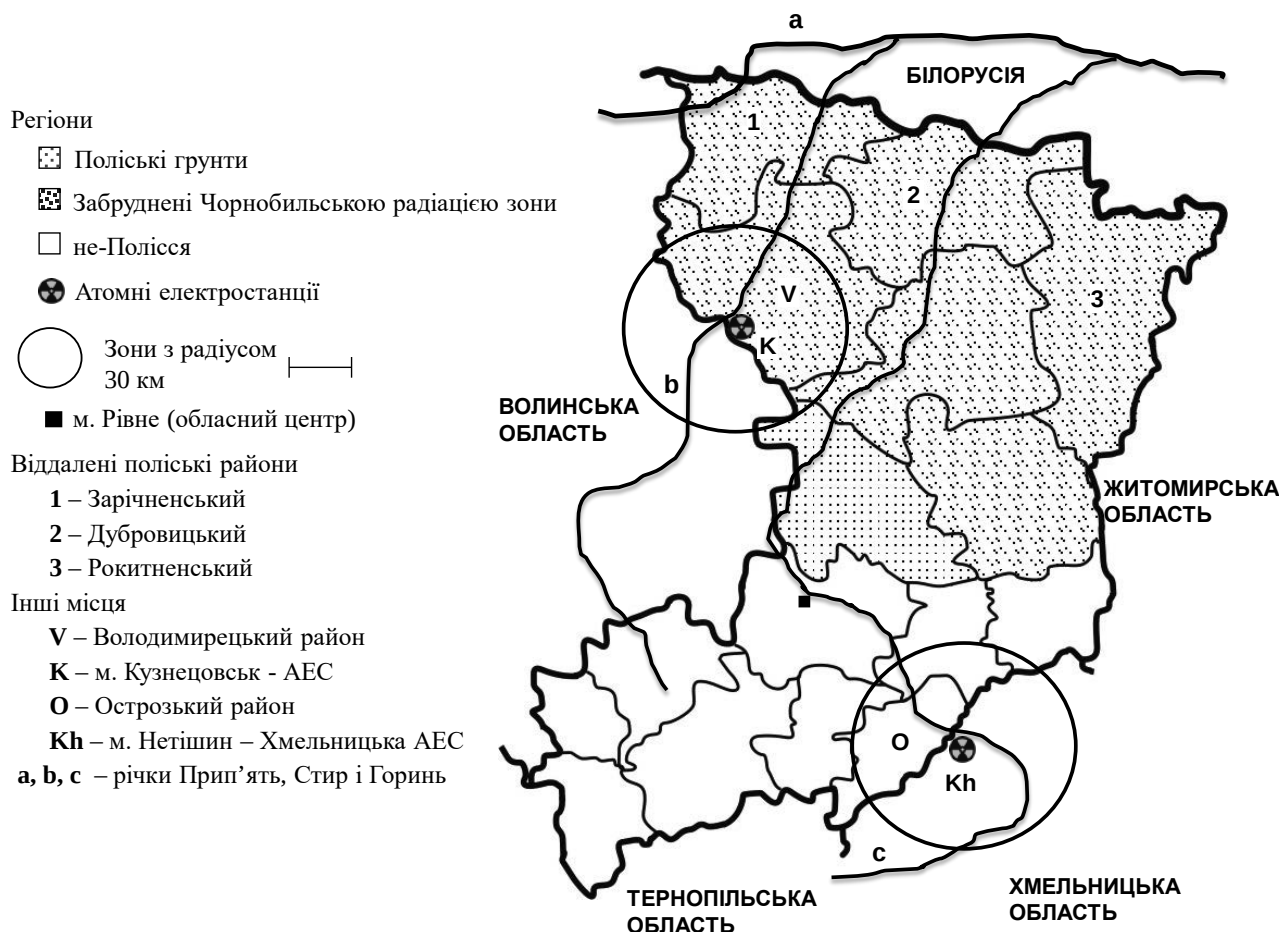
### ВСТУП

Чорнобильська катастрофа 1986 року в Україні (російською - Чернобыльская) є однією з найбільших катастроф, спричинених людиною, яка вплинула і продовжує впливати на здоров'я, екологічну чистоту та соціальне благополуччя багатьох поколінь культурно і етнічно різноманітного населення. Дехто називає Чорнобильську трагедію «природним експериментом» і, як вказано у Garruto та ін. (1999), такі події надають унікальні можливості для вивчення біомедичних процесів, етіології і патогенезу захворювань у населення з різною етнічною та генетичною структурою і яке проживає в особливих умовах. У цій статті підведені підсумки дослідження, метою якого є визна-

чення популяційної частоти і структури вроджених вад розвитку (ВВР) у Рівненській області України протягом 2000-2009 років. Хоча й існують дві одночасно діючі ідентичні популяційні програми моніторингу ВВР в Хмельницькій та Волинській областях, з якими межує Рівненська область, ця публікація зосереджується на спостереженнях, котрі були зібрані в Рівненській області. Термін «бластопатії» використовується в заголовку цієї статті для того, щоб підкреслити, що ВВР присутні до імплантації ембріону і органогенезу, це поняття буде детальніше розглянуте пізніше. Наскільки нам відомо, немає інших подібних популяційних досліджень частоти і структури ВВР, які б ґрунтувались на міжнародних методах і фо-

кусувались на території, що знаходиться відносно недалеко від епіцентру Чорнобильської катастрофи 1986 року і зазнала значного впливу іонізуючої радіації (ІР) (Малюнок 1). Північна частина Рівненської області – це район заболочених лісів відомий як Полісся, населення якого відоме як Поліщуки. Так сталося, що опади чорнобильської ІР переважно сталися в Рівненському Поліссі, яке в подальшому будемо називати Рівне-П або просто Полісся (зауважте, що є також поліські райони

у Волинській, Житомирській та Київській областях). Неполіські райони в подальшому будемо називати Рівне-нП, вони піддалися меншому впливу Чорнобильської ІР. Заслуговує на увагу те, що публікації на цю тему рідко вказують на контрасти між Рівне-П і Рівне- нП (Zamostian та ін. 2002; Likhtarev та ін. 1996, 2000). Полісся можна віднести до заболоченої місцевості навколо ріки Прип'ять, в старій медичній літературі його також називали Полісьє, Полесьє, Полесский чи Полесьє.



Малюнок 1. Схематичне представлення районів Рівненської області. Вказані райони, що мають Поліські ґрунти, і ті, що офіційно визначені забрудненими Чорнобильською іонізуючою радіацією. Також показані територія “далекого” Полісся, місце розташування атомних електростанцій і основні річки регіону.

В цій статті, якщо не заявлено інакше, Полісся виключно відноситься до Рівне-П, більш детально воно описане в Додатку. Тут ми обмежимося зазначенням, що корінне населення Рівного-П відоме як Поліщуки і що воно має характеристики ізоляту, що споживає здебільшого місцеві вирощені продукти та використовує паливо, забруднені радіонуклідами. Поліщуки продовжують вдихати і споживати радіонукліди і все більша частина людей знаходяться під їх дією від самого народжен-

ня. Більше того, зростає кількість вагітних жінок з Полісся, в тілі яких інкорпоровані радіонукліди і які діють внутрішньоутробно на їх ще ненароджених дітей. Значна чисельність і добре визначена природа поліщуків сприяють проведенню довготривалих досліджень здоров'я і тератогенного постійного впливу малих доз ІР.

В цій статті ми підтверджуємо і доповнюємо результати попередніх досліджень в Рівненській області, які продемонстрували підвищення попу-

ляційної частоти вроджених аномалій (ВА), і подаємо початкові результати серії опитувань, які серед інших причин можуть відображати вплив ІР (Yuskiv та ін. 2004; Wertelecki 2010).

Крім Рівненської області, ми підтримуємо популяційні системи моніторингу ВА в двох сусідніх областях (Волинській і Хмельницькій), які також ґрунтуються на міжнародних стандартах і за допомогою міжнародного партнерства. На цій базі була створена ОМНІ-мережа, неприбуткова міжнародна організація, зареєстрована в Києві (Wertelecki 2006). Ця публікація головним чином стосується спостережень у Рівному, які час від часу доповнювались дослідженнями в двох сусідніх областях. Завдання ОМНІ-мережі включають сприяння впровадженню і підтримку міжнародних досліджень та гуманітарного партнерства з метою визначення причин і покращення лікування для мінімізації наслідків та запобігання ВА. У Рівненській області центр ОМНІ-мережі розташований в медико-генетичному центрі обласного клінічного лікувально-діагностичного центру, який надалі буде називатися ОМНІ-центром або Діагностичним центром. Впевненість у важливості наших спостережень базується не тільки на результатах двох попередніх досліджень, але й на співпадінні сприятливих обставин в Рівненській області - популяційний моніторинг ВА поєднується з існуючими клінічними послугами і програмами в сфері суспільного здоров'я.

## МЕТОДИ ТА ЗБІР ДАНИХ

В 1999 році ми розробили та протестували форму повідомлення про народження дитини, яка одночасно відповідала потребам Міністерства охорони здоров'я, обласних управлінь охорони здоров'я та збору даних про ВА. Межі і процедури збору даних та аналізу ВА відповідають тим, що затверджені в EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies - Європейський моніторинг вроджених аномалій) і в ICBDSR (International Clearinghouse for Births Defects Surveillance and Research - Між-народна палата систем моніторингу та дослідження вроджених вад). ОМНІ-мережа стала повноправним партнером цих організацій.

Після схвалення українськими органами управління охорони здоров'я в 2000 році офіційно розпочато збір популяційних даних про ВА, який триває і в даний час. Неонатологи Рівненської області відповідно до наказу управління охорони здоров'я заповнюють повідомлення про наро-

дження дитини, яке можна вважати розширеним свідомством про народження.

Це дослідження фокусується на визначенні популяційних частот восьми ВА, які усі разом ми називаємо основними-ВА (оВА). П'ять з цих восьми оВА ми відносимо до пентади-оВА, яка включає зрощених близнюків (СТW), тератоми (TER), вади невральної трубки (NTD), мікроцефалію (MIC) та мікрофтальмію (mOPH). Інші три оВА ми відносимо до тріади-оВА, яка складається з омфалоцеле (OM), гастрошизису (GASTR) і екстрофій сечового міхура (BLEXTR), відповідно. Дві сигнальні ВА: розщілина губи з чи без розщілини піднебіння (CL/P) і синдром Дауна представлені окремо (Таблиця S-1d). Частота інших згаданих в статті ВА і множинних аномалій не є популяційною. Описи та структура фетального алкогольного спектру порушень (FASD) відображають спільні дослідження в партнерстві із спеціалістами у співпраці консорціумом з вивчення FASD (CIFASD). Ця ініціатива підтримується Національним інститутом з дослідження алкоголю та алкоголізму США (NIAAA). При необхідності в статті використовуються дані систем моніторингу ВА з двох сусідніх з Рівненською областей (Волинської і Хмельницької). Додаток включає додаткові таблиці і малюнки, а також описи окремих клінічних випадків.

Для визначення оВА та інших ВА використані ті, що встановлені EUROCAT. При потребі вони доповнені визначеннями з авторитетних наукових праць (Willis 1962; Warkany 1971; Warkany та ін. 1981; Stevenson & Hall 2006). Щодо гастрошизису та інших абдомінальних розщілин також застосовувались критерії, запропоновані Mastroiacovo та ін. (2007). Підкатегоріями NTD є енцефалоцеле, аненцефалія, ін'єнцефалія, краніорахізісис (комбінація аненцефалії з спинно-мозковою килою) і спинно-мозкова кила. Спинно-мозкова кила підділяється на шийну, грудну і попереково-крижово-куприкову в залежності від розміру та її місцезнаходження. Ці підкатегорії об'єднуються в три групи: цефалад-NTD, спинно-мозкову килу і енцефалоцеле. Група цефалад-NTD включає аненцефалію, ін'єнцефалію та краніорахізісис. До мікроцефалії віднесені ті випадки, в яких обвід потилично-лобної частини голови складає щонайменше 3 SD нижче норми. Якщо є достатня кількість спостережень, то оВА характеризуються як ізольовані, синдромні та несиндромні множинні (Таблиця S-1c).

Щоб підкреслити поняття про те, що зрошені близнюки, тератоми, NTD, ОМ і екстрофії сечового міхура виникають до імплантації ембріона, ми можемо називати ці оВА «бластопатіями». Подібно до цього, бластопатії, пов'язані з вадами розвитку черевної стінки, можна віднести до «целосомій». Щодо синдрому Дауна і CL/P, їх можна віднести до «сигнальних» ВА.

#### *Збір даних.*

Рутинний збір даних розпочинається навченими неонатологами, які оглядають кожну живонароджену дитину і заповнюють частину А повідомлення про народження дитини і частину В у випадку, коли були виявлені ВА чи дизморфічні ознаки. Стосовно мертвонароджених, повідомлення про народження дитини заповнюють акушері-гінекологи. Легальні переривання вагітностей між 12-м і 22-м тижнями вагітності реєструються окремо. Частина А повідомлення містить інформацію про батьків, зачаття, попередні вагітності, поточну вагітність, антропометричні дані новонародженого і стан його здоров'я. В частині В зафіксовані достатньо детальні описи аномалій, які потрібні для звітів в Міністерство охорони здоров'я і в EUROCAT. Формальні зустрічі з неонатологами відбуваються двічі на рік, а з акушерами-гінекологами – щоквартально в контексті перегляду результатів пренатальних оглядів. Описані ВА чи дизморфічні ознаки розглядаються клінічними генетиками ОМНІ-мережі і, в більшості випадків, проводяться телеконсультації, а пацієнти направляються на подальше обстеження. Історія хвороби пацієнта містить усю іншу інформацію про пацієнта, батьків і родичів незалежно від віку дитини. Короткі описи індивідуальних клінічних випадків пацієнтів з оВА включені до Додатку. Моніторинг ВА в Рівненській області є активною системою спостереження. Діти, що знаходяться під опікою держави (в будинках дитини) обстежуються спеціалістами ОМНІ-мережі двічі на рік. Активний пошук ВА також включає огляд записів з приймальних відділень, аутопсій і запитів до служб соціальної допомоги для отримання інвалідності. Рутинно збираються історії сім'ї в усіх осіб, які звертаються за допомогою до спеціалістів ОМНІ-мережі. Зараз близько 70% вагітних жінок Рівненської області відвідують пренатальні клінічні служби діагностичного центру між 18-20-м тижнями вагітності. Практично усі вагітні жінки, які прийшли на огляд, погоджуються пройти пренатальну ультразвукову діагностику. Також вагітні жінки

рутинно опитуються про стан харчування і споживання алкоголю, а значна їх частина погоджується взяти участь в клінічних дослідженнях, які проводяться у співпраці з CIFASD (Arenson та ін. 2010; Mattson та ін. 2010). З 2008 року вагітні жінки запрошуються і більшість погоджується пройти процедуру вимірювання інкорпорованого ізотопу цезію-137 ( $^{137}\text{Cs}$ ) в бекерелях (Бк). Усі ці процедури затверджені обласними управліннями охорони здоров'я і Комітетом з етики Львівського національного медичного університету.

#### *Огляд тератогенних факторів ризику.*

Ми включаємо в цю статтю попередні результати оглядів, які фокусуються на трьох відомих факторах ризику в Рівненській області: ізономія як індекс підвищення кровної спорідненості серед сільського ізолюваного корінного населення (поліщуків) в Рівне-П, вживання алкоголю вагітними жінками та інкорпоровані рівні ІР серед вагітних жінок і амбулаторних пацієнтів. Стосовно кровної спорідненості, в кожному районі Рівненської області було пораховано частоту ізономії прізвищ усіх новонароджених. Підрахунок частоти ізономії проводиться шляхом визначення частки п'яти найбільш поширених прізвищ в кожному районі Рівненської області. Інші методи описані в цьому розділі чи у примітках до відповідних малюнків і таблиць, що показують результати. Інформацію про харчування та вживання алкоголю вагітними жінками рутинно отримують під час їх медичного обстеження в Рівненському обласному клінічному лікувально-діагностичному центрі (РОКЛДЦ). Окрім цього, всіх пацієнтів просять добровільно взяти участь в розширеному опитуванні щодо традицій харчування, джерел вдихання диму чи пилу та вживання алкоголю, а також пройти процедуру вимірювання інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$ . Ці дані отримуються за допомогою офіційно каліброваного пристрою, який є в РОКЛДЦ. Додатково проводилось визначення рівню інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  і  $^{90}\text{Sr}$  в картопляному бадиллі, вирощеному в Поліссі.

#### *Перегляд окремих випадків, категоризація і обчислення частот.*

Після перегляду кожного випадку щонайменше двома клінічними генетиками, особа з ВА включається в аналіз. В аналіз (як для ОМНІ-мережі, так і для EUROCAT) включаються діти, народжені як від одноплідних, так і багатоплідних вагітностей, живо- і мертвонароджені (загибель плоду після 22-го тижня вагітності), а також випа-

## РЕЗУЛЬТАТИ

дки переривання вагітності. Популяційні частоти оВА у Рівненській області обраховані в двох варіантах: унікальні (без дублювання пацієнтів з більше ніж однією вродженою вадою) або у-частоти, та загальні (пацієнти з більше ніж однією вродженою вадою можуть повторюватись в різних категоріях вад) або т-частоти. Відповідно, як показано в таблицях 1, 2, і S-1a, S-1b, у-частоти можуть бути нижчими, ніж відповідні т-частоти з огляду на осіб з множинними оВА. EUROCAT і більшість літератури на дану тему подають т-частоти. При порівнянні Рівненської області з EUROCAT т-частоти вираховані на 10000 народжених. Частоти в межах Рівненської області – це у-частоти і т-частоти, пораховані на 10000 живонароджених. При підрахунку у-частот, особа з множинними оВА представлена в першій категорії з наступної ієрархічної послідовності - NTD, MIC, mOPH, OM, GSTR, BLEXT, CTW і TER. Усі пацієнти з NTD представлені лише в цій категорії, незважаючи на наявність в них інших ВА. Група пацієнтів з MIC виключає тих, що мають NTD, група пацієнтів з mOPH виключає як тих що мають NTD, так і тих, що мають мікроцефалію, і так далі. Частоти є популяційними і вираховані на 10000 живонароджених (окрім визначених інакше, про що є спеціальна примітка), виходячи із спостереження до одного року життя. Пропорції чоловічої-жіночої статі (Ч:Ж) чи співвідношення статі (Ч:Ж) представлені тоді, коли є принаймні п'ять осіб певної статі.

Статистичні порівняння включені в різні таблиці, виходячи з їх описового значення. Ми використовуємо статистичний однонаправлений тест Фішера (one-tailed Fisher's exact test), тести Cochran-Mantel-Haenszel і Breslow-Day, а для аналізу даних обводу голови – методи, описані в праці Wang і Wertelecki (2013). Ми вибрали рівень значущості 0.05 і перевіряли альтернативну гіпотезу, що в Рівне-П ризик є вищий, ніж в Рівне-нП. Значення коефіцієнту значущості P і 95% довірчі інтервали підраховані, використовуючи програму SAS 9.2 (компанії SAS Institute Inc.). Головним чином, частоти ВА в Рівненській області порівнюються з частотами інших місць, що були повідомлені EUROCAT, ICBDSR, частотами, які базуються на аналізах даних Програми вроджених вад Метрополії Атланта Центрів по контролю і запобіганню захворюванням США (MACDP), та іншими популяційними дослідженнями. Щодо впливу на здоров'я малих доз ІР, основним джерелом є звіт "BEIR V report" (1990).

Серед 145437 живонароджених в Рівненській області продовж 2000-2009 років було виявлено 2348 (1.61%) немовлят з аномаліями, діагностованими до одного року життя. Цей аналіз стосується восьми вроджених вад розвитку, які ми відносимо до оВА, що включає зрощених близнюків, тератому, дефекти невральної трубки, мікроцефалію, мікрофтальмію, омфалоцеле, гастрошизис і екстрофію сечового міхура. В Таблицях 1 і 2 показані унікальні (недубльовані) популяційні у-частоти оВА, пропорції чоловічої-жіночої статі (Ч:Ж) та співвідношення статі (Ч:Ж), а кількість пацієнтів відображена в Таблицях S-1b і S-2 та в інших супутніх таблицях.

Загальне співвідношення Ч:Ж в Рівненській області - 1.07; в Рівне-П і Рівне-нП - 1.08 і 1.07, відповідно, (Таблиці 1 і S-2). Відносна частота матерів в Рівне-П і Рівне-нП віком до 20 років складає 8.98% – 9.92%, відповідно, а матерів, котрим виповнилось 35 років складає відповідно 8.87% - 6.75%. Дослідження інших демографічних характеристик Рівне-П чи Рівне-нП не входить в рамки цього звіту.

В Рівненській області значна кількість вагітностей, пов'язаних з оВА, виявляється пренатально і завершується медичними абортами. В Поліссі протягом першого і другого п'ятирічного періоду дослідження 69% і 88% NTD, відповідно, були виявлені пренатально. В Рівне-нП відсоток складав 82-97. Багато з цих вагітностей, пов'язаних з NTD, завершилися медичними абортами: в Поліссі протягом першого та другого 5-тирічного періодів було 47% і 55%, відповідно; в Рівне-нП відсоток складав, відповідно, 59-75 (Додаток). Вище описані часові контрасти і контрасти між Рівне-П та Рівне-нП відображають, на нашу думку, поступове оновлення технічних ресурсів у поєднанні з покращенням знань і навичок медичного персоналу, зокрема, у пренатальній ультразвуковій діагностиці. Ці тенденції поширюються з обласного центру до найбільш віддалених північних районів Поліського регіону. Частота переривання вагітностей з NTD в Європі у порівнянні з Поліссям і Рівне-нП підсумована в Таблицях 3 і S-5, які також включають OM і відповідні дані більшості партнерів EUROCAT. Частота переривання вагітностей з OM є нижчою, ніж вагітностей з NTD. Переривання вагітностей з NTD в Рівне-П є найнижчою серед країн-членів EUROCAT. Ці порівняння підтверджують нашу думку про те, що вища частка



пренатального виявлення вад не пояснює того вищими в Європі.  
факту, що частоти пентади-оВА в Поліссі є най-

Таблиця 1. Популяційні частоти унікальних осіб і пропорції (ЧЖ) та співвідношення (Ч:Ж) чоловічої-жіночої статі для деяких вроджених мальформацій серед живонароджених Рівненської області України (2000-2009)<sup>(1)</sup>

| Категорії                                | Кількість | Частота | Стать              |       |       |                         |
|------------------------------------------|-----------|---------|--------------------|-------|-------|-------------------------|
|                                          |           |         | Нев <sup>(a)</sup> | Ч     | Ж     | Ч:Ж <sup>(b)</sup>      |
| Живонароджені                            | 145437    |         | 28                 | 75292 | 70117 | 1.07                    |
| Вади невральної трубки (NTD)             | 309       | 21.2    | 66                 | 114   | 129   | 0.88                    |
| Цефалад <sup>(2)</sup>                   | 116       | 8.0     | 34                 | 32    | 50    | 0.64(**) <sup>(c)</sup> |
| Аненцефалія                              | 66        | 4.5     | 21                 | 20    | 25    | 0.80                    |
| Ізольовані                               | 62        | 4.3     | 19                 | 20    | 23    | 0.87                    |
| Краніо-ініен-рахи-шизис <sup>(4)</sup>   | 50        | 3.4     | 13                 | 12    | 25    | 0.48(**) <sup>(d)</sup> |
| Ізольовані                               | 35        | 2.4     | 8                  | 10    | 17    | 0.59                    |
| Spina Bifida шийно-грудна                | 21        | 1.4     | 2                  | 13    | 6     | 2.17                    |
| Ізольовані                               | 18        | 1.2     | 2                  | 11    | 5     | 2.20                    |
| Spina Bifida попереково-крижова          | 126       | 8.7     | 16                 | 58    | 52    | 1.12                    |
| Ізольовані                               | 112       | 7.7     | 12                 | 51    | 49    | 1.04                    |
| Spina Bifida невідомої локації           | 15        | 1.0     | 4                  | 2     | 9     | 0.22(*) <sup>(e)</sup>  |
| Ізольовані                               | 15        | 1.0     | 4                  | 2     | 9     | 0.22(*) <sup>(e)</sup>  |
| Spina Bifida разом                       | 162       | 11.1    | 22                 | 73    | 67    | 1.09                    |
| Енцефалоцеле                             | 31        | 2.1     | 10                 | 9     | 12    | 0.75                    |
| Ізольовані                               | 23        | 1.6     | 7                  | 5     | 11    | 0.45                    |
| Мікроцефалія <sup>(5)</sup>              | 68        | 4.7     | -                  | 32    | 36    | 0.89                    |
| Ізольовані                               | 22        | 1.5     | -                  | 6     | 16    | 0.38(*) <sup>(f)</sup>  |
| Мікрофтальмія <sup>(6)</sup>             | 24        | 1.7     | -                  | 11    | 13    | 0.85                    |
| Ізольовані                               | 12        | 0.8     | -                  | 6     | 6     | 1.00                    |
| Омфалоцеле <sup>(7)</sup>                | 38        | 2.6     | 12                 | 20    | 6     | 3.33** <sup>(g)</sup>   |
| Ізольовані                               | 22        | 1.5     | 8                  | 11    | 3     | 3.67* <sup>(h)</sup>    |
| Гастрошизис                              | 40        | 2.8     | 5                  | 16    | 19    | 0.84                    |
| Ізольовані                               | 38        | 2.6     | 5                  | 15    | 18    | 0.83                    |
| Екстрофія сечового міхура <sup>(8)</sup> | 13        | 0.9     | -                  | 7     | 6     | 1.17                    |
| Ізольовані                               | 12        | 0.8     | -                  | 7     | 5     | 1.40                    |
| Зрощені близнюки <sup>(9)</sup>          | 7         | 0.5     | 2                  | 1     | 4     | 0.25                    |
| Ізольовані                               | 5         | 0.3     | 2                  | -     | 3     | n/c                     |
| Тератоми                                 | 10        | 0.8     | 3                  | 1     | 6     | 0.17                    |
| Ізольовані                               | 10        | 0.7     | 3                  | 1     | 6     | 0.17                    |
| Крижово-куприкові                        | 9         | 0.6     | 3                  | 1     | 5     | 0.20                    |
| Ізольовані                               | 9         | 0.6     | 3                  | 1     | 5     | 0.20                    |
| Усі разом                                | 509       | 35.0    | 88                 | 202   | 219   | 0.92                    |
| Ізольовані                               | 386       | 26.5    | 70                 | 145   | 171   | 0.85(*) <sup>(i)</sup>  |

(1-9) Див. примітки під Таблицею 2. (a) Невідома стать.

(b) Співвідношення статі Ч:Ж не показані, якщо було менше п'яти осіб однієї із статей.

|   | OR   | P     | CL         |
|---|------|-------|------------|
| c | 0.60 | 0.014 | 0.37, 0.95 |
| d | 0.45 | 0.014 | 0.20, 0.92 |
| e | 0.21 | 0.025 | 0.02, 1.00 |
| f | 0.35 | 0.018 | 0.11, 0.94 |
| g | 3.11 | 0.008 | 1.20, 9.45 |
| h | 3.42 | 0.039 | 0.90, 19.1 |
| i | 0.79 | 0.021 | 0.63, 0.99 |

\*, \*\*, \*\*\*, означають значення  $P \leq 0.05, 0.01, 0.001$ .

Таблиця 2. Популяційні частоти на 10000 живонароджених унікальних осіб з окремими вродженими мальформаціями в Рівненській області України<sup>(1)</sup>.

| Категорії                                | Полісся   |           | не-Полісся |           | Полісся   | не-Полісся | Полісся vs. не-Полісся |         |            |
|------------------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------------------|---------|------------|
|                                          | 2000-2004 | 2005-2009 | 2000-2004  | 2005-2009 | 2000-2009 | 2000-2009  | OR                     | P-value | CL         |
| Вади невральної трубки (NTD)             | 29.1      | 23.5      | 18.4       | 14.8      | 26.1      | 16.4       | 1.59                   | ***     | 1.26, 2.02 |
| Цефалад <sup>(2)</sup>                   | 9.5       | 10.1      | 7.8        | 4.8       | 9.8       | 6.2        | 1.59                   | **      | 1.08, 2.37 |
| Аненцефалія                              | 6.2       | 4.1       | 5.1        | 3.0       | 5.1       | 4.0        | -                      | n/s     | -          |
| Ізольовані                               | 5.6       | 3.9       | 4.8        | 3.0       | 4.7       | 3.8        | -                      | n/s     | -          |
| З мальформаціями без NTD <sup>(3)</sup>  | n/c       | n/c       | n/c        | -         | n/c       | n/c        | -                      | n/c     | -          |
| Краніо-ініен-рахис-шизис <sup>(4)</sup>  | 3.3       | 5.9       | 2.7        | 1.8       | 4.7       | 2.2        | 2.15                   | **      | 1.15, 4.16 |
| Ізольовані                               | 2.1       | 4.1       | 1.8        | 1.5       | 3.2       | 1.6        | 1.94                   | *       | 0.92, 4.27 |
| З іншими мальформаціями                  | n/c       | 1.8       | n/c        | n/c       | 1.5       | n/c        | -                      | n/s     | -          |
| Spina Bifida шийно-грудна                | 3.3       | 1.6       | -          | n/c       | 2.3       | n/c        | 4.29                   | **      | 1.40, 17.5 |
| Ізольовані                               | 2.4       | 1.6       | -          | n/c       | 1.9       | n/c        | 3.53                   | *       | 1.11, 14.7 |
| З іншими мальформаціями                  | n/c       | -         | -          | -         | n/c       | -          | -                      | n/c     | -          |
| Spina Bifida попереково-крижова          | 10.1      | 10.3      | 7.2        | 7.0       | 10.2      | 7.1        | 1.44                   | *       | 0.99, 2.09 |
| Ізольовані                               | 8.9       | 9.3       | 6.0        | 6.5       | 9.1       | 6.3        | 1.45                   | *       | 0.98, 2.16 |
| Синдроми                                 | n/c       | -         | -          | -         | n/c       | -          | -                      | n/c     | -          |
| З іншими мальформаціями                  | n/c       | n/c       | n/c        | n/c       | 0.97      | 0.8        | -                      | n/s     | -          |
| Spina Bifida невідомої локації           | 3.3       | -         | n/c        | -         | 1.5       | n/c        | -                      | n/s     | -          |
| Ізольовані                               | 3.3       | -         | n/c        | -         | 1.5       | n/c        | -                      | n/s     | -          |
| Spina Bifida разом                       | 16.6      | 11.9      | 8.4        | 8.0       | 14.1      | 8.2        | 1.71                   | ***     | 1.24, 2.40 |
| Енцефалоцеле                             | 3.0       | 1.6       | 2.1        | 2.0       | 2.2       | 2.1        | -                      | n/s     | -          |
| Ізольовані                               | 2.1       | 1.3       | 1.5        | 1.5       | 1.7       | 1.5        | -                      | n/s     | -          |
| Синдроми                                 | n/c       | n/c       | -          | -         | n/c       | n/c        | -                      | n/c     | -          |
| З іншими мальформаціями                  | n/c       | -         | n/c        | n/c       | n/c       | n/c        | -                      | n/c     | -          |
| Мікроцефалія <sup>(5)</sup>              | 5.3       | 6.7       | 3.3        | 3.3       | 6.1       | 3.3        | 1.85                   | **      | 1.10, 3.18 |
| Ізольовані                               | 2.7       | 1.3       | n/c        | 1.3       | 1.9       | 1.1        | -                      | n/s     | -          |
| Синдроми                                 | n/c       | 2.8       | 2.1        | 1.8       | 2.1       | 1.9        | -                      | n/s     | -          |
| З іншими мальформаціями                  | 1.5       | 2.6       | n/c        | n/c       | 2.1       | n/c        | 7.57                   | ***     | 1.76, 68.2 |
| Мікрофтальмія <sup>(6)</sup>             | 1.8       | 3.1       | n/c        | n/c       | 2.5       | 0.8        | 3.03                   | *       | 1.15, 9.32 |
| Ізольовані                               | n/c       | 1.6       | -          | n/c       | 1.1       | n/c        | -                      | n/s     | -          |
| Синдроми                                 | -         | n/c       | n/c        | -         | n/c       | n/c        | -                      | n/c     | -          |
| З іншими мальформаціями                  | n/c       | n/c       | n/c        | -         | 1.0       | n/c        | 7.07                   | *       | 0.91, 318  |
| Омфалоцеле <sup>(7)</sup>                | 1.8       | 1.8       | 2.4        | 4.3       | 1.8       | 3.4        | 0.52                   | (*)     | 0.25, 1.07 |
| Ізольовані                               | n/c       | n/c       | 1.8        | 2.8       | 0.7       | 2.3        | 0.30                   | (**)    | 0.09, 0.84 |
| Синдроми                                 | n/c       | n/c       | n/c        | -         | n/c       | n/c        | -                      | n/c     | -          |
| З іншими мальформаціями                  | n/c       | n/c       | n/c        | 1.5       | 0.8       | 1.0        | -                      | n/s     | -          |
| Гастрошизис                              | n/c       | 3.4       | 3.3        | 3.0       | 2.3       | 3.1        | -                      | n/s     | -          |
| Ізольовані                               | n/c       | 3.4       | 3.0        | 3.0       | 2.2       | 3.0        | -                      | n/s     | -          |
| З іншими мальформаціями                  | n/c       | -         | n/c        | -         | n/c       | n/c        | -                      | n/c     | -          |
| Екстрофія сечового міхура <sup>(8)</sup> | n/c       | n/c       | n/c        | n/c       | 1.1       | 0.7        | -                      | n/s     | -          |
| Ізольовані                               | n/c       | n/c       | n/c        | n/c       | 1.1       | n/c        | -                      | n/s     | -          |
| З іншими мальформаціями                  | -         | -         | n/c        | -         | -         | n/c        | -                      | n/c     | -          |
| Зрощені близнюки <sup>(9)</sup>          | n/c       | -         | n/c        | n/c       | n/c       | 0.7        | -                      | n/s     | -          |
| Ізольовані                               | n/c       | -         | n/c        | n/c       | n/c       | n/c        | -                      | n/c     | -          |
| З іншими мальформаціями                  | -         | -         | n/c        | n/c       | -         | n/c        | -                      | n/c     | -          |
| Тератоми                                 | 1.5       | n/c       | n/c        | n/c       | 0.8       | n/c        | -                      | n/s     | -          |
| Ізольовані                               | 1.5       | n/c       | n/c        | n/c       | 0.8       | n/c        | -                      | n/s     | -          |
| Крижово-куприкові                        | 1.5       | n/c       | n/c        | n/c       | 0.8       | n/c        | -                      | n/s     | -          |
| Ізольовані                               | 1.5       | n/c       | n/c        | n/c       | 0.8       | n/c        | -                      | n/s     | -          |
| Усі разом                                | 42.4      | 39.8      | 29.8       | 28.4      | 41.0      | 29.0       | 1.42                   | ***     | 1.18, 1.70 |

|                         |      |      |      |      |      |      |      |     |            |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|------------|
| Ізольовані              | 32.6 | 28.2 | 22.3 | 23.3 | 30.3 | 22.9 | 1.33 | **  | 1.08, 1.63 |
| Синдроми                | 2.4  | 4.1  | 2.7  | 1.8  | 3.3  | 2.2  | -    | n/s | -          |
| З іншими мальформаціями | 7.4  | 7.5  | 4.8  | 3.3  | 7.5  | 4.0  | 1.88 | **  | 1.18, 3.06 |

- (1) Кількість унікальних осіб подана в Таблиці S-1b. Усіх живонароджених в Рівненській області було 145437, в Поліссі – 72379 і в не-Поліссі – 73058 (*випадки в не-Поліссі подані курсивом*). Особи з вродженими мальформаціями (ВМ) представлені лише в одній категорії і включають живо- і мертвонароджених, переривання вагітності, одноплідні і багатоплідні вагітності; особи з голопрозенцефалією виключені з таблиць 1, 2, S-1a, S-1b, S-1c; популяційні частоти ВМ, діагностованих до 1 року життя, рахувались на 10000 живонароджених. Однобічні значення Р пораховані з 95% довірчим інтервалом в категоріях, де є щонайменше п'ять осіб, в усіх інших випадках статистика не рахувалась (п/с). Позначки в P-value означають \*\*\*,  $\leq 0.001$ ; \*\*,  $\leq 0.01$ ; \*,  $\leq 0.05$ , або n/s для не значущого. Значення Р в дужках означають негативну асоціацію. Також показані співвідношення шансів (OR) і довірчі інтервали.
- (2) Цефалад включає ініенцефалію, аненцефалію (або акранію), які можуть бути асоційовані з рахис-шизисом чи spina bifida. Енцефалоцеле подане окремо.
- (3) Мікрофтальмія (с-1); розщілина губи (с-2); омфалоцеле (с-3); атрезія стравоходу (d-1).
- (4) Включає ініенцефалію і аненцефалію-рахис-шизис.
- (5) Виключені дві особи і одна із пари близнюків з голопрозенцефалією (hol-6, 20; tw-1); також не включена особа, описана лише частково (z-2), в якій в 20 тижнів гестації діагностовані вади із спектру голопрозенцефалії та єдина орбіта, вона представлена серед зрощених близнюків. Включені в цю категорію як ізольована мікроцефалія дві особи, які мали мікроцефалію і мікрофтальмію, не асоційовані з іншими позачасними аномаліями (гі-8, 12).
- (6) Виключені одна особа, представлена в аненцефалії (с-1); чотири особи з мікроцефалією (гі-8, 12; t-8; s-2); і одна особа (z-2), представлена в зрощених близнюках і описана в примітці (5).
- (7) Виключені одна особа, представлена в аненцефалії (с-3); сім осіб з краніо-рахис-шизисом (f-2, 4-8; g-4); шість осіб з spina bifida (h-1, 3; l-5, m-2, 5, 6); дві особи з мікроцефалією (t-9, u-2); і дві особи з мікрофтальмією (v-1; w-1).
- (8) Виключена одна особа з spina bifida (h-3).
- (9) Виключений один із пари зрощених близнюків (h-1) з spina bifida, представлений серед інших осіб з spina bifida.

Таблиця 3. Найвищі популяційні частоти<sup>(a)</sup> в Європі (2005-2009)<sup>(b)</sup> чотирьох вроджених мальформацій у порівнянні з частотами в Поліському і не-Поліському регіонах Рівненської області України (2000-2009)

| Вади невральної трубки            | Мікроцефалія                 | Мікрофтальмія                      | Зрощені близнюки                  |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 25.96 (51) <sup>(c)</sup> Полісся | 6.35 Полісся                 | 3.57 Полісся                       | 0.55 Рівненська область           |
| 16.33 (68) не-Полісся             | 5.35 Уельс                   | 1.63 Уельс                         | 0.49 Півн. Англія                 |
| 14.47 (81) Півн. Англія           | 5.03 Півд.-Зах. Англія       | 1.51 Дублін                        | 0.35 Уельс і Уессекс              |
| 13.60 (84) Уельс                  | 4.52 Валенсія                | 1.22 Півн. Нідерланди і не-Полісся | 0.31 Сх. Мідлендс & Півд. Йоркшир |
| 12.77 (87) Париж                  | 3.88 Країна Басків (Іспанія) | 1.21 Півд.-Зах. Англія             | 0.26 Велькопольська               |

- (a) Частота на 10000 народжених вроджених мальформацій (не осіб з мальформаціями), включно з живонародженими, смерті плоду від 20 і більше тижнів гестації і перериваннями вагітності.
- (b) Включені частоти реєстрів повних членів ЄВРОКАТ, які знаходяться в Європі, охоплюють щонайменше 30000 народжених протягом 2006-2008 років і мають щонайменше 30 випадків вад невральної трубки. Під ці критерії підпадають 19 реєстрів. Виключені реєстри з Загребу (Хорватія), Оденсе (Данія), Страсбургу (Франція), Майнцу (Німеччина), Корку і Керрі (Ірландія), Південно-східної Ірландії, Мальти, Барселони (Іспанія), Воду (Швейцарія); Південної Португалії. Також виключені реєстри з Саксонії-Анхальт (Німеччина) і Сирії (Австрія), дані яких знаходяться на перегляді. Україна виключена і замість неї подані дані Рівненської області, розділені на Полісся і не-Полісся. Частоти рахувались за ме-

тодами ЄВРОКАТ. Дані ЄВРОКАТ доступні на веб-сайті організації. Примітка: ЄВРОКАТ час від часу оновлює дані. Дані, показані в таблиці, отримані 29 листопада 2013 року.

(с) Відсоток переривань вагітності.

Щодо інших часових контрастів частот ВА в Рівне-П і Рівне-нП, в той час як загальні частоти оВА, NTD, спинно-мозкових кил є статистично значуще вищими в Поліссі протягом обох п'ятирічних періодів, частоти краніо-ініен-рахішизису, мікроцефалії і мікрофтальмії є статистично значуще вищими лише протягом других п'яти років дослідження. Тим не менше, очевидним також є те, що частоти усіх цих оВА є вищими в Поліссі протягом першого та другого періодів дослідження. Цей факт, на нашу думку, є важливим біологічно, хоча в окремих випадках подібні контрасти не досягають статистичної значущості, що можна пояснити обмеженою кількістю спостережень (Таблиці S-1a, S-1b).

#### NTD.

В Рівненській області було виявлено 309 осіб з NTD, серед яких 31 (10%) мали енцефалоцеле (Таблиці 1 і S-1b). Частота енцефалоцеле є подібною в Поліссі і в Рівне-нП. Пропорція статі (Ч:Ж) в Рівненській області серед несиндромних енцефалоцеле складає 7-12 (Таблиця S-9). Щоб забезпечити достатню кількість даних і обчислити підкатегорії енцефалоцеле, аналіз розширили, включивши осіб з енцефалоцеле з Рівненської та двох сусідніх областей, де т-частоти складають 2.13 і 1.54 відповідно. Серед 63 несиндромних енцефалоцеле 41 (65%) були потиличні, а співвідношення статі - 10-18 (Таблиця S-9).

В Рівненській області, на відміну від енцефалоцеле, підкатегорії NTD зустрічаються статистично значуще частіше в Поліссі. Співвідношення статі (Ч:Ж) в Рівненській області складає 1.07 і 0.64 у тих, що мали цефалад-NTD і 1.09 у тих, що мали спинно-мозкову килу. Асоціація NTD з ОМ була помічена у 4.5% осіб з NTD чи, якщо подивитись навпаки, у 25% осіб з ОМ. Дослідження цього зв'язку, поміченого в Рівненській і двох сусідніх областях, показує, що цей зв'язок є найміцнішим серед випадків з цефалад-NTD (Таблиця S-7). Цей зв'язок був помічений в 1.8%, 29%, 9%, 3.2% і 2.3% серед 223, 17, 85, 62 і 280 випадків аненцефалії, ініенцефалії, краніорахішизису, «високої» спинно-мозкової кили (вище першого поперекового хребця) і спинно-мозкової кили поперекового і крижового відділів, відповідно. В Рівненській об-

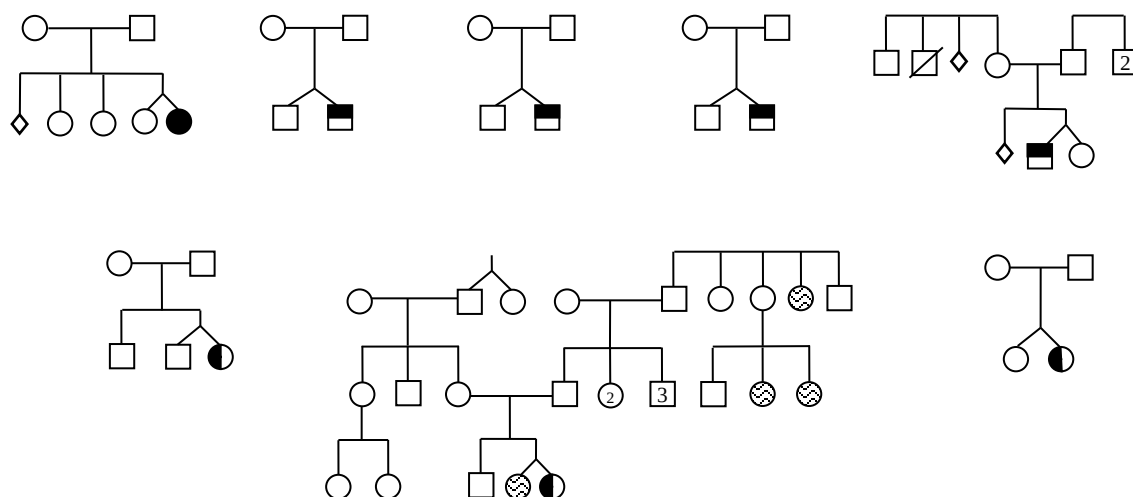
ласті цефалад-NTD-ОМ переважає серед осіб жіночої статі, інша ситуація серед осіб, що мали комбінацію спинно-мозкова кила-ОМ, де пропорції статі Ч-Ж складали 2-9 і 3-2 відповідно.

14 випадків асоціацій NTD-ОМ (або діад) вказують на значно вищий ризик виникнення такої асоціації ( $P < 0.001$ , співвідношення шансів в Рівне-П складає 93.12 і 95% довірчий інтервал від 23.28 до 273.05; в Рівне-нП співвідношення шансів складає 268.81 і 95% довірчий інтервал від 106.24 до 648.18). Тести Cochran-Mantel-Haenszel і Breslow-Day свідчать про те, що сила зв'язку NTD-ОМ є подібною як в Поліссі, так і в Рівне-нП ( $P = 0.1157$ ) і загальні ризики є дуже важливими ( $P < 0.0001$ ;  $OR = 174.95$ ; 95% CL 95.59 - 325.79). Ще одна NTD асоціація є з двійнями, це було виявлено у восьми осіб чи 2.6 % випадків NTD (Таблиця S-4). Тенденція до народження двінь є також очевидною у родичів пацієнтів з NTD, особливо по материнській лінії (Малюнок 3).

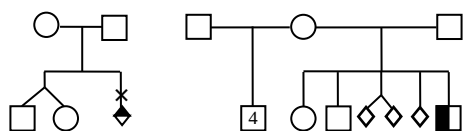
У-частоти і т-частоти мікроцефалій підсумовані в таблицях 1-2, 4-5, S-1b. У-частота 4.7 в Рівненській області відображає 68 унікальних осіб з мікроцефалією, включаючи випадки з супутніми mOPH і виключаючи випадки з голопрозенцефалією чи NTD. У-частоти в Поліссі і Рівне-нП складають 6.1 і 3.3, відповідно, що свідчить про статистично достовірний контраст (Таблиця 2). Серед пацієнтів з мікроцефалією переважання жіночої статі є найбільш очевидним у випадках з ізольованою мікроцефалією, де співвідношення Ч-Ж складає 6-16 (Таблиця 1). На відміну від цього, переважання жіночої статі немає серед пацієнтів з синдромною мікроцефалією, включаючи випадки FASD, синдрому Патау (або трисомії 13-ї хромосоми). Є 30 осіб з mOPH, котрі не мають мікроцефалії, 12 з них не мають асоційованих ВА. Серед цих 30 осіб є 22 і 8 з Полісся і Рівне-нП відповідно, що показує на статистично достовірний контраст. Щодо статевих відмінностей, співвідношення статей Ч-Ж виглядає неоднозначно. В Таблиці 4 показані синдроми і комплекси ВА, часто пов'язані з мікроцефалією і/або з mOPH.

В Таблиці 5 представлені випадки і т-частоти мікроцефалії і/або mOPH, асоційовані з голопрозенцефалією, FASD та комплексами Патау-трисомія 13.

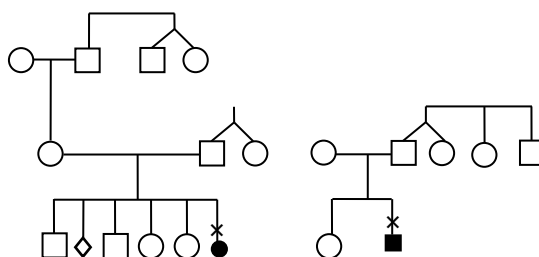
### Пари близнюків, один з яких мав NTD



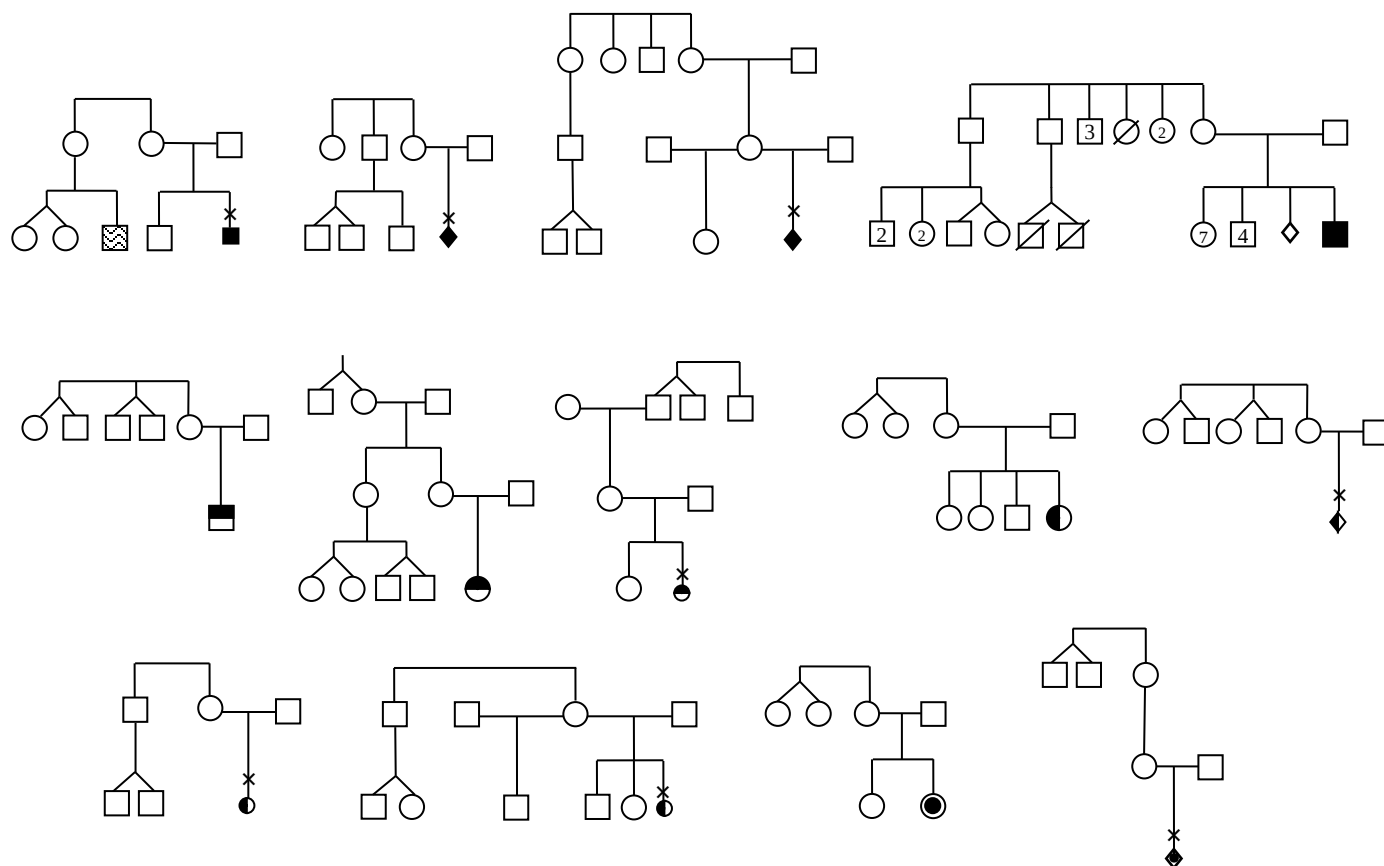
### Брати/сестри-близнюки



### Батько з близнюків

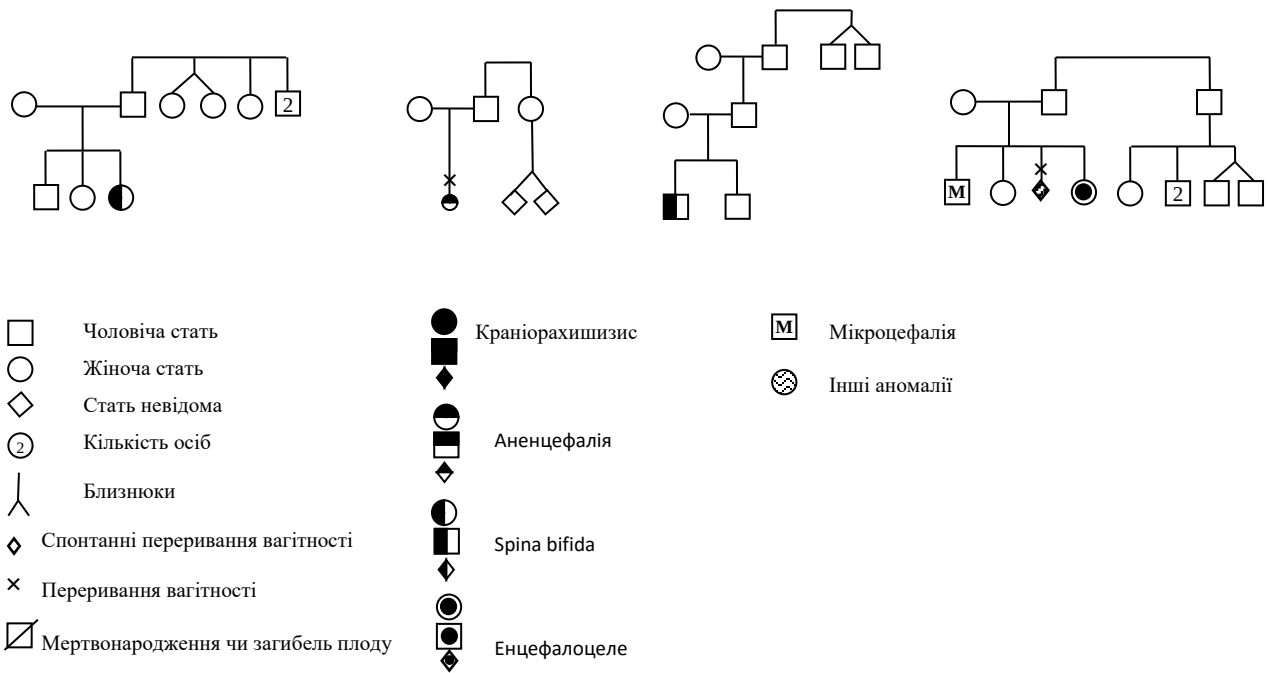


### Випадки близнюків по материнській лінії





## Випадки близнюків по лінії батька



Малюнок 3. Особи з вадами нервної трубки (NTD) серед близнюків і випадки близнюків серед їх родичів (2000–2009).

Таблиця 4. Особи<sup>(а)</sup> з синдромами мальформацій, асоційованих з мікроцефалією, в Рівненській області (2000–2009)

| Категорія <sup>(а)</sup>           | Полісся                |     |       |    | не-Полісся  |     |       |    | Рівненська область |     |       |    |
|------------------------------------|------------------------|-----|-------|----|-------------|-----|-------|----|--------------------|-----|-------|----|
|                                    | Частота <sup>(а)</sup> | Усі | Стать |    | Час<br>тота | Усі | Стать |    | Час<br>тота        | Усі | Стать |    |
|                                    |                        |     | Ч     | Ж  |             |     | Ч     | Ж  |                    |     | Ч     | Ж  |
| FASD <sup>(b)</sup>                | 5.1                    | 37  | 19    | 18 | 5.7         | 42  | 25    | 17 | 5.4                | 79  | 44    | 35 |
| Подано в альтернативних категоріях | 1.4                    | 10  | 7     | 3  | 1.5         | 11  | 6     | 5  | 1.4                | 21  | 13    | 8  |
| Мікроцефалія                       | 1.2                    | 9   | 7     | 2  | 1.5         | 11  | 6     | 5  | 1.4                | 20  | 13    | 7  |
| СИНДРОМ ПАТАУ / ТРИСОМІЯ 13        | п/с                    | 9   | 5     | 4  | п/с         | 11  | 8     | 2  | п/с                | 20  | 13    | 6  |
| Подано в альтернативних категоріях | п/с                    | 8   | 5     | 3  | п/с         | 9   | 6     | 2  | п/с                | 17  | 11    | 5  |
| Голопрозенцефалія                  | п/с                    | 5   | 3     | 2  | п/с         | 6   | 4     | 1  | п/с                | 11  | 7     | 3  |
| Мікрофтальмія                      | п/с                    | 2   | 1     | 1  | п/с         | 1   | 1     |    | п/с                | 3   | 2     | 1  |
| Омфалоцеле                         | п/с                    | 1   | 1     |    | п/с         | 1   |       | 1  | п/с                | 2   | 1     | 1  |
| Мікроцефалія                       |                        |     |       |    | п/с         | 1   | 1     |    | п/с                | 1   | 1     |    |
| ГОЛОПРОЗЕНЦЕФАЛІЯ <sup>(с)</sup>   | п/с                    | 13  | 8     | 5  | п/с         | 23  | 12    | 7  | п/с                | 36  | 20    | 12 |
| Асоціації                          |                        |     |       |    |             |     |       |    |                    |     |       |    |
| З мікроцефалією <sup>(d)</sup>     | п/с                    | 2   | 2     |    | п/с         | 1   | 1     |    | п/с                | 3   | 3     |    |
| З мікрофтальмією <sup>(e)</sup>    | п/с                    | 3   | 2     | 1  | п/с         | 2   | 1     | 1  | п/с                | 5   | 3     | 2  |
| З тератомою <sup>(f)</sup>         | п/с                    | 1   |       | 1  |             |     |       |    | п/с                | 1   |       | 1  |

п/с, не обчислювалось.

(а) На відміну від Таблиці 2 та її похідних, де особи представлені лише один раз, в цій таблиці обраховувалась частота усіх уражених осіб, які можуть бути представлені в кількох категоріях мальформацій (показані великими літерами). Особи, які представлені в під-категоріях кожної категорії, є унікальними. Також зверніть увагу на альтернативне представлення подібних даних в таблицях 4-5 та клінічних описах усіх осіб, розміщених в Додатку. Ч означає чоловічу, а Ж – жіночу стать.

(b) FASD, розлади спектру фетального алкогольного синдрому.

(c) Включає синдром Патау (див. вище).

(d) Включає одну особу (hol-6) з асоціацією голопрозенцефалія-мікроцефалія-мікрофтальмія.

(e) Виключає вище подану особу (hol-6).

(f) Включає одну особу з цервікально-фарінгеальною тератобластомою (нео-1).

Таблиця 5. Усі особи з мікроцефалією і асоційованими аномаліями в Рівненській області України (2000-2009)<sup>(a)</sup>

| Категорія <sup>(a)</sup>                 | Полісся |          |       |    | не-Полісся |         |       |    | Рівненська область |         |      |
|------------------------------------------|---------|----------|-------|----|------------|---------|-------|----|--------------------|---------|------|
|                                          | Усі     | Частота* | Стать |    | Усі        | Частота | Стать |    | Усі                | Частота | Ч:Ж  |
|                                          |         |          | Ч     | Ж  |            |         | Ч     | Ж  |                    |         |      |
| МІС (усі особи) <sup>(b)</sup>           | 46      | 6.4      | 22    | 24 | 25         | 3.4     | 13    | 12 | 71                 | 4.9     | 0.97 |
| МІС (без HOLOP, без mOPH) <sup>(c)</sup> | 26      | 3.6      | 10    | 16 | 10         | 1.4     | 4     | 6  | 36                 | 2.5     | 0.64 |
| Ізольовані                               | 12      | 1.7      | 3     | 9  | 8          | 1.1     | 3     | 5  | 20                 | 1.4     | 0.43 |
| МІС і HOLOP (без mOPH) <sup>(c)</sup>    | 1       | n/c      | 1     |    | 1          | n/c     | 1     |    | 2                  | n/c     | n/c  |
| Ізольовані                               |         |          |       |    | 1          | n/c     | 1     |    | 1                  | n/c     | n/c  |
| МІС і mOPH (без HOLOP) <sup>(c)</sup>    | 3       | n/c      |       | 3  |            |         |       |    | 3                  | n/c     | n/c  |
| Ізольовані                               | 2       | n/c      |       | 2  |            |         |       |    | 2                  | n/c     | n/c  |
| МІС і mOPH і HOLOP <sup>(c)</sup>        | 1       | n/c      | 1     |    |            |         |       |    | 1                  | n/c     | n/c  |
| Синдромні МІС                            | 15      | 2.1      | 10    | 5  | 14         | 1.9     | 8     | 6  | 29                 | 2.0     | 1.64 |
| Синдром Патау                            |         |          |       |    | 1          | n/c     | 1     |    | 1                  | n/c     | n/c  |
| FASD <sup>(d)</sup>                      | 9       | 1.2      | 7     | 2  | 11         | 1.5     | 6     | 5  | 20                 | 1.4     | 1.86 |
|                                          |         |          |       |    |            |         |       |    |                    |         |      |
| mOPH (без МІС) (усі особи)               | 22      | 3.0      | 10    | 12 | 8          | 1.1     | 4     | 4  | 30                 | 2.1     | 0.88 |
| mOPH (без HOLOP) <sup>(c)</sup>          | 16      | 2.2      | 7     | 9  | 5          | 0.7     | 2     | 3  | 21                 | 1.4     | 0.75 |
| Ізольовані                               | 8       | 1.1      | 5     | 3  | 4          | n/c     | 1     | 3  | 12                 | 0.8     | 1.00 |
| mOPH і HOLOP <sup>(c)</sup>              |         |          |       |    | 2          | n/c     | 1     | 1  | 2                  | n/c     | n/c  |
| Ізольовані                               |         |          |       |    | 1          | n/c     | 1     |    | 1                  | n/c     | n/c  |
| Синдромні mOPH                           | 6       | 0.8      | 3     | 3  | 1          | n/c     | 1     |    | 7                  | 0.5     | n/c  |
| mOPH і синдром Патау <sup>(e)</sup>      | 5       | 0.7      | 3     | 2  | 1          | n/c     | 1     |    | 6                  | 0.4     | n/c  |

Абревіатури: Ч (чоловіча стать), Ж (жіноча стать), Ч:Ж (співвідношення чоловічої:жіночої статі), МІС (мікроцефалія), HOLOP (голопрозенцефалія), mOPH (мікрофтальмія), n/c (не обраховувалось), FASD (фетальний алкогольний спектр порушень).

\* Статистично достовірно вищі t-частоти в Полісся виявлені серед усіх осіб з МІС (значення P 0.008; OR 1.86; CL 1.12, 3.16); серед МІС без HOLOP і mOPH (P-величина 0.005; OR 2.63; CL 1.23, 6.10); серед mOPH без МІС (P-величина 0.008; OR 2.78; CL 1.19, 7.21); серед mOPH без HOLOP (P-величина 0.01; OR 3.23; CL 1.13, 11.3); і майже статистично значущо вищі частоти серед синдромних mOPH (P-значення 0.06; OR 6.06; CL 0.73, 278.6).

- (a) Особи можуть бути представлені в кількох категоріях. Унікальні особи (без дублювання) представлені в Таблиці 2, більше інформації можна знайти в Додатку.  
 (b) Включає 4 особи з mOPH.  
 (c) Виключає асоційовані синдромні мальформації.  
 (d) Включає одну особу (s-2) з супутнім МІС-FASD-mOPH.  
 (e) Включає двох осіб з комбінацією mOPH-Патау-HOLOP (hol-22, 23).

Серед 71 особи з мікроцефалією, 28% представлені випадками FASD і 1.4% - випадками з синдромом Патау. З точки зору FASD, 75% пацієнтів не підпадають під чіткі критерії мікроцефалії, прийняті для цього дослідження (3 SD нижче норми). Однак, ці особи можуть мати меншу ступінь мікроцефалії або зменшення обводу голови. Серед 36 осіб з голопрозенцефалією 22% одночасно мали мікроцефалію, mOPH або обидві ці вади. Більше

того, майже 50% осіб з синдромом Патау одночасно мали голопрозенцефалію. Ці спостереження стали однією з причин виключення голопрозенцефалії при підрахунку у-частот мікроцефалії в Таблицях 1, 2. В підсумку, випадки ізольованої мікроцефалії становлять 32%, а випадки, асоційовані з несиндромними ВА, – ще 25% (Таблиця S-1b і Додаток).

Щодо питання тератогенезу алкоголю, огляд споживання алкоголю вагітними жінками показав (відображено в Таблиці 6), що споживання алкоголю під час вагітності було меншим в Поліссі, а

найбільше його вживали в обласних центрах - Рівному і Хмельницькому. Більше того, як видно з Таблиці S-3, кількість випадків FASD є більшою в Рівне-нП, ніж в Поліссі.

Таблиця 6. Споживання алкоголю вагітними жінками (%)

| Місце проживання | Жінки | АЕ <sup>(1)</sup> | OR   | P      | CL         |
|------------------|-------|-------------------|------|--------|------------|
| Полісся          | 852   | 13 (1.53)         | -    | -      | -          |
| не-Полісся       | 1417  | 67 (4.73)         | 0.31 | <0.001 | 0.16, 0.58 |
| м. Рівне         | 566   | 36 (6.36)         | 0.23 | <0.001 | 0.11, 0.45 |
| м. Хмельницький  | 1062  | 47 (4.43)         | 0.33 | <0.001 | 0.17, 0.63 |

Дані Рівненської (2009-2010) і Хмельницької (2010-2011) областей; (1), "Дія алкоголю (АЕ)" означає споживання до чи під час вагітності  $\geq 5$  стандартних напоїв (sd) 3 рази, або 3-4 sd 4 рази, або 1-2 sd  $\geq 10$  раз, або майже щоденне споживання невеликої кількості, або позитивну відповідь щонайменше на два з наступних питань: "протягом останнього року", (а) "чи казав вам знайомий або член сім'ї про щось, що ви сказали чи зробили під час вживання алкоголю і не можете цього пригадати?"; (б) "чи висловлювали ваші друзі чи родичі стурбованість щодо того, що ви вживаєте алкогольні напої?"; (с) "чи ви приймаєте невелику кількість алкоголю вранці, щоб заспокоїти нерви чи зняти похмілля?"; (д) "чи ви думали про те, щоб припинити вживання алкогольних напоїв?"; (е) "чи вас дратували коли-небудь люди тим, що негативно ставляться до вживання вами алкоголю?"; (ф) "чи ви відчували стурбованість або вину через те, що вживаєте алкоголь?" (адаптовано з *Kfir M, Yevtushok L, Onishchenko S, et al. in Ultrasound ObstetGynecol 2009;33:683-689; Bakhireva L, Wilsnack S, Kristjanson A, et al. in J Stud Alcohol Drugs 2011;72(4):536-544*).

Мікроцефалія може бути спричинена аутосомно-рецесивними та іншими мутаціями, а також тератогенним впливом різних факторів, серед яких є ІР та алкоголь. Передбачаючи проведення проспективних досліджень, орієнтованих на визначення патогенезу і етіології мікроцефалії та інших оВА, в Рівненській області проводиться ряд досліджень. Щодо генетичних мутацій, перші результати огляду рівня ізономії прізвищ усіх новонароджених в кожному районі Рівненської області показані на Малюнку S-1, з якого видно, що найвищі рівні зафіксовані в північних районах Полісся.

Щодо ІР, аналіз інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  в організмі 6026 вагітних жінок показує, що найвищі рівні зафіксовані у тих, що проживають в тих самих трьох північних районах Полісся, де рівні ізономії найвищі. Дані про рівні ІР, інкорпорованої вагітними жінками, за місцем їх проживання показані в Таблиці 7 і на Малюнку S-2 в Додатку. З точки зору офіційних стандартів захисту від ІР, 48% вагітних жінок, що проживають в північних районах Полісся, інкорпоровували  $^{137}\text{Cs}$  вище мак-

симально допустимого рівня. Аналіз 12327 і 6706 результатів, отриманих від амбулаторних пацієнтів – дітей і дорослих чоловіків – показує, що 12% і 6%, відповідно, накопичили в тілі  $^{137}\text{Cs}$  вище офіційно-затверджених норм.

Враховуючи високий рівень споживання поліським населенням вирощеної ними картоплі, можуть бути цікавими результати аналізу накопичення ІР цією рослиною, що показано в Таблиці 8. Аналіз сухого картопляного бадилля показав, що в ньому присутні  $^{137}\text{Cs}$  і  $^{90}\text{Sr}$  у приблизній пропорції 2:1.

Таблиця 9 показує основні джерела надходження радіонуклідів в організм вагітних жінок в Поліссі. Основні респіраторні джерела включають дим і пил, а гастроентерологічні – споживання води з колодязів і місцевих вирощених продуктів. Обрахований рівень  $^{137}\text{Cs}$ , який надходить в організм через гастроінтестинальний шлях, складає 268 Бк на день, і це є вище, ніж визначена Міністерством охорони здоров'я максимальна доза в 210 Бк (Наказ № 106 від 1991 року).

Таблиця 7. Інкорпорована іонізуюча радіація в тілі амбулаторних пацієнтів Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру

| Категорія                         | Далеке Полісся <sup>(а)</sup> | Близьке Полісся <sup>(б)</sup> | не-Полісся <sup>(с)</sup> |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Вагітні жінки <sup>(д)</sup>      | 1156                          | 2534                           | 2336                      |
| Бк понад норму <sup>(е)</sup> (%) | 557 (48.2)                    | 155 (6.1)                      | 3 (0.1)                   |
| Діти <sup>(ф)</sup>               | 1338                          | 3671                           | 1697                      |
| Бк понад норму (%)                | 162 (12.1)                    | 50 (1.4)                       | 1 (0.1)                   |
| Дорослі чоловіки <sup>(ф)</sup>   | 2117                          | 5885                           | 4325                      |
| Бк понад норму (%)                | 136 (6.4)                     | 22 (0.4)                       | -                         |

(а) Включає Зарічненський, Дубровицький і Рокитнівський райони.

(б) Включає Володимирецький, Сарненський, Березнівський і Костопільський райони.

(с) Включає усі інші райони Рівненської області - віднесені до (а) або (б).

(д) Вагітні жінки, які прийшли на пренатальне УЗД до РОКЛДЦ (2008-2011) і які погодились пройти процедуру вимірювання інкорпорованої радіації.

(е) Офіційні граничні межі (норми) становлять 3700 і 14800 Бк <sup>137</sup>Cs для дітей до 15 років і дорослих, відповідно.

(ф) Дані 2000-2011 років.

Таблиця 8. Радіометрія сухого картопляного бадилля з Рівненського Полісся.

| Зразок | Вимірювання             |             |                          |
|--------|-------------------------|-------------|--------------------------|
|        | <sup>90</sup> Sr, Бк/кг |             | <sup>137</sup> Cs, Бк/кг |
|        | Перше                   | Повторне    |                          |
| A      | 43,4 ±17,2              | 46,8 ±21,4  | 88,3 ±36,4               |
| B      | 49,9 ±17,9              | 32,1 ±24,1  | 63,6 ±39,3               |
| C      | 41,3 ±19,9              | 46,4 ±19,2  | 24,0 ±22,0               |
| D      | 82,3 ±21,3              | 72,2 ±20,0  |                          |
| E      | 88,3 ±23,1              | 84,4 ±28,1  | 46,1 ±34,6               |
| F      | 95,6 ±23,1              | 143,2 ±29,6 |                          |
| G      | 327,2 ±86,6             | 87,3 ±25,1  | 54,8 ±31,4               |

В цій статті аналіз мікроцефалії, визначеної як потилично-лобний обвід голови (OFC) на 3 SD менший за норму, виключає менші ступені зменшення розміру голови. Щоб виправити це виключення, ми проаналізували масу тіла і обвід голови (ОГ) при народженні усіх дітей, що народились в Зарічненському районі (Полісся) і в місті Рівне (Рівне-нП). Було порівняно дані 2476 хлопчиків і 2305 дівчаток, народжених в Зарічненському районі з 13086 хлопчиками і 12155 дівчатками, народженими в місті Рівне. Фізіологічно трохи більша маса тіла хлопчиків відмічена як в Поліссі, так і в Рівне-нП. Як видно на Малюнку S-3, маса тіла при народженні в Рівне-П і Рівне-нП була подібною у дітей обох статей. А з іншого боку, ОГ

цих самих дітей був меншим в поліському районі (Малюнок 2). Аналізи даних групи дітей 38 і більше тижнів гестації, а також цих же дітей, але без діагностованої на момент народження вродженої патології, показали ті самі контрасти. Середні значення ОГ, посортвані від більших до менших, становили 34.57 (хлопчики з Рівне-нП), 34.31 (хлопчики з Полісся), 34.11 (дівчатка з Рівне-нП) і 33.84 см (дівчатка з Полісся). Середні значення ОГ цих же дітей, народжених в терміні 38 тижнів гестації і більше, були 34.74, 34.45, 34.27, 33.96 см, відповідно. Статистично ці різниці ОГ між малюками однієї й тієї ж статі в Поліссі і Рівне-нП є значущі ( $P < 0.0001$ ). Клінічно ж, важливість цих спостережень треба ще визначити.

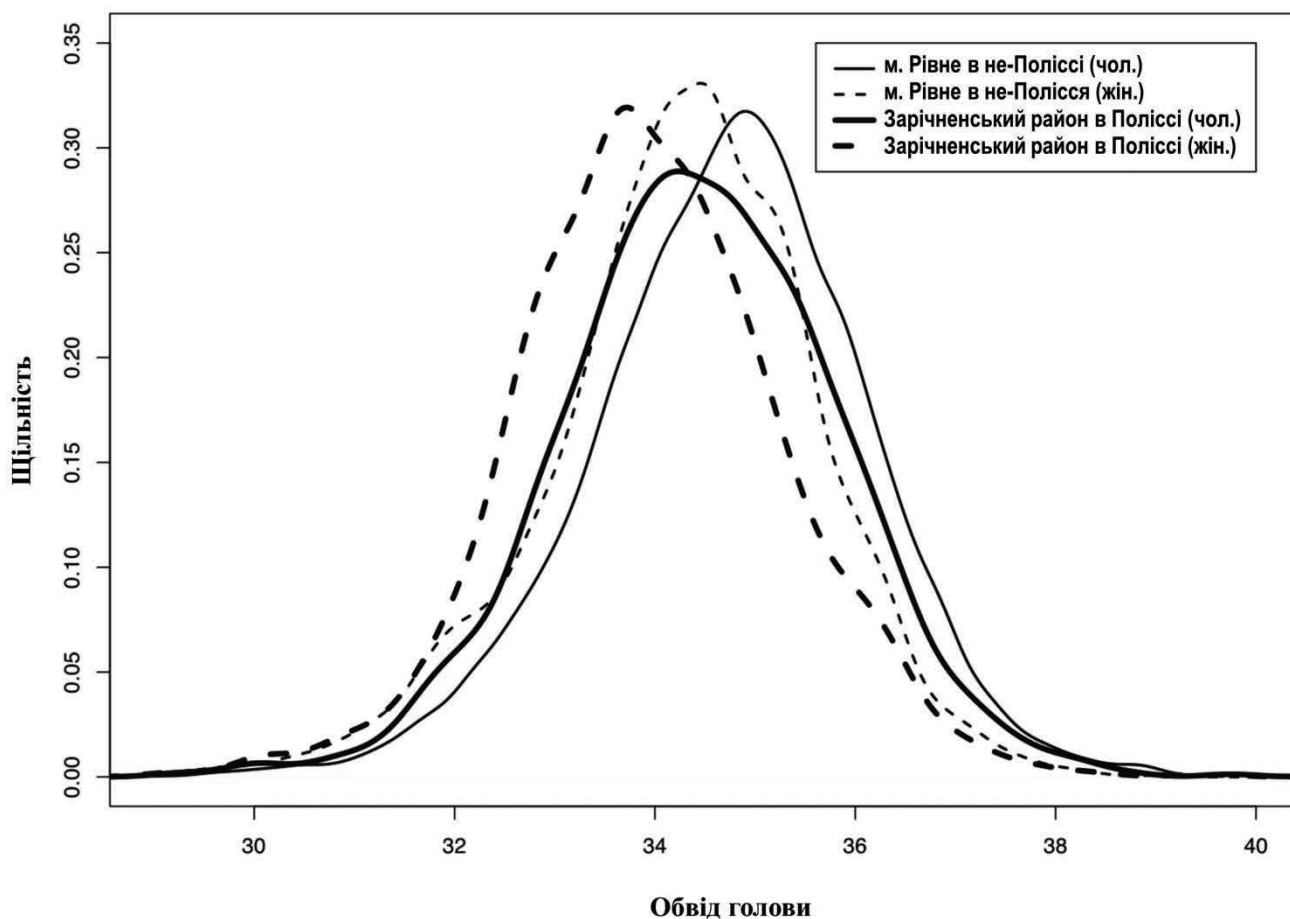
Таблиця 9. Джерела води, палива і харчових продуктів в Поліссі<sup>(a, b)</sup>

| Вода (%) <sup>(b)</sup>                       | Колодязь | Скважина | Бутлі      | Водогін |
|-----------------------------------------------|----------|----------|------------|---------|
|                                               | 85.4     | 9.4      | 50.0       | 5.3     |
| Паливо (%)                                    | Деревина | Газ      | Центральне | Торф    |
| Опалення                                      | 76.7     | 17.5     | 9.0        | 1.8     |
| Приготування їжі                              | 52.3     | 48.9     | -          | -       |
| Їжа (%)                                       | Власна   | Місцева  | Імпортвана |         |
| Свинина                                       | 91.3     | 9.9      | 0          |         |
| Курятина                                      | 77.3     | 16.2     | 2.0        |         |
| Молоко                                        | 71.8     | 15.1     | 0          |         |
| Овочі                                         | 98.0     | 6.4      | 1.2        |         |
| Яблука                                        | 91.6     | 17.2     | 3.2        |         |
| Оцінка щоденного споживання <sup>137</sup> Cs |          |          | Бк         |         |
| Полісся                                       |          |          | 268.25     |         |
| Гранична безпечна межа <sup>(c)</sup>         |          |          | 210.00     |         |

(a) Зі статті Dancause та ін. (2010).

(b) Змішане використання, проценти не додаються.

(c) Норми Міністерства охорони здоров'я, 1997 рік.



Малюнок 2. Потилично-лобний обвід (обвід голови в см) малюків, народжених не раніше 38 тижня гестації. Проведено вимірювання 2398 хлопчиків і 2240 дівчаток із Зарічненського району в Поліссі та 12542 хлопчиків і 11649 дівчаток з міста Рівного, розташованого в не-Поліській частині Рівненської області. Значення обводу голови хлопчиків і дівчаток менші в Зарічненському районі. Контраст є статистично значущий ( $p$ -величина  $< 0.0001$ ) (Wang & Wertelecki 2013).

На противагу пентаді-оВА, тріада-оВА (ОМ, гастрошизис і екстрофія сечового міхура) не є

частішою в Рівне-нП і не є більше розповсюдженою серед дівчаток (Таблиці 1-2 і Таблиця 10).



Крім 18 випадків ОМ, асоційованих з NTD (14 випадків), мікроцефалією (два випадки) і mOPH (два випадки), було 38 інших випадків ОМ (Таблиця 10). Пропорція статі Ч-Ж є 20-6. Серед цих 38 випадків, 12 (32%) були виявлені до 15<sup>го</sup> тижня гестації. Таке раннє виявлення часто обмежує деталізацію клінічного опису, що необхідно для повної категоризації ОМ, яка може бути частиною синдромів або комплексів ВА, таких як OEIS (омфалоцеле-екстрофія клоаки-неперфорований анус-нижня люмбо-сакральна спинно-мозкова кила). Серед цих 38 осіб з ОМ, 16 (42%) мали асоційовані ВА, включно з двома випадками синдрому Патау або трисомії 13 (aa-2, bb-1) і одним випадком синдрому Беквіта-Відемана (aa-1). Одна особа мала супутню скелетну дисплазію (dd-6). Тих 12 осіб, що залишились, ми розділили на цефальні (краніальні) і каудальні асоціації ВА, 10 з них мали цефальні і 2 мали каудальні ВА. Асоціації ОМ-цефалад включали одного з близнюків (dd-1) з ектопією серця (запідозрено пентаду Кантрелла), випадки CL/P (cc-2); розщелина губи-гіпоплазія серця (dd-3); загальний артеріальний

стовбур (cc-1); дефект атріовентрикулярної перегородки (dd-4), атріовентрикулярний канал-редукційні вади верхніх кінцівок (cc-5); стеноз легеневої артерії (dd-5); декстрокардія (dd-7), діафрагмальна кила (cc-4, dd-2). Каудальні асоціації ОМ-ВА включали одну особу з екстрофією клоаки (cc-6) і ще одну з аномаліями чоловічих статевих органів і додатковою селезінкою (cc-3). Ми вирішили, що такий розподіл на цефальні-каудальні асоціації ОМ-ВА простіший, легший і краще сприймається лікарями пренатальної ультразвукової діагностики ніж альтернативна категоризація целосомій, в якій треба використовувати складні аббревіатури типу OEIS. Порівняння частоти ОМ в Поліссі і Рівне-нП базується на у-частотах, які відповідно є 1.8 і 3.4, що вказує на статистично достовірно вищу частоту в Рівне-нП. Щодо ізольованих ОМ, у-частоти в Поліссі порівняно з Рівне-нП є 0.7 і 2.3 відповідно, що показує вищу частоту в Рівне-нП. Загальна пропорція статі Ч-Ж серед осіб з ОМ є 20-6, що чітко вказує на статистично значуще переважання хлопчиків, яке також очевидне і серед субкатегорій ОМ.

Таблиця 10. Усі особи з омфалоцеле або гастрошизисом (2000-2009).

| Категорія <sup>(a)</sup> | Полісся     |     |       |    | не-Полісся         |     |       |   | Рівненська область |     |      |
|--------------------------|-------------|-----|-------|----|--------------------|-----|-------|---|--------------------|-----|------|
|                          | Час<br>тота | Усі | Стать |    | Час<br>тота        | Усі | Стать |   | Час<br>тота        | Усі | Ч:Ж  |
|                          |             |     | Ч     | Ж  |                    |     | Ч     | Ж |                    |     |      |
| ОМФАЛОЦЕЛЕ               | 3.5         | 25  | 14    | 5  | 4.2                | 31  | 14    | 5 | 3.9                | 56  | 2.80 |
| Ізольовані               | 0.7         | 5   | 4     |    | 2.3 <sup>(b)</sup> | 17  | 7     | 3 | 1.5                | 22  | 3.67 |
| Не ізольовані            | 2.8         | 20  | 10    | 5  | 1.9                | 14  | 7     | 2 | 2.3                | 34  | 2.43 |
| Синдромні <sup>(c)</sup> | п/с         | 3   | 3     |    | п/с                | 2   | 1     | 1 | 0.3                | 5   | п/с  |
| Не-синдромні             | 2.3         | 17  | 7     | 5  | 1.6                | 12  | 6     | 1 | 2.0                | 29  | 2.17 |
| Вади невральної трубки   | 1.4         | 10  | 2     | 4  | п/с                | 4   | 2     |   | 1.0                | 14  | п/с  |
| Мікроцефалія             | п/с         | 1   | 1     |    | п/с                | 1   | 1     |   | п/с                | 2   | п/с  |
| Інші аномалії            | 0.8         | 6   | 4     | 1  | 1.0                | 7   | 3     | 1 | 0.9                | 13  | 3.50 |
|                          |             |     |       |    |                    |     |       |   |                    |     |      |
| ГАСТРОШИЗИС              | 2.3         | 17  | 5     | 12 | 3.1                | 23  | 11    | 7 | 2.8                | 40  | 0.84 |
| Ізольований              | 2.2         | 16  | 5     | 11 | 3.0                | 22  | 10    | 7 | 2.6                | 38  | 0.83 |

Абревіатури: Ч (чоловіча стать), Ж (жіноча стать), Ч:Ж (співвідношення чоловічої:жіночої статі), п/с, не обраховувалось.

(a) Особи, представлені в під-категоріях, є унікальними і не повторюються.

(b) Статистично значуща вища частота (Р-величина 0.009; OR 0.30; CL 0.09, 0.84).

(c) Включає чотири особи (v-1; aa-2; w-1; bb-1) з синдромом Патау; включає дві особи (v-1; w-1) з омфалоцеле-синдромом Патау-мікрофтальмією.

Щодо гастрошизису, серед 40 осіб 38(95%) не мали інших асоційованих ВА, одна особа мала супутню атрезію дванадцятипалої кишки (ff-1), а інша (ff-2) – аномалії нирок. У-частоти в Поліссі і Рівне-нП були відповідно 2.3 і 3.1, а співвідно-

шення статі Ч:Ж - 0.42 і 1.57. Якщо це буде підтверджено моніторингом, що триває і далі, то переважання жінок в Поліссі а чоловіків в Рівне-нП стане сюрпризом для спеціалістів. Ми також помітили, 23 особи (58%) мали вагу тіла при наро-

дженні менше 2500 г. Асоціація гастрошизису з молодшим віком матері в Рівненській області є очевидною, також це спостерігається і в двох сусідніх областях. В Рівненській області 40% матерів дітей з гастрошизисом мали менше 20 років, всього ж відсоток матерів такого віку в Рівненській області сягав 9.45% (Таблиця S-8).

Щодо групи з 12 осіб з екстрофією сечового міхура, яка не включає особу (h-3), включену в категорію NTD і в якій запідозрено комплекс OEIS, помічені ВА включають спинно-мозгову килу (spina bifida), OM, аномалію чоловічих статевих органів і атрезію ануса. Ще одна виключена особа (arj-2) мала абдомінально-каудальний комплекс аномалій, описаний нижче. Майже половина з 12 осіб з екстрофією сечового міхура мала супутню епіспадію в той час, як жодного випадку епіспадій, не асоційованих з екстрофією сечового міхура, в Рівненській області зафіксовано не було. Чотири з п'яти осіб з епіспадією були хлопчики. Серед цієї групи з 12 осіб, пропорція статі Ч-Ж була 3-5 в Поліссі і 4-0 і Рівне-нП. Жодна з 12 осіб не мала супутніх ВА, за винятком однієї, яка мала неопущення яєчок. Цікаво відмітити, що усі 12 осіб були живонароджені і вага їх тіла при народженні становила 3000 г, за винятком двох випадків, де вага була майже 3000 г (Таблиці S-1b, S-2 і Додаток). Цікаво відмітити, що на противагу особам з екстрофією сечового міхура, маса тіла при народженні доношених осіб з ізольованою мікроцефалією чи аноректальними аномаліями дуже часто була знижена. Серед 22 осіб з ізольованою мікроцефалією і 20 осіб з ізольованими аноректальними аномаліями, народженими в гестаційному терміні 38 тижнів і більше, 12 (55%) і 5 (25%) мали масу тіла при народженні  $\leq 3000$  г, відповідно (Додаток).

Т-частоти ВА в Рівненській області можна порівняти з т-частотами, що спостерігаються в Європі і рапортуються EUROCAT. В Таблиці 3 і детальніше в Таблиці S-5 в Додатку видно, що частота пентади-оВА в Рівненській області є серед найвищих в Європі. З іншого боку, т-частоти тріади-оВА в Рівненській області знаходяться в діапазоні частот, які звітуються в EUROCAT.

Явні асоціації оВА між собою і з іншими ВА показані в Таблиці 11. Найбільш явними діадами є: цефалад NTD-OM, аноректо-ренальні аномалії,

ренальні-аномалії кінцівок, CL/P-OM, spina bifida-OM, spina bifida-аномалії кінцівок, мікроцефалія-mOPH; CL/P-аномалії нирок; CL/P-аномалії кінцівок.

Для висвітлення ситуацій з незарощенням черевної стінки ми описуємо сім додаткових випадків ектопієї серця, два з яких включені до осіб з іншими оВА. Ці дві особи з ектопією серця, асоційованою з іншими оВА, описані як особа q-3, яка мала енцефалоцеле і включена в категорію NTD, і особа dd-1, яка мала комплекс вад, який свідчить про можливу пентаду Кантрелла і включений до категорії OM. Серед інших п'яти осіб з ектопією серця (est-1-5) включені пацієнт est-3, який мав важку деформацію хребта і редукційні вади лівої руки, та пацієнт est-4, який мав ретрофлексію хребта та його внутрішні його прилягали до плаценти; ці аномалії, вірогідно, представляють випадок комплексу аномалій алантоїдного стебла (ніжки зародка). Щодо інших чотирьох осіб з торако-абдомінальною розщипиною без ектопії серця, то набір асоційованих ВА був подібний до того, який був асоційований з ектопією серця. Одним з цих чотирьох випадків був випадок аненцефалії (g-2) з важкою “s-подібною” деформацією хребта; другий випадок (thab-1) був виявлений за допомогою пренатального УЗД на 16-му тижні гестації, яка не змогла показати ніжку зародка і продемонструвала прилеглість хребта плоду до стінки матки та важку редукцію нижньої кінцівки. Третя особа (thab-2) мала аномалії ніжки зародка, виявлені на 12-му тижні гестації; четвертий випадок (thab-3) був виявлений пренатальним УЗД на 19-му тижні вагітності, пацієнт мав евісцерацію внутрішніх органів, не огорнутих мембраною, і амніотичні перетяжки, не сполучені з тілом плода. Ці чотири випадки торако-абдоміно-шизису в поєднанні з іншими ВА і фетоплацентарними аномаліями ілюструють проблеми, характерні для категоризації ранніх целосомій. На основі 11 випадків торако-абдоміно-шизису, асоційованого чи ні з ектопією серця, визначено т-частоту в Рівненській області не менше, ніж 0.76 та т-частоту ектопії серця – не менше, ніж 0.48. Порівняти пропорцію статі Ч-Ж було неможливо через обмеження можливостей ультразвукової діагностики в ранній пренатальний період.

Таблиця 11. Несиндромні асоціації вроджених мальформацій<sup>(a)</sup> в Рівненській області України (2000-2009).

| Категорія            | CTW | CEPH | SB  | MIC | mOPH | CL/P | OM | GSTR | ESOPH | DIAPH | RENAL <sup>(b)</sup> | BLEXTR | RECTAN | LIMB |
|----------------------|-----|------|-----|-----|------|------|----|------|-------|-------|----------------------|--------|--------|------|
| P                    | 3   | 71   | 102 | 46  | 26   | 78   | 25 | 17   | 26    | 24    | 62                   | 9      | 16     | 31   |
| nP                   | 5   | 45   | 60  | 25  | 9    | 79   | 31 | 23   | 17    | 26    | 63                   | 5      | 29     | 49   |
| LB                   | 1   | 0    | 72  | 69  | 30   | 129  | 20 | 17   | 32    | 27    | 85                   | 14     | 39     | 58   |
| S                    | 1   | 19   | 10  | 2   | 3    | 3    | 7  | 2    | 3     | 9     | 14                   | 0      | 6      | 4    |
| ToP                  | 5   | 87   | 70  | 0   | 2    | 21   | 24 | 19   | 7     | 13    | 23                   | 0      | 0      | 15   |
| SA                   | 1   | 10   | 10  | 0   | 0    | 4    | 5  | 2    | 1     | 1     | 3                    | 0      | 0      | 3    |
| U                    | 2   | 34   | 22  | 0   | 0    | 2    | 18 | 5    | 3     | 6     | 11                   | 0      | 3      | 9    |
| M                    | 1   | 32   | 73  | 35  | 16   | 100  | 28 | 16   | 22    | 26    | 69                   | 8      | 22     | 37   |
| F                    | 5   | 50   | 67  | 36  | 19   | 55   | 10 | 19   | 18    | 18    | 45                   | 6      | 20     | 34   |
| Twin                 | 0   | 5    | 3   | 1   | 0    | 0    | 1  | 1    | 1     | 0     | 2                    | 0      | 1      | 4    |
| CTW                  | 8   | 0    | 1   | 0   | 0    | 0    | 1  | 0    | 0     | 0     | 0                    | 0      | 0      | 0    |
| CEPH                 | 0   | 116  |     |     |      |      |    |      |       |       |                      |        |        |      |
| SB                   | 1   | 0    | 162 |     |      |      |    |      |       |       |                      |        |        |      |
| MIC                  | 0   | 0    | 0   | 71  |      |      |    |      |       |       |                      |        |        |      |
| mOPH                 | 0   | 1    | 0   | 5   | 35   |      |    |      |       |       |                      |        |        |      |
| CL/P                 | 0   | 2    | 2   | 4   | 4    | 157  |    |      |       |       |                      |        |        |      |
| OM                   | 1   | 8    | 6   | 2   | 2    | 6    | 56 |      |       |       |                      |        |        |      |
| GSTR                 | 0   | 0    | 0   | 0   | 0    | 0    | 0  | 40   |       |       |                      |        |        |      |
| ESOPH                | 0   | 4    | 0   | 2   | 2    | 3    | 0  | 0    | 43    |       |                      |        |        |      |
| DIAPH                | 0   | 3    | 1   | 1   | 2    | 3    | 3  | 0    | 2     | 50    |                      |        |        |      |
| RENAL <sup>(b)</sup> | 0   | 2    | 3   | 4   | 2    | 5    | 3  | 1    | 4     | 3     | 125                  |        |        |      |
| BLEXTR               | 0   | 0    | 1   | 0   | 0    | 0    | 1  | 0    | 0     | 0     | 1                    | 14     |        |      |
| RECTAN               | 0   | 0    | 2   | 1   | 1    | 1    | 2  | 0    | 5     | 2     | 8                    | 2      | 45     |      |
| LIMB                 | 0   | 1    | 5   | 4   | 2    | 5    | 2  | 0    | 1     | 1     | 7                    | 1      | 4      | 80   |

Абревіатури: ANOR, аноректальні аномалії; BLEXTR, екстрофія сечового міхура; CEPH, цефальні вади нервної трубки; CL/P, розщелина губи/піднебіння; CTW, зрощені близнюки; DIAPH, дефекти діафрагми; ESOPH, аномалії стравоходу; F, жіноча стать; GSTR, гастрошизис; LB, живонароджений; LIMB, вади з вкороченням кінцівок; M, чоловіча стать; MIC, мікроцефалія; mOPH, мікрофтальмія; nP, не-Полісся; OM, омфалоцеле; P, Полісся; RENAL, аномалії нирок; S, мертвонароджені; SA, спонтанні аборти; SB, spina bifida; ToP, переривання вагітності; U, невідома стать.

(a) Регіональні і перинатальні спостереження представлені понад діагоналю із сірих клітинок. В сірих клітинках показана загальна кількість осіб з певними мальформаціями (включаючи ті, що з голопрозенецефалією). Цифри нижче діагоналі з сірих клітин відображають асоціації з іншими мальформаціями. Особи з множинними мальформаціями можуть бути представлені в кількох клітинках.

Асоціації з іншими вродженими мальформаціями в таблицю не включені.

(b) Включені особи з агенезією, гіпоплазією, кистами нирок, виключені гідронефрози і обструкції сечоводів.

До інших комплексів каудальних мальформацій включений один випадок (сс-6) з екстрофією клоаки, це був великий хлопчик (3900 г), чия мама не мала діабету. Один мертвонароджений невідзначеної статі (арj-1) мав аномалію ніжки зародка, синдром каудальної регресії, агенезію нирок, наднирників, селезінки, сечового міхура, прямої кишки і однієї ноги. Живонароджена дівчинка (арj-2) мала екстрофію сечового міхура, агенезію лівої нирки, нижньої кінцівки разом з тазовою кісткою та аноректальну агенезію. Вона вижила, має нормальний інтелект і соціальні навички, закінчивши

стандартну середню школу і вивчивши дві мови. Ще дві дитини, обидві мертвонароджені, мали сиреномелію і, як наслідок, аноректальну агенезію. Перша дитина (sir-1) мала ще й нейробластому і гіпоплазію нирок, а друга (хлопчик, sir-2) була однією з діамніотичної, дихоріонічної двійні і мала агенезію нирок, відсутню ліву руку і невідзначену стать. Його близнюк також був мертвонародженим хлопчиком, нижні кінцівки якого на УЗД не візуалізувалися.

Щодо аноректальних аномалій, серед 45 осіб, шість мали асоціації з oBA, перша (h-3) мала OM-

spina bifida-екстрофію сечового міхура і включена в категорію NTD; друга особа (сс-6) мала ОМ-екстрофію клоаки; третя особа (m-4) мала spina bifida-діафрагмальну килу; четверта (s-5) мала синдром Дауна-мікроцефалію; п'ята особа (clr-4) мала CL/P-ектопію нирки; шоста особа (hol-29) мала асоціацію голопрозенцефалії-mOPH. За виключенням вищезгаданих шістьох осіб і двох осіб з сиреномелією (асоційованими з аноректальними аномаліями), в Рівненській області було 37 випадків аноректальних аномалій, 14 з яких були з Полісся і 23 – з Рівне-нП, що відповідає у-частотам, щонайменше, 1.93 і 3.15, відповідно (Таблиця S-2). Серед цих 37 дітей, 20 мали ізольовані аноректальні аномалії, а 14 мали супутні фістули. У-частоти аноректальних аномалій в Рівненській області, Поліссі і Рівне-нП склали, щонайменше, 1.38, 0.97 і 1.78, відповідно (Додаток). Також очевидно, що маса тіла при народженні доношених малюків з несиндромними аноректальними аномаліями була знижена – 25% таких дітей мали масу тіла менше 3000 г. Інший контраст стосується статі Ч-Ж серед малюків з і без супутньої фістули – серед дітей з фістулами хлопчики переважали (5-1), а серед дітей без фістули Ч-Ж було 6-8. Серед 15 осіб, у яких аноректальні аномалії асоціювалися з іншими ВА, співвідношення Ч:Ж було 1.03, а найяскравіші асоціації були з стравохідно-шлунково-кишковими аномаліями (ari-24, 26, 27, 28, 30, 33, 34), і особливо з стравохідними (agi-24, 27, 33, 34). Серед інших випадків аноректальних аномалій були одна дитина з аномаліями ніжки зародка (arj-1) і ще одна дитина з каудальною дисплазією і редукційними аномаліями нижніх кінцівок (arj-2).

#### *Зрощені близнюки, тератоми.*

145437 живонароджених включають 347 ЧЖ, 423 ЧЧ і 419 ЖЖ пари близнюків (Таблиця S-4). Співвідношення статі ЧЧ:ЖЖ пар є 1.01, воно майже однакове в Поліссі і Рівне-нП, як і загальна частота народження близнюків. Серед 842 пар близнюків однакової статі було п'ять випадків акардії (0.59%). Чотири із п'яти цих випадків були помічені в Поліссі серед 415 пар близнюків однакової статі (0.96%). Протягом 2000-2009 років в Рівненській області народилось вісім пар зрощених близнюків, дев'ята пара народилась в 2010 році і ще п'ять пар зрощених близнюків народились в двох сусідніх областях. У-частота в Рівненській області склала 0.55, а в двох сусідніх областях – 0.19 (Таблиця S-6). Історії сімей зрощених

близнюків показують значну кількість виникнення багатоплідних вагітностей (Малюнок S-4).

В аналіз тератом також були включені дані з двох сусідніх областей. У-частота в Рівненській області була 0.76, вона є подібною до у-частоти 0.77 в двох сусідніх областях разом (Таблиця S-6). Серед усіх 29 тератом в трьох областях, 25 (86%) були крижово-куприковими і пропорції статі Ч-Ж в Рівненській і сусідніх областях були подібні, відповідно 7-19 і 7-15. Серед 29 тератом, дві (7%) мали характеристики тератобластоми, одна з них була крижово-куприковою (vter-11), а інша – шийно-фарингеальна тератома (neo-1).

Щодо асоціацій ВА-неоплазія, крім вже згаданої шийної вродженої тератобластоми (neo-1), було ще два випадки: асоційована з катарактою епендимомою (clr-5) і нефробластома (sir-1), асоційована з гіпоплазією нирок і сиреномелією.

### **ДИСКУСІЯ**

У процесі даного дослідження ми намагалися задокументувати популяційні частоти вроджених аномалій (ВА), згідно вимог EUROCAT і за міжнародними стандартами, в Рівненській області України, яка постраждала від ІР внаслідок Чорнобильської катастрофи 1986 року. Дослідження стосується восьми ВА, які можна візуально виявити при народженні, усі разом вони можуть бути визначені як основні-ВА (oBA). Також у дослідження включені три відомі тератогенні фактори в Рівненській області: рівень кровної спорідненості, алкоголь і іонізуюча радіація (ІР). Предметом цієї дискусії є підкреслення контрастів частот і форм oBA в Рівненській області порівняно з країнами Європи, а також порівняння частот в Поліссі з частотами в решті області. Природа кожної з виявлених нами oBA узгоджується з описами визначених експертів (Willis 1962; Warkany 1971; Stevenson & Hall 2006). Щодо впливу на здоров'я низьких доз ІР, ця тема ґрунтовно висвітлена Комітетом з біологічної дії іонізуючої радіації (Committee on Biological Effects of Ionizing radiation), який був створений Національною дослідницькою радою (National Research Council) (BEIR V 1990). Предмет цієї дискусії сфокусований на частотах і формах oBA в Рівненській області в контексті подібних спостережень на інших територіях.

#### *Бластопатії.*

“Бластопатія” і “целосомія” є зручними поняттями для опису oBA, які ми спостерігаємо в

Рівненській області. Бластиопатії – це аномалії, які виникають до імплантації ембріону і органогенезу, а термін “целосомія” відноситься до бластопатій, які характеризуються незакриттям передньої черевної стінки, що є аномалією процесу згинання ембріона (Schinzel та ін. 1979; Czeizel & Opitz 1981; Martinez-Frias та ін. 1997; Opitz та ін. 2002). До бластопатій належать монозиготні близнюки, зрощені близнюки, акардії, тератоми, NTD, OM і екстрофія сечового міхура, які описані в цьому звіті, а також торако-абдоміно-шизис-ектопія серця, аномалії ніжки зародка, аномалії діафрагми, агенезія нирок, стравохідно-шлунково-кишково-аноректальні аномалії, дизгенезія-екстрофія клоаки, аноректально-крижові та каудальні аномалії, включно з сиреномелією і дизгенезією нижніх кінцівок. Об’єднуюче поняття, характерне для бластопатій, і зокрема для целосомій, полягає в тому, що ці ВА виникають в результаті зміни процесу ембріонального згинання (Duhamel 1963; Stevenson & Hall 2006). Тобто, до початку процесу згинання ембріону, під час гастрюляції, в ембріональному диску з’являються цефально-каудальні і дорсально-вентральні осі, після чого виникають ембріональні екто- і ендомезобластні пласти. Мезобласт розташовується між екто- і ендобластними пластами ембріонального диску за винятком двох місць, ротової і клоачної мембран. В дорсальній площині ектобласт формує серединний нотокорд (спинну хорду). Соміти і нефротомі розвиваються в усі боки і периферично розтягуються, даючи початок бічним пластинкам, які діляться з утворенням амніотичної (дорсально) і ціломічної (вентрально) порожнин. Ембріональний згинальний процес призводить до енергійного дорсо-цефалічного росту тришарових ембріональних дисків, що стимулює трансформацію пласкої ембріональної пластинки в циліндричний вентрально зігнутий ембріон. Швидкий ріст краніально-потиличної ділянки викликає кефальне згинання, з кефальної зони якого розвинуться серце, кишечник і передня частина діафрагми. В нормі, одночасне цефалічне, латеральне і каудальне ембріональне згинання сходяться з утворенням апексу або омфалону, а ніжка зародка розвивається в пупкову ніжку, яка потім стане основою пуповини. Зміна росту і закриття дорсальної нервової трубки може завадити нормальному вентральному згинанню ембріона і привести до целосомій, що напевно і відображено в асоціаціях цефалад-NTD-омфалоцеле, які ми спостерігаємо в Рівненській області. Симетричні проблеми розвитку передньої

черевної стінки викликають “середні целосомії” або омфалоцеле (OM). Менш симетричні проблеми згинання можуть закінчитися “верхніми” (цефалічними) чи “нижніми” (каудальними) целосоміями. Група “верхніх” целосомій, наприклад, включає комплекс пентади Кантрелла, а група “нижніх” целосомій – комплекси типу OEIS, який описаний раніше. Загалом, целосомії виявляються в ранньому гестаційному періоді, а уражені діти нежиттєздатні, що посилює тенденцію до швидкого переривання вагітності після пренатально встановленого діагнозу, тому описи подібних аномалій не дуже детальні. Часто в описах вказується, що “запідозрено” випадок OEIS чи інших комплексів ВА без обґрунтування таких висновків. Альтернативою цьому можуть бути схематичні описи на зразок описаного вище, які подають актуальний опис аномалій, помічених під час УЗД плоду чи посмертного огляду. Ембріональні аномалії на “кінці хвоста” виникають після утворення осі ембріону і закриття задньої нейропори протягом 4-го тижня вагітності. Хвостова брунька ембріону під час 5-6-го тижня, Генсенівський вузлик і каудальний кінець спинного мозку є в безпосередньому зв’язку з нотокордом і постанальне заглиблення показує на місце закриття задньої нейропори і місце знаходження постанальних синусів. Оскільки протягом 7-8-го тижня відбувається процес зворотного розвитку хвоста, у людських ембріонів відносно часто бувають подвоєння і розвиток вторинних задніх нейропор та інших аномалій. Ці аномалії заднього кінця ембріону можуть бути різноманітними і включають відсутність однієї чи обох нижніх кінцівок і сиреномелію. Наші спостереження в Рівненській області показують надмір “цефалічних” оВА і не показують надміру “каудальних” мальформацій або мальформацій “закінчення хвоста”.

#### *Частоти.*

Результати дослідження оВА показують, що частоти пентади-оВА в Рівненській області є серед найвищих в EUROCAT. Також частоти в Поліссі є статистично вищими від тих, що спостерігаються на решті території області (Таблиці 3, S-5). Після Полісся наступні найвищі частоти зрощених близнюків, NTD, мікроцефалій і mOPH, зафіксовані в Європі, були в звітах з північної Англії, південно-західної Англії та Уельсу. Два інших незалежних дослідження встановили, що в Фінляндії частоти зрощених близнюків і крижово-куприкових тератом є також серед найвищих в



Європі, хоча вони не є вищими від тих, що в Поліссі (Mutchinick та ін. 2011; Pauniah та ін. 2013). Згадані райони Великобританії і центральні райони Норвегії та Швеції, як і Полісся, частково зазнали впливу Чорнобильської ІР (Gillett та ін. 2001). Хоча EUROCAT даних про тератому не збирає, інші дослідження в північній Англії засвідчили, що крижово-куприкові тератоми там складають 0.37, а в Рівненській області – 0.62 (таблиця S-6). Частота тріади-оВА в Поліссі чи в Рівненській області не відрізняється від інших країн Європи.

Частота NTD і асоціації NTD-ОМ в Рівненській області, і зокрема в Поліссі, є серед найвищих в Європі. З іншого боку, ґрунтовне дослідження ОМ, проведені в Європі Calzolari та ін. (1995, 1997), встановили, що розповсюдженість ОМ складає 2.52 і є такою ж, як і в Рівненській області. Асоціація NTD-ОМ, як представлено пізніше, є частішою в районах з високими частотами NTD, особливо в Поліссі та Британських островах. Щодо осіб з «пара-омфалоцеле» чи гастрошизисом, ця оВА являє собою локалізовану аплазію чи дисплазію бічної частини черевної стінки, головним чином справа до пупка, і не має ніякого відношення до формування пупка чи амніотичної оболонки. В Рівненській області, 43% випадків гастрошизису були у живонароджених дітей і, як вказано в Додатку, ще 48% випадків були пов'язані з вимушеними перериваннями вагітностей. Аналіз 3322 випадків гастрошизису у світі показав, що 86% не мали асоційованих ВА, порівняно з 95% в Рівненській області. Т-частоти гастрошизису в Поліссі і в Рівне-нП (2.34 і 3.13) знаходяться в межах діапазону т-частот країн, що рапортують до EUROCAT (0.89–6.22) (Таблиця S-5). Іншою целосомією в тріаді-оВА є екстрофія сечового міхура, яка описана пізніше разом з іншими каудальними бластопатіями (чи бластопатії “закінчення хвоста”).

До “високих” целосомій включені випадки торако-шизису, що часто поєднується з ектопією серця, і обидві ці аномалії включені в спектр вад пентади Кантрелла. В Рівненській області комплекси торако-абдоміно-шизису-ектопії серця приблизно настільки ж часті, як і екстрофії сечового міхура. Аноректальні аномалії є найчастішими видами каудальних чи «нижніх» целосомій, за якими йдуть частоти екстрофії сечового міхура. Частота екстрофії сечового міхура в Рівненській області знаходиться в межах частот, які країни Європи подають до EUROCAT. На відміну від доношених живонароджених з ізольованою екст-

рофією сечового міхура, які мають нормальну масу тіла при народженні, доношені малюки з ізольованими аноректальними аномаліями мають знижену масу тіла при народженні (Додаток).

#### *Близнюки і переважання жіночої статі.*

Багато досліджень показали, що діти від багатоплідних вагітностей, особливо монозиготні близнюки, мають підвищений ризик розвитку ВА. Популяційне когортне дослідження Li та ін. (2003) продемонструвало підвищення відносного ризику виникнення ВА до 1.9 для двінь, 2.7 для трінь і 4.6 для четвірень і більше. Частота аненцефалії серед результатів одноплідних і багатоплідних вагітностей була 1.1 і 2.9, відповідно, що відповідає статистично значущому ризику 2.64, на противагу *spina bifida* без аненцефалії, яка мала подібні частоти серед одноплідних новонароджених і близнюків. Припущення, висунуті Schinzel та ін. (1979) і які спираються на ґрунтовні клінічні дослідження, свідчать про те, що бластопатії відображають механізми, подібні до процесів, що діють і в монозиготних близнюків. Експерти стверджують, що близнюки народжуються приблизно в 1 випадку з 40 (2.5%) і тому в Рівненській області очікували народження 3636 немовлят, насправді ж їх народилось 2378 (1.94%) (Phelan & Hall 2006). Цей контраст показує, що частота близнюків в Рівненській області не підвищена. Експерти також стверджують, що популяційні частоти дизиготних близнюків вищі по відношенню до кількості вагітностей, які відображають пізній материнський вік або використання процедур IVF-ART (екстракорпоральне запліднення - допоміжна репродуктивна технологія). В Рівненській області процедури IVF-ART здійснюють рідко і, незважаючи на те, що материнський вік більший в Поліссі, ніж в Рівне-нП, ми приходимо до висновку, що ці фактори, напевно, значно не впливають на частоту народження близнюків в області. Щодо зрощених близнюків, асоціація з видозміненим процесом розвитку монозиготних близнюків є очевидною, що може також бути поєднаним з патогенезом крижово-куприкових тератом. Асоціація NTD-близнюки є також добре описана (Таблиця S-4) (Windham & Sever 1982; Kallen та ін. 1994; Garabedian & Fraser 1994). Ступінь поєднання близнюків з різними підкатегоріями NTD і серед родичів зрощених близнюків, тератом і осіб з NTD обговорюються нижче разом з іншими аспектами нозології оВА.

Серед людей пропорція народження хлопчиків зазвичай є трохи вищою від 0.51 і є надзвичай-

но стабільною серед різного населення і протягом довгого часу. Пропорція статі є трохи нижчою серед близнюків і в багатоплідних пологах порівняно з одноплідними. Співвідношення Ч:Ж серед монозиготних близнюків є нижчим, ніж серед дизиготних близнюків. Серед монозиготних близнюків частота чоловічих пар, і навіть більше серед зрощених близнюків, є нижчою. Переважає наукова теорія, що дихоріонічні, моноамніотичні і зрощені близнюки відображають дуже пізні ембріональне подвоєння, результатом якого і є зрощені близнюків і пари близнюків (Derom та ін. 1988; James 1988; Phelan & Hall 2006). Виникає питання, чи є дівчата більше схильні до ембріонального розділення, оскільки протягом раннього ембріонального формування їх розвиток повільніший, на чому буде акцентовано увагу пізніше.

Серед провідних досліджень розподілу ВА за статтю є ті, що виконали Lary і Paulozzi (2001) та Shaw та ін. (2003). Обидва дослідження показали, що спостерігається і в Рівненській області, переважання жіночої статі серед випадків NTD і випадків мікроцефалії. Переважання жіночої статі серед осіб з мікроцефалією було також продемонстровано двома незалежними дослідженнями в Угорщині (Abdel-Salam & Czeizel 2000; Szabo та ін. 2010). Є провокативним те, що декілька оглядів робіт про істинну мікроцефалію, які показували переважання жіночої статі, проігнорували цей феномен (Warkany та ін. 1981, розділ 1). Дослідження Shaw (2003) включало аналіз осіб з mOPH, серед яких дівчатка також переважали, на відміну від Kallen та ін. (1996), котрий не знайшов доказів переважання певної статі. Переважання дівчат серед зрощених близнюків і тератом, що спостерігається в Рівненській області, є також добре відомим (Таблиця S-2) (Warkany 1971; Phelan & Hall 2006). Цей неодноразово продемонстрований феномен також наявний в Рівненській області. І це відволікає увагу від переважання жіночої статі серед асоціацій цефалад-NTD порівняно зі *spina bifida*. Аналіз 226 плодів з NTD продемонстрував чітку різницю співвідношень Ч:Ж серед NTD залежно від їхнього географічного розташування. Серед аненцефалій (окрім меро-акранії), при *spina bifida* вище поперекового відділу хребта і *spina bifida* нижче грудного відділу хребта співвідношення Ч:Ж було  $< 0.6$ ,  $0.4$  і  $> 1.4$ . Серед осіб з меро-акранією (непошкоджені задня частина черепа і великий потиличний отвір) співвідношення статі Ч:Ж було 1.08 (Seller 1987, 1995; Tapper & Lack 1983). Ще одна зміна співвідношення Ч:Ж відмі-

чена серед енцефалоцеле, якщо його поділити на потиличне і непотиличне. В Рівненській та двох сусідніх областях були 31 і 36 випадків енцефалоцеле серед яких 20 і 21, відповідно, були несиндромними потиличними енцефалоцеле. В Рівненській області та двох сусідніх областях пропорції Ч:Ж були 9-12 і 12-12, відповідно, порівняно з несиндромними потиличними енцефалоцеле, яких було 5-9 і 5-9, відповідно. Популяційні частоти енцефалоцеле в Рівненській і двох сусідніх областях разом були 2.13 і 1.54, відповідно; а відповідні частоти несиндромних потиличних енцефалоцеле були 1.38 і 0.90 (Таблиця S-9). Ще одне відхилення від переважання жіночої статі, яке спостерігається при крижово-куприкових тератомах, також очевидне і серед осіб з тератомами, які проживаються в інших місцях (Stevenson & Hall 2006; Tapper & Lack 1983). Аналіз свідоцтв про смерть дітей з тератомами, проведений Fraumeni та ін. (1973), встановив, що серед 198 випадків 56 були злоякісними, і що співвідношення Ч:Ж відображало локалізацію пухлини. Пропорції Ч:Ж були 24-60, 5-17, 15-14 і 4-5 серед випадків крижово-куприкових, ретро-перитонеальних, черепних і шийно-фарингеальних тератом, відповідно. Ці дослідники також відзначили високу частоту аномалій, пов'язаних з крижово-куприковими тератомами, особливо тазових і аномалій нижніх хребців, які стосувались близнюків чи подвоєння задньої частини кишківника. Серед 198 пацієнтів з тератомою, обстежених Fraumeni та ін. (1973), 5 осіб були двійні і одна - трійня.

Дослідження, які проводились як в Рівненській області, так і в Данії, не стали підтвердженням асоціації ОМ-близнюки (Bugge 2010). Проте, ОМ в поєднанні з каудальними аномаліями OEIS пов'язане з близнюками і, таким чином, з аномаліями ніжки зародка (Bugge 2012). Асоціація великих вад черевної стінки з близнюками і зрощеними близнюками була задокументована двома дослідженнями на чолі з Mastroiacovo та ін. (1992, 2007) і Lee та ін. (1999), які узагальнили клінічні знахідки та результати аутопсій при комплексі OEIS з акцентом на їхньому зв'язку з монозиготними близнюками. Проведені Mastroiacovo дослідження показали, що великі дефекти черевної стінки можуть подаватись як аномалії стінки зародка або як великий гастрошизис. Ця можливість може відображатись в дослідженнях Hwang і Kousseff (2004) як підвищена частота близнюків серед пацієнтів з ОМ і гастрошизисом. Reid та ін. (1986) також відмітили підвищені частоти близнюків

серед пацієнтів з гастрошизисом, асоційованим з аномаліями, що відносяться до аміоплазій. З іншого боку, Moore і Nui (1986) доповіли, що близнюки були частіше в групі з омфалоцеле і не були помічені серед осіб з гастрошизисом. Ці складнощі можливо відображають гетерогенність ОМ і недоліки існуючих класифікацій ОМ.

Відомо, що серед аноректальних аномалій випадки з чи без фістул мають різні пропорції Ч:Ж, в Рівненській області вони складають 5-1 і 6-8, відповідно. В Рівненській області і серед 1846 випадків атрезії заднього проходу, оглянутих Cushieri (2001), 44% і 36% випадків були ізольованими аномаліями, відповідно (Таблиця S-2). Серед аноректальних аномалій 10% знаходяться вище рівня піднімаючого ануса м'язу (levator ani) і переважають серед чоловіків. В Рівненській області співвідношення Ч:Ж серед атрезій заднього проходу вище і нижче цього м'язу було 6.2 і 2.3, відповідно.

#### *Переважаючі асоціації ВА.*

Несиндромні асоціації ВА зображені в Таблиці 11. Найчастіші є такі діади ВА: цефалад-NTD-ОМ; ниркові-ректо-анальні, ниркові-кінцівки; spina bifida-ОМ; CL/P-ОМ. Розширений аналіз діад NTD-ОМ в Рівненській області та двох сусідніх областях показав, що з 27 випадків два випадки були з енцефалоцеле (ov-2, 5). Ця група з 27 осіб включала 17 (63%) випадків цефалад-NTD, серед яких вісім (47%) мали краніо-рахі-шизис, а загальне співвідношення статі Ч:Ж було 2-9 (Таблиця S-7). Ці асоціації ВА з цефалад-NTD і їхнє переважаання серед жіночої статі збігається з дослідженнями McKeown та ін. (1953), Smithels та ін. (1964), Windham і Sever (1982), і Doyle та ін. (1990). Розширений аналіз, проведений Calzolari та ін. (1995, 1997) показав, що на Британських островах (Об'єднане королівство і Ірландія) серед 70 діад ОМ-NTD 48 були пов'язані з цефалад-NTD, 21 зі spina bifida і 6 з енцефалоцеле. В континентальній Європі лише 18 осіб мали діади ОМ-NTD, 12 з них мали spina bifida і 5 - цефалад-NTD; ця пропорція є діаметрально протилежна тій, що виявлена серед обстежених випадків на Британських островах. В цьому контексті, кількість діад NTD-ОМ, зареєстрованих в Рівненській області та двох сусідніх областях, є ймовірно вищою від решти континентальної Європи, взятої разом. Дослідження, проведені Calzolari та ін. (1995, 1997), свідчать про те, що висока частота діад NTD-ОМ на Британських островах відображає високу частоту NTD і не пов'язана з частотою ОМ.

В Рівненській області було 38 інших випадків ОМ, не пов'язаних з NTD, 13 з яких є несиндромними асоціаціями ОМ-ВА. Більшість з цих асоціацій ВА були цефалад-ОМ (Додаток). Стосовно целосомій, вони переважно виявляються під час пренатальної УЗД на ранніх термінах вагітності і часто є несумісними з постнатальним виживанням, тому такі вагітності часто закінчуються перериванням. Ці обставини дають можливість зробити лише відносно обмежені клінічні описи. Також є тенденція класифікувати ранні комплекси целосомій, як підозру на комплекси ВА, наприклад, OEIS, замість того, щоб робити опис видимих реально аномалій. Спроба альтернативного підходу зроблена Mastroiacovo та ін. (1992), який вивчив велику кількість «великих вад черевної стінки» і категоризував їх як ОМ чи гастрошизис включно зі всіма ступенями вкорочення кінцівок і наявністю сиреномелії. Серед 215 немовлят 19% мали NTD і 5.6% були з близнюків. Інші дослідники вказують на те, що асоціація ОМ-близнюки є рисою OEIS (Keppler-Noreuil та ін. 2007; Martinez-Frias та ін. 2000). В нашому аналізі ми дослідили схематичну категоризацію асоціацій ВА-ОМ і виявили, що пропорція цефалад-ОМ і каудад-ОМ була 9-2. Наскільки така топологічна категоризація асоціацій ОМ з іншими ВА є нозологічно інформативною потребує додаткового вивчення. Russo та ін. (1993) запропонували, що LBW комплекс складається принаймні з двох різних фенотипів. Перший фенотип, який ми називаємо цефалад-LBW, включає енцефалоцеле або аненцефалію, пов'язані з розщипиною обличчя, і другий фенотип, який ми називаємо каудад-LBW, який не включає черепно-лицьових дефектів, а включає урогенітальні, аноректальні аномалії, попереково-крижові менингоцеле, фетоплацентарні прикріплення, коротку пуповину і аномалії нижніх кінцівок. Прикладами клінічних спостережень комплексу каудад-LBW в Рівненській області є двоє дітей (arj-1, arj-2), з яких одна дитина вижила і стала випускником середньої школи (описано вище).

В Рівненській області, як і в інших місцях, гастрошизис є переважно ізольованою аномалією. Проте Reid та ін. (1986) показав асоціацію з близнюками і аміоплазією. Ці дослідники показали, що в групі 216 пацієнтів з аміоплазією 5% мали гастрошизис і ще 6% мали інші вади, головним чином атрезію кишечника і/або аномалії мускулатури стінки тулуба. До цього часу в Рівненській області вище описані асоціації задокументовані не були. З іншого боку, добре відома асоціація гастрошизису

з молодшим віком матері під час пологів є очевидною в Поліссі, Рівне-нП, а також в сусідніх з Рівненською областях (Таблиця S-8) (Cunty та ін. 2006). Також гастрошизис, за даними спеціалістів, переважає серед чоловічої статі (Boyadjiev та ін. 2004; Gambhir та ін. 2007), хоча в Рівненській області пропорція Ч-Ж складає 16-19, в Поліссі і Рівне-нП – 5-12 і 11-7, відповідно.

Досліджені оВА можуть бути розширені за рахунок включення випадків торако-абдоминошизисів і ектопій серця. Очікувана частота ектопій серця в Рівненській області є, як мінімум, 0.48, що є в кілька разів вище від тих, що були подані в інших працях (Botto та ін. 2011; Carmi і Boughman 1992). Щодо каудальних бластопатій, то перспектива є складною. На додаток до екстрофій сечового міхура, аноректальних аномалій і крижово-куприкових тератом, також відзначені випадки поєднань екстрофії клоаки, сакральної дисгенезії, сиреномелії і дисгенезії нижніх кінцівок. Більше того, аналіз, проведений Kallen та ін. (1991), підкреслює, що сиреномелія та циклопія переважають серед жіночої статі і близнюків, що є ближче до голопрозенцефалії, яка була виключена з цього аналізу.

Яскравою характеристикою можливо більшості бластопатій є те, що ті, хто вижили, включаючи осіб з найважчими комплексами ВА, можуть досягнути свого повного інтелектуального потенціалу (Opitz та ін. 2002). Цей факт підтверджений на прикладі дівчинки з важкою каудальною дисплазією (arj-2) і описаною Pinette та ін. (2005) особою з сиреномелією.

#### *Тератогенні ризики.*

Це дескриптивне епідеміологічне дослідження не має на меті дослідити причинно-наслідкові зв'язки, хоча воно й дає деякі ниточки для спрямування проспективних досліджень і превентивних втручань. Цей аналіз включає вивчення трьох категорій тератогенних факторів ризику: генних мутацій, алкоголю та іонізуючої радіації. Щодо генних мутацій, ми вважаємо, що Поліщуки є ізольованою популяцією і це є умовою, що дає вищий відсоток кровної спорідненості і гомозиготності. Ця точка зору обґрунтована дослідженням рівнів ізономії прізвищ новонароджених, характерних для окремих районів. Ізономія прізвищ є непрямим показником ендемії і кровної спорідненості і цей аналіз, узагальнений на Малюнку S-1, свідчить про те, що рівень ізономії є найвищим в трьох північних районах Полісся (Colantonio та ін.

2003). Висновки цього спостереження описані далі в контексті розгляду нозології.

Щодо тератогенезу алкоголю, дослідження вживання алкоголю вагітними жінками і аналіз частоти FASD показав, що ні одне, ні друге не переважає в Поліссі. Ці знахідки вказують на те, що алкоголь, скоріше за все, не є головною тератогенною причиною вищих частот мікроцефалії і mOPH, відмічених в Поліссі (Таблиці 4, 5 і S-2, S-3).

Щодо IR, то є безсумнівним те, що з 1986 року вагітні жінки і діти в Поліссі продовжують підпадати під вплив IR. Офіційні оцінки рівнів IR базуються на вимірюваннях  $^{137}\text{Cs}$  і в публікаціях рідко наголошують на різниці між Поліссям і рештою території Рівненської області. Оцінки потрапляння  $^{137}\text{Cs}$  через шлунково-кишковий тракт, за деякими винятками, не базуються на реаліях споживання продуктів харчування в Поліссі. З врахуванням цих роздумів наші попередні опитування показали, що окрім ентерального, ще одним шляхом надходження IR в організм є вдихання. В Поліссі переважає дим від частих лісових пожеж, спалювання біомаси після збору врожаю і спалювання дров для приготування їжі і опалення. Серед інших головних джерел впливу IR в Поліссі є вживання води з неглибоких колодязів, місцевої риби, лісових грибів та ягід, місцевої вирощеної картоплі і молочних продуктів (Dancause та ін. 2010). Ми підраховали, що щоденне надходження  $^{137}\text{Cs}$  в організм вагітних жінок складає 268 беккерелів (Бк). Інші вчені підраховали, що щоденна інкорпорація в Рівненській області складає близько 571 Бк, що є найвищим показником серед 25 обстежених в Україні областей, включаючи Київ та Житомир, які розташовані найближче до Чорнобиля (Shiraishi та ін. 2008). Такі показники є вищими від максимальної безпечної дози в 210 Бк для дорослого населення, встановленого Міністерством охорони здоров'я України (Таблиці 7, 9) (Постанова №106, 1991). В Україні найвищий показник переходу  $^{137}\text{Cs}$  з ґрунту до харчового ланцюга є в Поліссі (Likhtarev та ін. 1996, 2000). Наші опитування також показують, що фактично, близько 50% вагітних жінок, які проживають в північній (віддаленій) частині Полісся, мають інкорпоровані рівні  $^{137}\text{Cs}$  вищі за граничну норму, встановлену Міністерством охорони здоров'я України (Таблиця 7 і Малюнок S-2). Більше того, ці вимірювання інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  не враховують інші радіонукліди, такі як  $^{90}\text{Sr}$ , знайдений в поліських рослинах, що продемонстровано на прикладі

наших досліджень бадилля картоплі, яка тут є головною їжею.

Скептицизм і заперечення тератогенного впливу Чорнобильської ІР ґрунтуються на дозиметрії. Офіційна точка зору багатьох агенцій узагальнена в 2006 році в об'єднаному комюніке BOOЗ/МАGATE/ UNDP (Світова організація охорони здоров'я, Міжнародне агенство з атомної енергетики, Програма розвитку ООН), які стверджують: «...через відносно низькі дози для людей, що постійно проживають на забруднених територіях (немає) доказів чи імовірності [виявлення впливу] ... на кількість мертвонароджених, несприятливі результати вагітності...або на здоров'я дітей» (Hoffman і Fleming 2005; IAEA 2006). До сьогоднішнього дня такі твердження залишилися неперевіреними незалежними популяційними дослідженнями чітко окресленого населення, яке проживає недалеко від Чорнобильської станції, застосовуючи встановлені міжнародні методи. Ця стаття враховує поширений скептицизм і детально представляє спостереження в Рівненській області, які подані в Додатку.

Офіційні судження, як правило, ґрунтуються на дослідженнях, спонсорованих АВСС (Atomic Bomb Casualty Commission – Комісія жертв атомних бомбардувань) в Хіросімі і Нагасакі. Серед найвпливовіших спонсорованих АВСС досліджень є класичні звіти проф. Дж. Ніла і співавторів. Фактично всі такі дослідження були сфокусовані більше на генетичних, ніж на тератогенних впливах атомних вибухів. Дослідження розпочались майже через п'ять років після вибухів і стосувались дітей, на яких радіація під час вибухів не діяла, і чий батьки вижили в післявоєнних обставинах. Дослідження показало, що вплив радіації на батьків не був статистично достовірно пов'язаний з вищими частотами вроджених вад в їх нащадків (Neel 1958, 1994; Neel і Schull 1991). Ми знаємо про два напрямки спонсорованих АВСС досліджень сфокусованих на тератогенних впливах атомних бомб. Перше дослідження стосується 205 дітей майже п'ятирічного віку, які під час вибуху були в утробі матері. Клінічні обстеження без контрольної групи показали, що 24 (12%) мали аномалії, включаючи два випадки синдрому Дауна, 6 (3%) мали мікроцефалію, асоційовану із зниженням розумового розвитку, чотири випадки вивиху стегна, три дитини з підозрою на вроджені серцеві вади; дев'ять мали різноманітні аномалії, деякі з яких зараз не будуть категоризовані як ВА (Plummer 1952). Інший напрямок досліджень сто-

сувався затримки розумового розвитку. Відповідні повідомлення включають інформацію про мікроцефалію, але не описують супутніх ВА (Wood та ін. 1967a, 1967b, 1967c; Otake і Schull 1984, 1998; Schull і Otake 1999). Піддослідна група складалась з 1613 дітей, які піддавались впливу атомних вибухів протягом різних термінів вагітності. Піддослідна група поділялась на підгрупи згідно відстані проживання батьків від епіцентру вибуху. Перша група включала тих, що знаходились ближче до вибуху (в межах 2000 метрів), друга – тих, що далі (понад 3000 метрів). Діти, що входили до категорії проживання в межах 2001-2999 метрів, були виключені з дослідження, щоб “створити чітку різницю між ближчими і дальшими групами”. Було виявлено значні наслідки серед тих, хто пережив малюковий вік, а радіація подіяла в період 8-15 і 16-25 тижнів після овуляції, а саме: зниження когнітивної функції, важка розумова відсталість, зменшення розміру голови або істинна мікроцефалія, визначена як обвід голови менше 2 стандартних відхилень від середнього значення. В 1987 році стало можливим використовувати оновлену методику DS86 оцінки дози для окремих індивідуальних випадків. Такий аналіз спрогнозував зниження коефіцієнту IQ на 25-29 пунктів на кожний Гр (грей) поглинутої внутрішньоутробно дози. Автори відмітили, що такі дози, як 10 сГр (сантигрей) можуть вплинути на міграцію кортикальних нейронів. Ці дослідження також започаткували широко прийняте поняття, що період максимальної чутливості людини до індукованих радіацією церебральних аномалій є між 8 і 15 тижнями вагітності. Втім, дослідники також вказують на те, що мікроцефалії такий висновок не стосується.

Після Чорнобильської катастрофи 1986 року, серії клінічних досліджень показали збільшення частоти ВА, зокрема, аненцефалії. Значення цих публікацій було переглянуто і відкинуто після аналізу частот ВА серед населення, яке проживає в регіонах Західної Європи, віддалених від Чорнобиля. Не було виявлено жодних ознак зростання узагальнених частот ВА протягом 2 років після Чорнобильської катастрофи (Dolk & Nichols 1999). Щодо ІР від атомних електростанцій, три дослідження є особливо цікавими. Два незалежних і майже одночасних дослідження, спонсоровані CDC (центрами по контролю і запобіганню захворюванням США), намагались встановити тератогенний вплив ІР навколо ядерного комплексу Ханфорд в штаті Вашингтон. Одне дослідження виявило вищі частоти NTD в двох графствах, що

знаходились поряд з ядерним комплексом, а друге дослідження показало вищі частоти NTD, пов'язані з дією низьких доз IR на батьків, працюючих на комплексі. Дослідники вважали отримані результати істотними, але відкинули їх як “фальшиво позитивні”. Результати першого дослідження були відкинуті, в основному, через те, що їх не можна було пояснити існуючим типом випромінювання на станції. Результати другого дослідження були відкинуті тому, що вони суперечили висновкам досліджень, спонсорованих ABCC (Sever et al. 1988a, 1988b). Третє дослідження стосувалось батьків, які працювали на ядерному комплексі Селафілд в графстві Камбрія (Північна Англія). Результати показали позитивну асоціацію між дією зовнішньої IR до зачаття і підвищенням ризику мертвородження з вродженою аномалією і найвищим ризиком мертвородження з NTD (Parker et al. 1999). Наскільки нам відомо, подібного дослідження більше не проводили. Однак, ми бачимо, що частоти NTD, мікроцефалії, mOPH і зрощених близнюків в Північній Англії і Уельсі, які повідомляються до EUROCAT, є протягом довгого часу серед найвищих у Великій Британії і Європі, їх значення наближаються до частот Рівненської області (Table S-5). Також важливо сказати, що вплив Чорнобильських опадів у Великій Британії був особливо значний в регіонах Камбрії на півночі Англії, в Уельсі і південно-західній Англії (Gillett et al. 2001). В контексті незначного зниження обводу голови у новонароджених з Полісся порівняно із новонародженими з міста Рівного, нашу увагу привернули два незалежні дослідження в Скандинавії, ще одній частині Європи, яка значно постраждала від Чорнобильської IR. Обидва дослідження, одне в Норвегії та інше в Швеції, відмічають, що особи, на яких Чорнобильська радіація діяла у внутрішньоутробному періоді, мають зниження церебральних функцій (Heiervang et al. 2010; Almond et al. 2009). Знахідки в Скандинавії у поєднанні із спостереженнями в Поліссі вказують на те, що потрібно розширити вивчення вимірів лобно-потиличного обводу рівненських новонароджених і старших дітей.

#### *Патогенез.*

Warkany (1971) і Stevenson & Hall (2006) детально розглянули і описали природу oBA, які ми спостерігаємо в Рівненській області. Так само, Phelan & Hall (2006) представили огляд впливу багатоплідних вагітностей. Велике дослідження Windham & Sever (1982) описало детально асоціа-

ції NTD-жіноча статі і NTD-близнюки. Поняття, що бластопатії відображають порушений процес розвитку близнюків, було доповнено Schinzel та ін. (1979), і ця точка зору була підтримана іншими вченими (Martinez-Frias та ін. 1997; Czeizel & Opitz 1981; Carmi & Boughman 1992). Це поняття ґрунтується на ембріологічних знахідках, описаних Newman (1917, 1923). Newman та інші дослідники ембріогенезу встановили, що у хребетних ранні бластомери є тотипотентними (можуть перетворитися на будь-які клітини) і, по суті, зародковими, вони здатні стати новим центром росту і створити нові осі полярності і симетрії. Newman висунув на перший план експерименти Spemann & Falkenberg (1919), які показали, що близнюків можна створити експериментально за допомогою різних засобів, що знижують темпи ембріонального розвитку. Клінічні спостереження, а також поняття про “затримку розвитку” призвели до виникнення теорії впливу аномальної інактивації X-хромосоми, запропоновану James (1988) і нещодавно доповнену Curry та ін. (2006, розділ 23).

В контексті незакриття невральної трубки, яке більше зустрічається серед дівчат, Seller (1987, 1995) вказує, що невральна трубка формується до диференціації гонад і, хоча процес розщеплення у обох статей розпочинається одночасно, чоловіча статі досягає стадії бластоцисту раніше жіночої, що може призвести до більшої схильності до виникнення NTD у дівчат. Очевидним є, що у мишей самці досягають стадії бластоцисти раніше за самок, а серед ембріонів великої рогатої худоби самки розвиваються трохи повільніше, ніж самці. Спостереження, які виявили так звану “епігенетичну затримку” або “затримку розвитку”, яка впливає на процес утворення невральної складки, можуть стосуватися інактивації X-хромосоми у особин жіночої статі. Подальші дослідження наводять на думку, що у людей переважання жіночої статі серед випадків аненцефалії та краніальних NTD відбувається не за рахунок гонадних гормонів, не через повільніший загальний жіночий розвиток чи більшу смертність осіб чоловічої статі, а можливо, відображає наявність двох X-хромосом, причину цього називають “неактивною X-депресією”. Ця гіпотеза передбачає, що жіноча статі метилює більшу частину ДНК в неактивній X-хромосомі після кожного поділу клітини (“неактивна X-депресія”), що знижує інші процеси метилювання (Juriloff & Harris 2012). Деякі спеціалісти вважають, що “неактивна X-депресія” стосується “уповільнення розвитку” осіб жіночої статі. На даний



час ці питання знаходяться у сфері досліджень молекулярної ембріології та площинної полярності клітин пов'язаної з сигнальними механізмами епітеліальних клітин, які контролюють ранні стадії розвитку. Порушення процесу РСР провокують розвиток неоплазій, а пренатально – порушення процесів гастрულიзації, розвитку близнюків, розвитку сомітів і джгутиків епітелію, дуплікації, аномалії звичайних процесів симетрії-асиметрії, збої закриття невральної трубки або черевної стінки і такі синдроми ВА, як синдром Меккеля-Грубера чи транспозиція внутрішніх органів (Ueno & Greene 2003; Wallingford 2006; Yang 2012). Дослідження показують, що вплив на РСР може змінити структуру і полярність нейронів, можливо саме це і стосується підвищення частоти мікроцефалії в Поліссі. В будь-якому випадку, поліські частоти пентади-оВА не пов'язані із збільшенням частоти монозиготних близнюків, в той час як вищі частоти зрощених близнюків асоціюються з високими частотами пентади-оВА. Імовірно, що причини виникнення монозиготних близнюків, і зміни цього процесу, які призводять до появи зрощених близнюків і бластопатій, можуть відображати явні фактори ризику.

Переважає жіночої статі серед випадків крижово-куприкової тератоми і зрощених близнюків добре відоме. Є окремі спостереження випадків комбінації зрощених близнюків або плід-в-плоді і супутньої тератоми. Малоімовірно, що такі супутні аномалії є незалежними одне від одного в ситуації, коли маркери ДНК є ідентичні (Gilbert-Barness та ін. 2003; Du Plessis та ін. 1974; Higgins & Coley 2005; Spencer 2001). Поняття “плід-плід” в якості деструктивного процесу було розроблено Кнох (1974), який запропонував, що це є причиною NTD, яка відображає деструкцію одного плода, в той час як плід, що вижив, мав аномалії невральної трубки. Зв'язок аненцефалії, *spina bifida*, близнюків і тератоми був запропонований Rogers (1976), який, між іншим стверджував, що у близнюків можуть розвиватися епітеліальні вади, що призводять до ембріонального зчеплення та деструкції внутрішньо-амніотичного поділу і, в результаті, до вторинної моно-амніотичної вагітності. Таким чином, монозиготні чи дизиготні вагітності схильні до деструктивних змін “плід-плід”. В таких умовах один ембріон може бути поглинутий чи “зникнути”, а плід, що залишився, стає мальформованим чи має тератому. Ці гіпотези узгоджуються із спостереженнями, що серед близнюків, у одного з яких є NTD, як правило,

інший близнюк не має цієї аномалії, а стать їх, звичайно, однакова. Це твердження підтримується і спостереженнями в Рівненській області, де серед восьми пар близнюків, один з яких мав NTD, шість пар були однакової статі (Таблиця S-4). Edmonds & Hawkins (1941) помітили, що частота виникнення близнюків, вирахована як відсоток сімей з близнюками або частка народжень близнюків від загальної кількості народжень, є подібною і постійно високою у сім'ях з дитячими тера-томами – це означає, що патогенез тератом і виникнення близнюків має спільні елементи. Цей висновок співзвучний також і з рівненськими спостереженнями високої частоти виникнення близнюків серед родичів осіб з NTD і зрощених близнюків (Малюнки 3 і S-4). Ці гіпотези формулювались з врахуванням того, що частота NTD і дизиготних близнюків в популяції є дуже різноманітна, а частоти цих вад взаємопов'язані. Ще більш провокативним є те, що значна і невияснена кореляція частот NTD і дизиготних близнюків була помічена під час одного з ранніх досліджень цих аномалій, проведеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я в 24 центрах 16 країн (Stevenson та ін. 1966). Ще одне велике дослідження Windham & Sever (1982) продемонструвало, що: NTD частіше зустрічалось серед близнюків порівняно з дітьми, народженими від одноплідних вагітностей, і серед них співвідношення Ч:Ж було 0.55 і 0.77, відповідно; що серед близнюків жіночої статі NTD зустрічались частіше, ніж у дівчат від одноплідних вагітностей; що найнижче співвідношення Ч:Ж 0.36 було у близнюків з аненцефалією; і що навпаки переважання чоловічої статі було серед близнюків із *spina bifida*, у яких співвідношення Ч:Ж було 5.0 у порівнянні з 0.93 у осіб із *spina bifida*, народжених від одноплідних вагітностей. Переважає жіночої статі не стосується всіх локалізацій NTD, що дозволило Seller (1987) і потім Hall та ін. (1988) зробити висновок, що передбачувані патогенетичні механізми виникнення цефалад-NTD (дефекти вище першого поперекового хребця, що включає і енцефалоцеле) відображають дефекти нейруляції, в той час як при попереково-крижовій *spina bifida* – аномалії каналізації нижньої частини спинного мозку. Garabedian & Fraser (1994) запропонували материнський фактор в якості причини підвищення частоти NTD серед родичів по материнській (а не батьківській) лінії пацієнтів з “високими” (понад першим поперековим хребцем) NTD. За спостереженнями Garabedian & Fraser (1994), NTD серед родичів можуть відображати

материнський фактор, оскільки такі випадки частіше зустрічаються серед родичів по материнській лінії. Подібна ситуація спостерігається в Рівненській області (Малюнок 3), також вона була помічена і Marriman & Hamel (1992). Сімейні випадки близнюків також очевидні серед родичів зрощених близнюків (Малюнок S-4).

Аналіз 16 випадків сиреномелії привів Thottungal та ін. (2010) до висновку, що каудальна дисплазія і сиреномелія мають однаковий патогенез. Огляд Orioli та ін. (2011) підтвердив цю точку зору і відмітив наявність асоціації сиреномелія-близнюки у 9% пацієнтів. В огляді Siebert та ін. (2005) описана кореляція каудальних дуплікацій з феноменом зникнення близнюка, зрощеними близнюками, каудальною дисплазією, сиреномелією та OEIS. Про клінічний приклад цієї концепції повідомили Fowler та ін. (1998), які описали особу з великим омфалоцеле, дуплікацією нижньої частини хребта і внутрішньо-абдомінальну “ногу”, вкриту шкірою, в мішечку. Аналізуючи випадки монозиготних близнюків, один з яких мав аномалії ніжки зародку, Daskalakis та ін. (1997) і Daskalakis & Nicolaides (2002) сформулювали теорію раннього розриву амніону до облітерації ціломічної порожнини. Розрив дозволяє тілу плода пройти крізь мембрани з амніотичної порожнини в ціломічну, що веде до появи структурних дефектів і амніотичних перетяжок, асоційованих з вадами черевної стінки, енцефалоцеле, CL/P та ампутаціями кінцівок, а також до короткої пуповини і такого положення плода, коли він майже притискається до плаценти.

Серед альтернативних гіпотез є та, що аномалії ембріонального складкоутворення і персистенція ціломічної порожнини можуть підвищувати схильність до розривів амніотичної порожнини. Такі близнюки, якщо вони згруповуються, можуть мати характеристики зрощених близнюків, плодав-пліді, фетиформної пухлини чи тератоми (Phelan & Hall 2006; Fuentes та ін. 2010; Dhingra та ін. 2008). Загибель такого плоду може завершитись феноменом “зникаючого близнюка” або він може бути повністю поглинутим плодом-господарем і таким чином порушити розвиток близнюка, що вижив. Daskalakis & Nicolaides (2002) запропонували, що такі інкорпоровані паразитичні зрощені близнюки можуть стати причиною екстрофії клоаки, яка в значній мірі асоціюється з омфалоцеле і багатоплідністю (Martinez-Frias та ін. 2001; Casale та ін. 2004; Siebert та ін. 2005). Переважання жіночої статі серед пацієнтів з

екстрофією клоаки було виявлено Caton та ін. (2007). Співзвучна думка була висловлена Feldkamp та ін. (2011), які зауважили, що екстрофія клоаки є етіологічно гетерогенна, частіше зустрічається серед монозиготних близнюків і повторюється в сім'ях, які вже мали подібні випадки.

Таким чином, спостереження в Рівненській області підтверджують точку зору, що зрощені близнюки, крижово-куприкові тератоми, цефалад-NTD, ізольовані мікроцефалії і їх асоціації з переважанням жіночої статі і серед близнюків, можливо, є результатом спільних механізмів.

#### *Етіологія.*

Тератогенні фактори ризику, які впливають на виявлені частоти і комплекси оВА, залишаються невідомими. Наші спостереження показують, що один із трьох головних факторів ризику підвищення частоти оВА в Поліссі, алкоголь, скоріше за все, тут не є основним. Стосовно генних мутацій, асоційованих з підвищеною чутливістю до тератогенів, особливо до IR, їх частота в Поліссі може бути вищою, але спеціальних досліджень цього не проводилось (Ziolkowska та ін. 2006). Також треба ще досліджувати вплив дефіциту фолатів на репарацію ДНК і частоти NTD в Поліссі і в Україні в цілому. Нещодавні спостереження про успадкування геномної нестабільності, викликані дією радіації, фокусувались на ролі гіпометилування ДНК. Ці відкриття, про що говориться нижче, створюють рамки, які пов'язують дію малих доз IR та інших факторів довкілля з багатоплідністю і бластопатіями, а також з переважанням певної статі. Дослідження показують, що мутація NTS1 Slavic чи NBN (c.657\_651del5) більше зустрічається в регіонах, наближених до Полісся. Носії цієї мутації, яка асоціюється з синдромом ламких хромосом Ніхмген, більш чутливі до пошкодження ДНК іонізуючою радіацією і страждають від наслідків погіршення відновлення двоспіральної ДНК, що проявляється різноманітними ВА і підвищеним ризиком раку. Частота цієї мутації в східній частині Велькопольського воєводства Польщі і в сусідній Україні оцінюється в 1.3% (Ziolkowska та ін. 2006; Chrazanowska та ін. 2012). Серед численних публікацій і оглядів цікавими є роботи Dubrova та ін. (1996) і Pils та ін. (1999), які зауважили, що дія низьких доз радіації викликає мутації мінісателітної ДНК, що може призвести до тератогенних явищ у наступних поколіннях; Morgan та ін. (2002) зробили припущення, що радіація провокує фактори, які стимулюють утворення

реактивних кисневих радикалів, які, в свою чергу, призводять до генної і хромосомної нестабільності під час численних клітинних циклів; Kovalchuk & Baulch (2008) зауважили, що неспецифічна дія IR може охопити кілька поколінь і вплинути на нащадків опромінених батьків внаслідок зміни метиляції ДНК; Filkowski та ін. (2010) помітили гіпометиляцію і генну нестабільність в зародкових клітинах опромінених батьків (зародкові клітини батька є чутливіші), асоційовані із зміною експресії miRNA; біологія і генетика епігенетичного успадкування була переглянута Skinner (2011), зокрема, регуляторна роль метилювання ДНК (наприклад, інактивація X-хромосоми) та вплив пошкоджуючих факторів навколишнього середовища на процес ліквідації метилювання ДНК під час детермінації статі. Hales та ін. (2011) зробили огляд епігенетичних рис, метиляції ДНК, модифікацій гестону і критичної ролі некодуючої РНК в клітинній пам'яті під час розвитку гамет в бластоцисти; підвищений ризик монозиготних близнюків після ЕКЗ (екстракорпорального запліднення) був помічений Ericson & Kallen (2001); підвищений ризик бластогенних мальформацій після процедур ДРТ (допоміжних репродуктивних технологій) був показаний Ben-Ami та ін. (2011). Усі ці гіпотези, а також ті, про які ми говорили раніше, збігаються з точкою зору, що бластопатії є результатом “затримок” ембріонального розвитку. Це поняття запропонував в 1651 році William Harvey в своїй роботі “De Generatione Animalium”, яка вийшла після повідомлення його вчителя Fabricius ab Aquapendente (1537-1610) під назвою “De Formato Foetu”. В другій половині вісімнадцятого століття von Haller і C.F. Wolff застосували принцип затримки розвитку для пояснення виникнення ектопії серця і кили пуповини разом з експериментальними дослідженнями “дуплікації” і багатоплідності, які ще більше підсилили поняття затримки розвитку, епігенетичної по своїй суті. Віхою на цьому шляху стала багатотомна монографія “Developmental rate and Structural Expression”, яку видав в 1921 році Stockard. В 1923 році Newman (1923) розширив перспективи цієї проблеми. Але саме Ballentyne (1904, розділ XI, стор. 158) описав бластопатії людини і заявив, що теорії ембріології стосуються патогенезу, а не етіології. Включення і розширення поняття затримки розвитку в медичній тератології і патології було описане Willis (1962, розділ 4, стор. 132), а в клінічній і експериментальній тератології - Warkany (1971, розділ 2, стор. 17). Огляд сучасних гіпотез про молекулярні

епігенетичні механізми впливу на процес нейруляції, що призводять до підвищеної частоти та переважання жіночої статі серед випадків NTD, як це спостерігається в Поліссі, представлений серед інших Juriloff & Harris (2012).

Постійне наукове обговорення дії низьких рівнів IR in-utero на людину поновилось з проведенням досліджень Alice Steward (2000). Ці дослідження спонукали її зробити висновок, що спонсоровані АВСС дослідження гострих ушкоджень, отриманих жертвами атомного борбардування, що вижили, “необ’єктивні щодо низьких рівнів радіочутливості”. Такий висновок кидає виклик офіційним твердженням про вплив Чорнобильської IR на здоров’я. Ця точка зору підкріплюється класичним дослідженням, проведеним MacMahon (1962), який помітив, що діагностичне рентгенівське опромінення, проведене in-utero, призвело в подальшому до підвищення смертності від неоплазій в дитинстві. Кластер дитячої лейкемії, зареєстрований поблизу Крюммельської атомної електростанції біля Гамбургу (Німеччина), примусив уряд проспонсорувати проведення дослідження, яке в 1992 році виявило статистично достовірне трикратне збільшення ризику лейкемії у дітей до 5 років, які проживали в п’ятикілометровій зоні 20 німецьких атомних станцій. В 1997 році інше офіційне дослідження повідомило про підвищення на 50% ризику лейкемії в цій же віковій групі, яке статистично виявилось майже значущим ( $P=0.060$ ). В 1999 році, Korblein та ін. ще раз проаналізували ці дані, включивши лише 15 діючих ядерних електростанцій і виключивши п’ять маленьких дослідницьких установок і нефункціонуючих електростанцій. В результаті ризик підвищився до 76% і став статистично достовірний ( $P<0.01$ ). Ці спірні результати спонукали німецький уряд проспонсорувати дослідження “Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken”, відоме під аббревіатурою KiKK. Результати цього дослідження типу “випадок-контроль”, яке показало підвищення ризику лейкемії на 120% для дітей до 5 років, які проживали в п’ятикілометровій зоні, були опубліковані в праці Kaatsch та ін. в 2008 році. Проте, в праці говориться, що “виходячи з доступної інформації про радіаційне випромінювання німецьких атомних електростанцій, не дуже вірогідним є пряма відповідальність радіації за підвищення ризику. Лейкемія може викликатись багатьма ймовірними факторами ...”. Fairlie (2009) зауважив, що лейкемія у дітей до 5 років викликана подіями in-utero, і цей

## ВИСНОВКИ

результат може бути скоріше тератогенним, ніж випадковим. В Поліссі, поки не буде доведене протилежне, доцільно вважати, що тривале накопичення радіонуклідів вагітними жінками має як тератогенний, так і онкогенний характер.

В радіобіології відносно часто виникають подібні дилеми, але усі вони повинні дотримуватись “превентивного принципу”, схваленого більшістю наукового суспільства. За цим принципом, ті, хто нав’язують чи захищають певне ставлення до чогось при відсутності наукових доказів чи консенсусу, зобов’язані продемонструвати, що запропоноване ставлення (включаючи замовчування і нереагування) не шкодить ні суспільству, ні довкіллю. Офіційні твердження, що Чорнобильська ІР не має тератогенної дії, очевидно, суперечить цьому превентивному принципу. В будь-якому випадку, постійні необґрунтовані офіційні заперечення тератогенного впливу чи навіть самої можливості такого впливу Чорнобиля мають стримуючий вплив на будь-які ініціативи перевірити їх справедливність. З точки зору катастрофи в Фукусімі, цілком очевидно, що її обставини, екологія і населення відрізняються від рівненських. З іншого боку, також очевидно, що ІР є тератогеном, який можна виміряти і який діє однакоим чином на людський ембріон незалежно від географічного розташування. Тому можна припустити, що те, що ми вивчимо про тератогенний вплив в Поліссі, може бути використано і в контексті Фукусіми, і в будь-якому іншому місці.

### *Запобігання.*

В Рівненській області необхідно проводити превентивні програми для зниження високих частот NTD та інших ВА, для зменшення високих рівнів ІР, інкорпорованої вагітними жінками та іншими жителями, а також для зниження тератогенної дії алкоголю. Існуюча програма популяційного моніторингу ВА може полегшити проведення одночасних досліджень сукупного впливу факторів ризику і ефективність превентивних втручань. Такі ініціативи можуть доповнити висновки попередніх досліджень, включно з тими, які показали, що споживання алкоголю матір’ю затримує абсорбцію фолатів і не впливає на частоти NTD (Halsted та ін. 2002; Makelarski та ін. 2013). Крім того, в контексті дії ІР в Поліссі, значний інтерес становить оцінка вже доведеного у світі зниження частот NTD шляхом впровадження додаткового споживання фолієвої кислоти (Bergu та ін. 2010).

Результати цього дескриптивного епідеміологічного дослідження забезпечують початковий пункт для проспективних досліджень причинно-наслідкових асоціацій. Сильні і слабкі риси цього дослідження можна описати, виходячи з добре відомих принципів сера Austin Bradford Hill (1965), як критерії, що визначають причинні зв’язки асоціацій, які ми спостерігаємо. В даному випадку – це асоціація високих частот пентади-оВА з Чорнобильською ІР. Серед сильних сторін цього дослідження є: 1- використання поширених міжнародних стандартів; 2 - одночасне дослідження двох різних великих популяцій з однаковою чисельністю, тільки одна з яких знаходиться під хронічним впливом ІР; 3 – одночасно статистично достовірно підвищені популяційні частоти оВА; 4 – сукупність підвищених оВА в Поліссі включає ті, про які відомо з експериментів і досліджень на людях, що вони виникають в результаті дії ІР; 5 – підвищені рівні накопиченої ІР у вагітних жінок виявлені лише у тих, що проживають в Поліссі. Щодо достовірності тератогенних чинників, три з них мають важливе значення в Рівненській області: алкоголь, геномні мутації та іонізуюче випромінювання. Як було зазначено вище, алкоголь не є поширеним фактором тератогенезу в Поліссі, і не схоже, щоб геномні мутації викликали бластопатії, які спостерігаються. Співпадиння підвищених частот оВА з вищими рівнями ІР в Поліссі вказує на можливість гіпотетичної причинно-наслідкової асоціації. Прогрес в молекулярній біології і ембріології доводить, що асоціація оВА-ІР може відображати змінені процеси метиляції, пов’язані зі статтю, підвищеною чутливістю зародкових клітин батька до певних тератогенів і потенціальними причинами генної нестабільності. Недоліками цього дослідження є: 1 – відсутність даних ВА до початку цього дослідження; 2 – відсутність даних про накопичену ІР батьками дітей з оВА у порівнянні з контрольними випадками; 3 – обмежені дані щодо пренатальних переривань вагітності; 4 – обмежені дані про оВА, мікроцефалію і зменшення розміру голови після перших 12 місяців життя.

В підсумку, це дескриптивне дослідження показує вищі популяційні частоти деяких ВА в популяційному ізоляті, що знаходиться під впливом Чорнобильської іонізуючої радіації. На нашу думку, є усі підстави для організації проспективних досліджень типу “причина-наслідок” національними і міжнародними науковцями.

### **ПОДЯКА.**

Автори висловлюють вдячність професорам Ральфу Гарруто (Програма біомедичної антропології, Університет Бінгхемтона, SUNY, м. Бінгхемтон, штат Нью-Йорк) і Юрію Коржинському (Кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, Львівсь-

кий національний медичний університет) за їх внесок в аналіз і обговорення даних. Ці дослідження проводились за підтримки Міжнародного благодійного фонду “ОМНІ-мережа для дітей”.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ** – поданий в англійській мовній версії.





## **Додаток**

### **Бластопатії і мікроцефалія в регіоні України, що постраждав внаслідок Чорнобильської катастрофи**

## Поліський регіон Рівненської області України

Полісся є найбільшим, вкритим лісом, заболоченим районом в Європі, розміром приблизно як Баварія. Район також відомий як Прип'ятські болота, що простягаються зі сходу Польщі вздовж північної України і південної Білорусі до заходу Росії. Поліщуки або «лісові жителі» живуть в ізольованих розкиданих селах. Середовище, особливо бідні ґрунти, призводить до вживання води з неглибоких колодязів, місцевих вирощеної картоплі, яєць, молочних продуктів і свинини, а також місцевої риби, лісових грибів, ягід і деревини для обігріву та приготування їжі. Поліщуки розглядаються в Україні як окрема етнічна група з характеристиками ізольованого населення (Kovalchuk та ін. 2009; Dancause та ін. 2010).

Рівненська область розташована на півночі України, на 250 км на захід від місця Чорнобильської катастрофи (див. Малюнок 1 в тексті статті). Північна половина області належить до Рівненського Полісся, яке надалі будемо називати “Рівне-П”. Рівне-П поділяється на сім районів, шість з яких офіційно визнали такими, що зазнали впливу Чорнобильської іонізуючої радіації (ІР). Інші райони Рівненської області офіційно вважаються незабрудненими Чорнобильською ІР. Забрудненими вважаються такі території, на яких середня концентрація  $^{137}\text{Cs}$  є вище норми  $37 \text{ kBq/m}^2$ . СРСР і міжнародні організації спочатку не включили Рівне-П до регіонів, що зазнали впливу Чорнобильської ІР. В 1991 році після подій, що призвели до Української декларації про незалежність від СРСР, це упущення щодо Рівне-П було виправлене (Постанова № 106, 1991 р.). Забруднення Чорнобильською ІР в Рівне-П не є однаковим через “гарячі плями” високих рівнів ІР, що розкидані по всій території. Інше джерело мінливості забруднення пов'язане з ґрунтами. В Поліссі більшість ґрунтів багаті на торф, що означає високий індекс переносу  $^{137}\text{Cs}$  з ґрунту в харчовий ланцюг. Цей показник є серед найвищих в Україні (Zamostian та ін. 2002). Це є важливим фактором, що призводить до підвищеного рівня інкорпорації ІР в Рівне-П, на відміну від інших територій, що знаходяться ближче до Чорнобиля. Офіційні оцінки і наукові доповіді стосовно Рівненської області, що не відділяють Рівне-П від решти області, можуть опосередковано недооцінювати рівні інкорпорованої іонізуючої радіації в тілі поліщуків. Найбільший ризик впливу ІР підрахований виключно з точки зору поглинання  $^{137}\text{Cs}$  через їжу. В таких підрахунках не відображені вдихання і наявність  $^{90}\text{Sr}$  та інших радіонуклідів. В Рівне-П немовлята, діти і вагітні жінки постійно піддаються впливу ІР від диму внаслідок лісових пожеж і спалювання біомаси після закінчення збору врожаю. Окрім цього, хронічний вплив диму від спалювання деревини в житлових будинках є ще одним джерелом вдихання ІР. Близько 50% житлових будинків обігріваються від спалювання дров; дрова використовуються для приготування їжі. Виходячи з цього, краще спиратися на вимірювання інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  окремими особами, виміряного в бекерелях (Бк), ніж на екстраполяції, які ґрунтуються на обчисленні середніх рівнів  $^{137}\text{Cs}$  в ґрунті і в харчуванні. Аналіз індивідуальних значень інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  в Бк розміщений в тексті статті. Попереднє дослідження 344 жінок з Рівне-П показало, що щоденне середнє надходження  $^{137}\text{Cs}$  з дієтою становить 268 Бк, що є вище офіційно встановленого граничного рівня (Dancause et al. 2010).

Крім Чорнобильської катастрофи, іншими джерелами ІР в Рівненській області є дві атомні електростанції (АЕС). Обидві АЕС були побудовані одночасно з АЕС імені Володимира Леніна, відомої як Чорнобильська АЕС, в місті Прип'ять. Кожна АЕС знаходиться поблизу міст, Рівненська АЕС – біля міста Кузнецовськ в Поліссі. Хмельницька АЕС розташована в Хмельницькій області неподалік від південної межі Острозького району Рівненської області (див. Малюнок 1 в тексті статті). Ця АЕС знаходиться поблизу міст Острог і Нетішин в Рівненській і Хмельницькій областях, відповідно.

Ізоляція і невеликі поселення поліщуки пов'язані з місцевим переважанням певних прізвищ. Висока частота окремих прізвищ (або рівень ізономії), яка є типовою для окремих районів, означає вищий рівень ендегамії, а також вищий рівень генної гомозиготності. (Colantonio та ін. 2003). Вивчення ізономії і стилю життя підтверджує загальне уявлення, що поліщуки представляють великий, стабільний, культурно відокремлений популяційний ізолят, який знаходиться під довготривалою дією ІР з 1986 року. Рівненські обставини є “природним експериментом”, який надає можливість проведення довготривалих досліджень впливу на здоров'я чіткої великої групи населення антропогенно вражаючих чинників довкілля (Garruto та ін. 1999).

## ДОДАТКОВІ ТАБЛИЦІ

Таблиця S-1a. Часові контрасти між Поліськими (POL) і не-Поліськими (nPOL)<sup>(1)</sup> популяційними частотами основних вроджених мальформацій

|                                        | 2000-2004 |       |      |     |            | 2005-2009 |       |      |      |            |
|----------------------------------------|-----------|-------|------|-----|------------|-----------|-------|------|------|------------|
|                                        | POL       | nPOL  | OR   | P   | CL         | POL       | nPOL  | OR   | P    | CL         |
| Живонароджені                          | 33703     | 33205 |      |     |            | 38676     | 39853 |      |      |            |
| Вади невральної трубки (NTD)           | 98        | 61    | 1.59 | **  | 1.14, 2.22 | 91        | 59    | 1.59 | **   | 1.13, 2.25 |
| Цефалад <sup>(2)</sup>                 | 32        | 26    | -    | n/s | -          | 39        | 19    | 2.12 | **   | 1.19, 3.88 |
| Аненцефалія                            | 21        | 17    | -    | n/s | -          | 16        | 12    | -    | n/s  | -          |
| Ізольовані                             | 19        | 16    | -    | n/s | -          | 15        | 12    | -    | n/s  | -          |
| Мальформації без NTD <sup>(3)</sup>    | 2         | 1     | -    | n/c | -          | 1         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Краніо-ініен-рахи-шизис <sup>(4)</sup> | 11        | 9     | -    | n/s | -          | 23        | 7     | 3.39 | **   | 1.41, 9.35 |
| Ізольовані                             | 7         | 6     | -    | n/s | -          | 16        | 6     | 2.75 | *    | 1.02, 8.58 |
| Інші мальформації                      | 4         | 3     | -    | n/c | -          | 7         | 1     | 7.21 | *    | 0.93, 325  |
| Spina Bifida шийно-грудна              | 11        | 0     | -    | *** | -          | 6         | 4     | -    | n/s  | -          |
| Ізольовані                             | 8         | 0     | -    | **  | -          | 6         | 4     | -    | n/s  | -          |
| Інші мальформації                      | 3         | 0     | -    | n/c | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Spina Bifida лумбо-сакральна           | 34        | 24    | -    | n/s | -          | 40        | 28    | -    | n/s  | -          |
| Ізольовані                             | 30        | 20    | -    | n/s | -          | 36        | 26    | -    | n/s  | -          |
| Синдроми                               | 1         | 0     | -    | n/c | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Інші мальформації                      | 3         | 4     | -    | n/c | -          | 4         | 2     | -    | n/s  | -          |
| Spina Bifida невідомої локації         | 11        | 4     | -    | n/s | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Ізольовані                             | 11        | 4     | -    | n/s | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Spina Bifida разом                     | 56        | 28    | 1.97 | **  | 1.23, 3.23 | 46        | 32    | 1.48 | *    | 0.92, 2.41 |
| Енцефалоцеле                           | 10        | 7     | -    | n/s | -          | 6         | 8     | -    | n/s  | -          |
| Ізольовані                             | 7         | 5     | -    | n/s | -          | 5         | 6     | -    | n/s  | -          |
| Синдроми                               | 2         | 0     | -    | n/c | -          | 1         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Інші мальформації                      | 1         | 2     | -    | n/c | -          | 0         | 2     | -    | n/c  | -          |
| Мікроцефалія <sup>(5)</sup>            | 18        | 11    | -    | n/s | -          | 26        | 13    | 2.06 | *    | 1.02, 4.37 |
| Ізольовані                             | 9         | 3     | -    | n/s | -          | 5         | 5     | -    | n/s  | -          |
| Синдроми                               | 4         | 7     | -    | n/s | -          | 11        | 7     | -    | n/s  | -          |
| Інші мальформації                      | 5         | 1     | -    | n/s | -          | 10        | 1     | 10.3 | **   | 1.47, 447  |
| Мікрофтальмія <sup>(6)</sup>           | 6         | 2     | -    | n/s | -          | 12        | 4     | 3.09 | *    | 0.94, 13.2 |
| Ізольовані                             | 2         | 0     | -    | n/c | -          | 6         | 4     | -    | n/s  | -          |
| Синдроми                               | 0         | 1     | -    | n/c | -          | 3         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Інші мальформації                      | 4         | 1     | -    | n/c | -          | 3         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Омфалоцеле <sup>(7)</sup>              | 6         | 8     | -    | n/s | -          | 7         | 17    | 0.42 | (*)  | 0.15, 1.08 |
| Ізольовані                             | 3         | 6     | -    | n/s | -          | 2         | 11    | 0.19 | (**) | 0.02, 0.86 |
| Синдроми                               | 1         | 1     | -    | n/c | -          | 1         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Інші мальформації                      | 2         | 1     | -    | n/c | -          | 4         | 6     | -    | n/s  | -          |
| Гастрошизис                            | 4         | 11    | -    | n/s | -          | 13        | 12    | -    | n/s  | -          |

|                                          |     |    |      |     |            |     |     |      |     |            |
|------------------------------------------|-----|----|------|-----|------------|-----|-----|------|-----|------------|
| Ізольовані                               | 3   | 10 | 0.30 | (*) | 0.05, 1.15 | 13  | 12  | -    | n/s | -          |
| Інші мальформації                        | 1   | 1  | -    | n/c | -          | 0   | 0   | -    | n/c | -          |
| Екстрофія сечового міхура <sup>(8)</sup> | 4   | 3  | -    | n/c | -          | 4   | 2   | -    | n/c | -          |
| Ізольовані                               | 4   | 2  | -    | n/c | -          | 4   | 2   | -    | n/c | -          |
| Інші мальформації                        | 0   | 1  | -    | n/c | -          | 0   | 0   | -    | n/c | -          |
| Зрощені близнюки <sup>(9)</sup>          | 2   | 2  | -    | n/c | -          | 0   | 3   | -    | n/c | -          |
| Ізольовані                               | 2   | 1  | -    | n/c | -          | 0   | 2   | -    | n/c | -          |
| Інші мальформації                        | 0   | 1  | -    | n/c | -          | 0   | 1   | -    | n/c | -          |
| Тератоми                                 | 5   | 1  | -    | n/s | -          | 1   | 3   | -    | n/c | -          |
| Ізольовані                               | 5   | 1  | -    | n/s | -          | 1   | 3   | -    | n/c | -          |
| Крижово-куприкові                        | 5   | 1  | -    | n/s | -          | 1   | 2   | -    | n/c | -          |
| Ізольовані                               | 5   | 1  | -    | n/s | -          | 1   | 2   | -    | n/c | -          |
| Усі разом                                | 143 | 99 | 1.43 | **  | 1.10, 1.86 | 154 | 113 | 1.41 | **  | 1.10, 1.81 |
| Ізольовані                               | 110 | 74 | 1.47 | **  | 1.08, 2.00 | 109 | 93  | -    | n/s | -          |
| Синдроми                                 | 8   | 9  | -    | n/s | -          | 16  | 7   | 2.36 | *   | 0.92, 6.77 |
| Інші мальформації                        | 25  | 16 | -    | n/s | -          | 29  | 13  | 2.30 | **  | 1.16, 4.82 |

Див. примітки в Таблиці 2 в тексті статті.

Таблиця S-1b. Часові контрасти між Поліссям і не-Поліссям<sup>(1)</sup> щодо кількості осіб з основними вродженими мальформаціями

|                                        | Полісся   |                  |        | Не-Полісся |                  |        | Рівненська область |                    |        |
|----------------------------------------|-----------|------------------|--------|------------|------------------|--------|--------------------|--------------------|--------|
|                                        | 2000-2004 | 2005-2009        | Всього | 2000-2004  | 2005-2009        | Всього | 2000-2004          | 2005-2009          | Всього |
| Живонароджені                          | 33703     | 38676            | 72379  | 33205      | 39853            | 73058  | 66908              | 78529              | 145437 |
| Вади невральної трубки (NTD)           | 98        | 91               | 189    | 61         | 59               | 120    | 159                | 150 <sup>(a)</sup> | 309    |
| Цефалад <sup>(2)</sup>                 | 32        | 39               | 71     | 26         | 19               | 45     | 58                 | 58                 | 116    |
| Аненцефалія                            | 21        | 16               | 37     | 17         | 12               | 29     | 38                 | 28 <sup>(b)</sup>  | 66     |
| Ізольовані                             | 19        | 15               | 34     | 16         | 12               | 28     | 35                 | 27 <sup>(c)</sup>  | 62     |
| Мальформації без NTD <sup>(3)</sup>    | 2         | 1                | 3      | 1          | 0                | 1      | 3                  | 1                  | 4      |
| Краніо-ініен-рахи-шизис <sup>(4)</sup> | 11        | 23               | 34     | 9          | 7                | 16     | 20                 | 30                 | 50     |
| Ізольовані                             | 7         | 16               | 23     | 6          | 6                | 12     | 13                 | 22                 | 35     |
| Інші мальформації                      | 4         | 7                | 11     | 3          | 1                | 4      | 7                  | 8                  | 15     |
| Spina Bifida шийно-грудна              | 11        | 6                | 17     | 0          | 4                | 4      | 11                 | 10                 | 21     |
| Ізольовані                             | 8         | 6                | 14     | 0          | 4                | 4      | 8                  | 10                 | 18     |
| Інші мальформації                      | 3         | 0                | 3      | 0          | 0                | 0      | 3                  | 0                  | 3      |
| Spina Bifida люмбо-сакральна           | 34        | 40               | 74     | 24         | 28               | 52     | 58                 | 68                 | 126    |
| Ізольовані                             | 30        | 36               | 66     | 20         | 26               | 46     | 50                 | 62                 | 112    |
| Синдроми                               | 1         | 0                | 1      | 0          | 0                | 0      | 1                  | 0                  | 1      |
| Інші мальформації                      | 3         | 4                | 7      | 4          | 2                | 6      | 7                  | 6                  | 13     |
| Spina Bifida невідомої локації         | 11        | 0 <sup>(d)</sup> | 11     | 4          | 0 <sup>(e)</sup> | 4      | 15                 | 0 <sup>(f)</sup>   | 15     |
| Ізольовані                             | 11        | 0                | 11     | 4          | 0                | 4      | 15                 | 0                  | 15     |
| Spina Bifida разом                     | 56        | 46               | 102    | 28         | 32               | 60     | 84                 | 78                 | 162    |
| Енцефалоцеле                           | 10        | 6                | 16     | 7          | 8                | 15     | 17                 | 14                 | 31     |
| Ізольовані                             | 7         | 5                | 12     | 5          | 6                | 11     | 12                 | 11                 | 23     |
| Синдроми                               | 2         | 1                | 3      | 0          | 0                | 0      | 2                  | 1                  | 3      |
| Інші мальформації                      | 1         | 0                | 1      | 2          | 2                | 4      | 3                  | 2                  | 5      |
| Мікроцефалія <sup>(5)</sup>            | 18        | 26               | 44     | 11         | 13               | 24     | 29                 | 39                 | 68     |
| Ізольовані                             | 9         | 5                | 14     | 3          | 5                | 8      | 12                 | 10                 | 22     |
| Синдроми                               | 4         | 11               | 15     | 7          | 7                | 14     | 11                 | 18                 | 29     |
| Інші мальформації                      | 5         | 10               | 15     | 1          | 1                | 2      | 6                  | 11                 | 17     |
| Мікрофтальмія <sup>(6)</sup>           | 6         | 12               | 18     | 2          | 4                | 6      | 8                  | 16                 | 24     |
| Ізольовані                             | 2         | 6                | 8      | 0          | 4                | 4      | 2                  | 10 <sup>(g)</sup>  | 12     |

|                                          |     |                   |     |    |     |     |     |     |     |
|------------------------------------------|-----|-------------------|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Синдроми                                 | 0   | 3                 | 3   | 1  | 0   | 1   | 1   | 3   | 4   |
| Інші мальформації                        | 4   | 3                 | 7   | 1  | 0   | 1   | 5   | 3   | 8   |
| Омфалоцеле <sup>(7)</sup>                | 6   | 7                 | 13  | 8  | 17  | 25  | 14  | 24  | 38  |
| Ізольовані                               | 3   | 2                 | 5   | 6  | 11  | 17  | 9   | 13  | 22  |
| Синдроми                                 | 1   | 1                 | 2   | 1  | 0   | 1   | 2   | 1   | 3   |
| Інші мальформації                        | 2   | 4                 | 6   | 1  | 6   | 7   | 3   | 10  | 13  |
| Гастрошизис                              | 4   | 13 <sup>(h)</sup> | 17  | 11 | 12  | 23  | 15  | 25  | 40  |
| Ізольовані                               | 3   | 13 <sup>(h)</sup> | 16  | 10 | 12  | 22  | 13  | 25  | 38  |
| Інші мальформації                        | 1   | 0                 | 1   | 1  | 0   | 1   | 2   | 0   | 2   |
| Екстрофія сечового міхура <sup>(8)</sup> | 4   | 4                 | 8   | 3  | 2   | 5   | 7   | 6   | 13  |
| Ізольовані                               | 4   | 4                 | 8   | 2  | 2   | 4   | 6   | 6   | 12  |
| Інші мальформації                        | 0   | 0                 | 0   | 1  | 0   | 1   | 1   | 0   | 1   |
| Зрощені близнюки <sup>(9)</sup>          | 2   | 0                 | 2   | 2  | 3   | 5   | 4   | 3   | 7   |
| Ізольовані                               | 2   | 0                 | 2   | 1  | 2   | 3   | 3   | 2   | 5   |
| Інші мальформації                        | 0   | 0                 | 0   | 1  | 1   | 2   | 1   | 1   | 2   |
| Тератоми                                 | 5   | 1                 | 6   | 1  | 3   | 4   | 6   | 4   | 10  |
| Ізольовані                               | 5   | 1                 | 6   | 1  | 3   | 4   | 6   | 4   | 10  |
| Крижово-куприкові                        | 5   | 1                 | 6   | 1  | 2   | 3   | 6   | 3   | 9   |
| Ізольовані                               | 5   | 1                 | 6   | 1  | 2   | 3   | 6   | 3   | 9   |
| Усі разом                                | 143 | 154               | 297 | 99 | 113 | 212 | 242 | 267 | 509 |
| Ізольовані                               | 110 | 109               | 219 | 74 | 93  | 167 | 184 | 202 | 386 |
| Синдроми                                 | 8   | 16                | 24  | 9  | 7   | 16  | 17  | 23  | 40  |
| Інші мальформації                        | 25  | 29                | 54  | 16 | 13  | 29  | 41  | 42  | 83  |

(1-8) Див. примітки (1-9) в Таблиці 2 в тексті статті.

(a-h) Результати статистичного аналізу:

|   | OR             | P      | CL                   |
|---|----------------|--------|----------------------|
| a | 1.25           | ≤0.03  | 0.99, 1.57           |
| b | 1.59           | ≤0.04  | 0.95, 2.70           |
| c | 2.42           | 0.003  | 1.32, 4.60           |
| d | Нескінченність | 0.0002 | 3.67, Нескінченність |
| e | Нескінченність | 0.04   | 1.08, Нескінченність |
| f | Нескінченність | 0.0001 | 5.31, Нескінченність |
| g | 0.24           | 0.046  | 0.03, 1.10           |
| h | 0.26           | 0.02   | 0.05, 0.96           |

\*, \*\*, \*\*\*, означають Р-величини ≤0.05, 0.01, 0.001 (двобічний тест\*\*\*).

(d, e, h) В Поліссі і в не-Поліссі протягом першого і другого періодів дослідження немає статистично значущих контрастів окрім: (d) співвідношення шансів (OR) = нескінченність, Р-величина (P) = 0.0002, 95% довірчий інтервал (CL): 3.67 до нескінченності; (e) OR = нескінченність, Р-величина = 0.04, CL: 1.08 до нескінченності; (h), OR 0.26, Р-величина = 0.02, CL 0.05, 0.96. Див. текст статті для подальших коментарів.

(a-c, f, g) В Рівненській області разом, статистично значущі контрасти між кількістю осіб в першому і другому періодах дослідження виявлено: (a), OR 1.25, Р-величина ≤0.03, CL 0.99, 1.57; (b), OR 1.59, Р-величина ≤0.04, CL 0.95, 2.70; (c) OR 2.42, Р-величина 0.003, CL 1.32-4.60; (f) OR = нескінченність, Р-величина > 0.0001, CL: 5.31 до нескінченності; (g) OR = 0.235, Р-величина = 0.046, CL 0.03-1.10. Див. текст статті для подальших коментарів.

Таблиця S-1с. Унікальні особи з основними вродженими аномаліями після виключення тих, що мали синдроми мальформацій, які можна виявити клінічно, генні мутації, цитогенетичні аномалії і тератогенні ефекти, які можна легко розпізнати<sup>(1)</sup>

| Категорії                                | Полісся   | Не-Полісся | Полісся vs. не-П |       |             |
|------------------------------------------|-----------|------------|------------------|-------|-------------|
|                                          | 2000-2009 | 2000-2009  | OR               | P     | CL          |
| Живонароджені                            | 72379     | 73058      |                  |       |             |
| Вади невральної трубки (NTD)             | 185       | 120        | 1.56             | ***   | 1.23, 1.98  |
| Цефалад <sup>(2)</sup>                   | 71        | 45         | 1.59             | **    | 1.08, 2.37  |
| Аненцефалія                              | 37        | 29         | -                | n/s   | -           |
| Ізольовані                               | 34        | 28         | -                | n/s   | -           |
| Краніо-ініен-рахи-шизис <sup>(4)</sup>   | 34        | 16         | 2.15             | **    | 1.15, 4.16  |
| Ізольовані                               | 23        | 12         | 1.94             | *     | 0.92, 4.27  |
| Spina Bifida шийно-грудна                | 17        | 4          | 4.29             | **    | 1.40, 17.5  |
| Ізольовані                               | 14        | 4          | 3.53             | *     | 1.11, 14.8  |
| Spina Bifida люмбо-сакральна             | 73        | 52         | 1.42             | *     | 0.98, 2.06  |
| Ізольовані                               | 66        | 46         | 1.45             | *     | 0.98, 2.16  |
| Spina Bifida невідомої локації           | 11        | 4          | 2.78             | 0.057 | 0.82, 12.0  |
| Ізольовані                               | 11        | 4          | 2.78             | 0.057 | 0.82, 12.0  |
| Spina Bifida разом                       | 101       | 60         | 1.70             | ***   | 1.22, 2.38  |
| Енцефалоцеле                             | 13        | 15         | -                | n/s   | -           |
| Ізольовані                               | 12        | 11         | -                | n/s   | -           |
| Мікроцефалія <sup>(5)</sup>              | 29        | 10         | 2.93             | **    | 1.39, 6.74  |
| Ізольовані                               | 14        | 8          | -                | n/s   | -           |
| Мікрофтальмія <sup>(6)</sup>             | 15        | 5          | 3.03             | *     | 1.05, 10.65 |
| Ізольовані                               | 8         | 4          | -                | n/s   | -           |
| Омфалоцеле <sup>(7)</sup>                | 11        | 24         | 0.46             | *     | 0.20, 0.98  |
| Ізольовані                               | 5         | 17         | 0.30             | **    | 0.09, 0.84  |
| Гастрошизис                              | 17        | 23         | -                | n/s   | -           |
| Ізольовані                               | 16        | 22         | -                | n/s   | -           |
| Екстрофія сечового міхура <sup>(8)</sup> | 8         | 5          | -                | n/s   | -           |
| Ізольовані                               | 8         | 4          | -                | n/s   | -           |
| Зрошені близнюки <sup>(9)</sup>          | 2         | 5          | -                | n/s   | -           |
| Ізольовані                               | 2         | 3          | -                | n/c   | -           |
| Тератоми                                 | 6         | 4          | -                | n/s   | -           |
| Ізольовані                               | 6         | 4          | -                | n/s   | -           |
| Крижово-куприкові                        | 6         | 3          | -                | n/s   | -           |
| Ізольовані                               | 6         | 3          | -                | n/s   | -           |

Див. примітки в Таблиці 2 в тексті статті.

Таблиця S-1d. Унікальні особи в Поліссі і не-Поліссі з несиндромними вродженими мальформаціями<sup>(1)</sup> або сигнальними аномаліями (2000-2009).

| Категорії                    | Полісся | Час<br>тота | Не-Полісся | Час<br>тота | Полісся vs. не-Полісся |        |             |
|------------------------------|---------|-------------|------------|-------------|------------------------|--------|-------------|
|                              |         |             |            |             | OR                     | P      | CL          |
| <b>Основні мальформації</b>  |         |             |            |             |                        |        |             |
| Вади невральної трубки       | 185     | 25.6        | 120        | 16.4        | 1.56                   | <0.001 | 1.23, 1.98  |
| Цефалад <sup>(2)</sup>       | 71      | 9.8         | 45         | 6.2         | 1.59                   | <0.01  | 1.08, 2.37  |
| Мікроцефалія <sup>(5)</sup>  | 29      | 4.0         | 10         | 1.4         | 2.93                   | <0.01  | 1.39, 6.74  |
| Мікрофтальмія <sup>(6)</sup> | 15      | 2.1         | 5          | 0.7         | 3.03                   | <0.05  | 1.05, 10.65 |
| <b>Сигнальні аномалії</b>    |         |             |            |             |                        |        |             |
| Розщілина губи з/без         | 67      | 9.3         | 69         | 9.4         | -                      | n/s    | -           |



|                                     |     |      |    |      |   |     |   |
|-------------------------------------|-----|------|----|------|---|-----|---|
| розщілини піднебіння <sup>(a)</sup> |     |      |    |      |   |     |   |
| Синдром Дауна <sup>(b)</sup>        | 101 | 14.0 | 97 | 13.3 | - | n/s | - |

Див. примітки (1, 2, 5-6) в Таблиці 2 в тексті статті.

(2) Включає аненцефалію і іненцефалію.

(a) Несиндромні.

(b) Включає одну особу з мікроцефалією і аноректальною атрезією (s-5).

Таблиця S-2. Кількість мальформацій, загальні частоти (не унікальних осіб), пропорції і співвідношення чоловічої-жіночої (ЧЖ) статі в Поліссі і не-Поліссі<sup>(a)</sup>.

| Категорії <sup>(a)</sup>                               | Полісся     |       |       |       |                    | Не-Полісся  |     |       |       |       |
|--------------------------------------------------------|-------------|-------|-------|-------|--------------------|-------------|-----|-------|-------|-------|
|                                                        | Час<br>тота | Стать |       |       |                    | Час<br>тота | Sex |       |       |       |
|                                                        |             | Нев   | Ч     | Ж     | Ч:Ж <sup>(b)</sup> |             | Нев | Ч     | Ж     | Ч:Ж   |
| Живонароджені Рівненської області <sup>(c)</sup>       |             | 12    | 37576 | 34791 | 1.08               |             | 16  | 37716 | 35326 | 1.07  |
| ВАДИ НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ (NTD)                           | 26.1        | 30    | 71    | 88    | 0.81*              | 16.4        | 36  | 43    | 41    | 1.05  |
| ЦЕФАЛАД <sup>(d)</sup>                                 | 9.8         | 15    | 21    | 35    | 0.60*              | 6.2         | 19  | 11    | 15    | 0.73  |
| NTD – БЛИЗНЮКИ                                         | n/c         | -     | 1     | 2     | n/c                | 0.7         | -   | 3     | 2     | n/c   |
| NTD – ОМФАЛОЦЕЛЕ                                       | 1.4         | 4     | 2     | 4     | n/c                | n/c         | 2   | 2     | -     | n/c   |
| АНЕНЦЕФАЛІЯ                                            | 5.1         | 9     | 12    | 16    | 0.75               | 4.0         | 12  | 8     | 9     | 0.89  |
| Ізольовані                                             | 4.7         | 7     | 12    | 15    | 0.80               | 3.8         | 12  | 8     | 8     | 1.00  |
| ІНІЕНЦЕФАЛІЯ                                           | 0.8         | 2     | 1     | 3     | n/c                | n/c         | 1   | 1     | -     | n/c   |
| Ізольовані                                             | n/c         | 1     | 1     | 2     | n/c                | n/c         | -   | 1     | -     | n/c   |
| КРАНІО-РАХИ-ШИЗИС                                      | 3.9         | 4     | 8     | 16    | 0.50*              | 1.9         | 6   | 2     | 6     | 0.33  |
| Ізольовані                                             | 2.6         | 2     | 6     | 11    | 0.55               | 1.5         | 5   | 2     | 4     | n/c   |
| SPINA BIFIDA <sup>(e)</sup>                            | 14.1        | 12    | 46    | 44    | 1.05               | 8.2         | 10  | 27    | 23    | 1.17  |
| Шийна                                                  | 0.8         | 2     | 3     | 1     | n/c                | n/c         | -   | -     | -     | n/c   |
| Ізольовані                                             | 0.7         | 2     | 2     | 1     | n/c                | n/c         | -   | -     | -     | n/c   |
| Грудна                                                 | 1.5         | -     | 7     | 4     | 1.75               | n/c         | -   | 3     | 1     | n/c   |
| Ізольовані                                             | 1.2         | -     | 5     | 4     | 1.25               | n/c         | -   | 3     | 1     | n/c   |
| Люмбо-сакральна                                        | 10.2        | 9     | 34    | 31    | 1.10               | 7.1         | 7   | 24    | 21    | 1.14  |
| Ізольовані                                             | 9.1         | 6     | 31    | 29    | 1.07               | 6.3         | 6   | 20    | 20    | 1.00  |
| Локалізація невідома                                   | 1.5         | 1     | 2     | 8     | 0.25*              | n/c         | 3   | -     | 1     | n/c   |
| Ізольовані                                             | 1.5         | 1     | 2     | 8     | 0.25*              | n/c         | 3   | -     | 1     | n/c   |
| ЕНЦЕФАЛОЦЕЛЕ                                           | 2.2         | 3     | 4     | 9     | 0.44               | 2.1         | 7   | 5     | 3     | 1.67  |
| Ізольовані                                             | 1.7         | 2     | 1     | 9     | 0.11**             | 1.5         | 5   | 4     | 2     | n/c   |
| МІКРОЦЕФАЛІЯ-МІКРОФТАЛЬМІЯ                             | 9.4         | -     | 32    | 36    | 0.89               | 4.7         | -   | 18    | 16    | 1.13  |
| Ізольовані                                             | 3.0         | -     | 8     | 14    | 0.57               | 1.6         | -   | 4     | 8     | 0.50  |
| Мікроцефалія-мікрофтальмія разом                       | n/c         | -     | -     | 2     | n/c                | n/c         | -   | -     | -     | n/c   |
| Тільки мікроцефалія                                    | 1.7         | -     | 3     | 9     | 0.33               | 1.1         | -   | 3     | 5     | 0.60  |
| Тільки мікрофтальмія                                   | 1.1         | -     | 5     | 3     | 1.67               | n/c         | -   | 1     | 3     | n/c   |
| З аненцефалією <sup>(f)</sup>                          | n/c         | -     | -     | 1     | n/c                | n/c         | -   | -     | -     | n/c   |
| З зрощеними близнюками і єдиною орбітою <sup>(g)</sup> | n/c         | -     | -     | -     | n/c                | n/c         | -   | 1     | -     | n/c   |
| З голопрозенцефалією <sup>(h)</sup>                    | 0.7         | -     | 4     | 1     | n/c                | n/c         | -   | 2     | 1     | n/c   |
| Фетальний алкогольний синдром <sup>(i)</sup>           | 1.2         | -     | 7     | 2     | 3.50               | 1.5         | -   | 6     | 5     | 1.20  |
| Інші синдроми <sup>(j)</sup>                           | 1.2         | -     | 4     | 5     | 0.80               | n/c         | -   | 3     | 1     | n/c   |
| Інші несиндромні <sup>(k)</sup>                        | 3.0         | -     | 9     | 13    | 0.69               | n/c         | -   | 2     | 1     | n/c   |
| ОМФАЛОЦЕЛЕ                                             | 3.5         | 6     | 14    | 5     | 2.80*              | 4.2         | 12  | 14    | 5     | 2.80* |
| Ізольовані                                             | 0.7         | 1     | 4     | -     | n/c                | 2.3         | 7   | 7     | 3     | 2.33  |
| З NTD <sup>(l)</sup>                                   | 1.4         | 4     | 2     | 4     | n/c                | n/c         | 2   | 2     | -     | n/c   |
| З мікроцефалією-мікрофтальмією <sup>(m)</sup>          | n/c         | -     | 2     | -     | n/c                | n/c         | -   | 2     | -     | n/c   |
| З іншими мальформаціями <sup>(n)</sup>                 | 1.1         | 1     | 6     | 1     | 6.00               | 1.1         | 3   | 3     | 2     | n/c   |
| ГАСТРОШИЗИС                                            | 2.3         | -     | 5     | 12    | 0.42*              | 3.1         | 5   | 11    | 7     | 1.57  |
| Ізольовані                                             | 2.2         | -     | 5     | 11    | 0.45               | 3.0         | 5   | 10    | 7     | 1.43  |

|                                                  |                |   |    |    |        |                |   |    |    |         |
|--------------------------------------------------|----------------|---|----|----|--------|----------------|---|----|----|---------|
| ЕКСТРОФІЯ СЕЧОВОГО МІХУРА <sup>(o)</sup>         | 1.2            | - | 4  | 5  | 0.80   | 0.7            | - | 4  | 1  | n/c     |
| ЗРОЩЕНІ БЛИЗНЮКИ (СТW) <sup>(p)</sup>            | n/c            | 1 | -  | 2  | n/c    | 0.8            | 1 | 2  | 3  | n/c     |
| СТW – Spina Bifida – Омфалоцеле                  | n/c            | - | -  | 1  | n/c    | n/c            | - | -  | -  | -       |
| СТW, єдина орбіта, відсутній ротовий отвір       | n/c            | - | -  | -  | -      | n/c            | - | 1  | -  | n/c     |
| ТЕРАТОМА <sup>(q)</sup>                          | 1.0            | 3 | 1  | 3  | n/c    | n/c            | - | -  | 4  | n/c     |
| Крижово-куприкова                                | 0.8            | 3 | 1  | 2  | n/c    | n/c            | - | -  | 3  | n/c     |
| ГОЛОПРОЗЕНЦЕФАЛІЯ <sup>(r)</sup>                 | <sup>(r)</sup> | - | 8  | 5  | 1.60   | <sup>(r)</sup> | 4 | 12 | 7  | 1.71    |
| З синдромом Патау                                | <sup>(r)</sup> | - | 3  | 2  | n/c    | <sup>(r)</sup> | 1 | 4  | 1  | n/c     |
| РОЗЛАДИ СПЕКТРУ ФЕТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМУ | 5.1            | - | 19 | 18 | 1.06   | 5.7            | - | 25 | 17 | 1.47    |
| СИНДРОМ ПАТАУ / ТРИСОМІЯ 13 <sup>(r)</sup>       | <sup>(r)</sup> | - | 5  | 4  | 1.25   | <sup>(r)</sup> | 1 | 8  | 2  | 4.00    |
| СИНДРОМ ДАУНА                                    | 14.0           | - | 54 | 47 | 1.15   | 13.3           | 2 | 54 | 41 | 1.32    |
| РОЗЦЕЛИНА ГУБИ/ПІДНЕБІННЯ                        | 10.8           | 2 | 45 | 31 | 1.45   | 10.8           | - | 55 | 24 | 2.29*** |
| Ізольовані                                       | 7.6            | - | 38 | 17 | 2.24** | 7.9            | - | 42 | 16 | 2.63*** |
| Не ізольовані                                    | 3.2            | 2 | 7  | 14 | 0.50   | 2.9            | - | 13 | 8  | 1.63    |
| Синдроми                                         | n/c            | - | 1  | 3  | n/c    | 1.2            | - | 7  | 2  | 3.50    |
| Несиндромні                                      | 2.6            | 2 | 6  | 11 | 0.55   | 1.6            | - | 6  | 6  | 1.00    |
| ЕКТОПІЯ СЕРЦЯ                                    | n/c            | 2 | -  | -  | n/c    | 0.7            | 4 | 1  | -  | n/c     |
| ДЕФЕКТИ ТОРАКО-АБДОМІНАЛЬНОЇ СТІНКИ              | n/c            | 3 | -  | -  | n/c    | n/c            | 6 | 1  | 1  | n/c     |
| АНОРЕКТАЛЬНІ АНОМАЛІЇ                            | 2.2            | 1 | 9  | 6  | 1.50   | 4.0            | 1 | 13 | 15 | 0.87    |
| Ізольовані <sup>(s)</sup>                        | 1.0            | - | 4  | 3  | n/c    | 1.8            | - | 7  | 6  | 1.17    |
| Не ізольовані                                    | 1.2            | 1 | 5  | 3  | 1.67   | 2.2            | 1 | 6  | 9  | 0.67    |
| СИРЕНОМЕЛІЯ                                      | n/c            | - | -  | -  | -      | n/c            | 2 | -  | -  | n/c     |

- (a) На відміну від інших таблиць, в яких особи представлені лише один раз, в цій таблиці особа може бути представлена в кількох категоріях мальформацій (показані великими літерами). Однак, всередині категорії мальформацій (малими літерами) особа представлена лише один раз.
- (b) Ч:Ж показане лише коли є п'ять осіб однієї із статей. Р-величина, позначена знаками \*\*\*, \*\*, \*, означає  $P \leq 0.001$ ,  $\leq 0.01$ ,  $\leq 0.05$ , відповідно.
- (c) Виключає 28 осіб невідомої чи невизначеної (нев) статі.
- (d) Цефалад-NTD включає аненцефалію (або акранію), краніо-рахи-шизис, інїєнцефалію з чи без асоційованої spina bifida.
- (e) Виключає цефалад-NTD. Локалізації spina bifida базуються на найвищому рівні дефекту хребта, не враховуючи місця закінчення дефекту.
- (f) Одна особа представлена серед аненцефалії (c-1).
- (g) Однією особою є один із зрощених близнюків з єдиною орбітою (z-2).
- (h) Включає одну особу з голопрозенцефалією-мікроцефалією-мікрофтальмією (hol-6); три особи з синдромом Патау (hol-22, 23, 25).
- (i) Включає одну особу з розладами спектру фетального алкогольного синдрому-мікроцефалією-мікрофтальмією (s-2).
- (j) Включає чотири особи з синдромом Патау (v-1, 3; s-11; w-1).
- (k) Включає одну особу з мікроцефалією-мікрофтальмією (t-8).
- (l) Включає 14 осіб, які також показані окремо в категорії NTD-Омфалоцеле (c-3; f-2, 4-8; h-1; h-3, l-5; g-4; m-2; m-5, 6).
- (m) Включає чотири особи, які також представлені в категорії мікроцефалія та/або мікрофтальмія (t-9; u-2; v-1; w-1); дві з них мають синдром Патау (v-1; w-1).
- (n) Включає 16 осіб (aa-1, 2; cc-1-6; bb-1; dd-1-7), дві з яких мають синдром Патау (aa-2; bb-1) і одна з яких мала пентаду Кантрела (dd-1).
- (o) Включає одну особу з spina bifida-омфалоцеле (h-3).
- (p) Включає дані 2000-2010 років.
- (q) Включає одну особу з тератобластомою шиї і голопрозенцефалією (neo-1).
- (r) Не-популяційні спостереження.

(s) Включає фістули.

Таблиця S-3. Усі особи з розладами спектру фетального алкогольного синдрому (FASD). Непопуляційні спостереження.

| Категорії                              | Полісся           | не-Полісся       | Разом             |
|----------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| FASD <sup>(a)</sup>                    | 37 <sup>(a)</sup> | 42               | 79 <sup>(b)</sup> |
| З мікроцефалією <sup>(c)</sup>         | 9                 | 11               | 20                |
| Хлопчики                               | 7 <sup>(e)</sup>  | 6 <sup>(g)</sup> | 13                |
| Дівчатка                               | 2 <sup>(f)</sup>  | 5 <sup>(h)</sup> | 7                 |
| Без мікроцефалії                       | 27                | 31               | 58                |
| Хлопчики                               | 12                | 19               | 31                |
| Дівчатка                               | 15                | 12               | 27                |
| Гестаційний вік (тижні) <sup>(d)</sup> |                   |                  |                   |
| <35                                    | 8                 | 10               | 18                |
| 35-37                                  | 9                 | 14               | 23                |
| ≥38                                    | 9                 | 6                | 15                |
| Вага при народженні (грами)            |                   |                  |                   |
| <2500                                  | 21                | 25               | 46                |
| ≥2500                                  | 6                 | 6                | 12                |
| Пренатально діагностовано              | 6                 | 6                | 12                |

(a) Включає одну дівчинку з Полісся з NTD (k-1).

(b) Включає 31 випадок, виявлений протягом 2000-2004, і 48 – протягом 2005-2009 років.

(c) Потилично-лобний обвід ≤3 SD для відповідної статі і віку.

(d) Виключено дві особи через недостатність інформації.

(e) Випадки (r-1-5, 8, 15).

(f) Випадки (r-11, 12).

(g) Випадки (s-1, 2, 7, 8, 12, 13).

(h) Випадки (s-3, 4, 6, 9, 10).

Таблиця S-4. Діти, народжені від багатоплідних вагітностей, включаючи тих, що мають вроджені мальформації (2000-2009)<sup>(1)</sup>

| Категорії                                   | Полісся <sup>(a)</sup>       |                  |                  |          | Не-Полісся <sup>(b)</sup>         |                   |                   |                   |                   | Рівненська область      |               |               |          |          |
|---------------------------------------------|------------------------------|------------------|------------------|----------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|---------------|---------------|----------|----------|
| Четверні                                    | -                            |                  |                  |          | Ч-Ч-Ж-Ж                           |                   |                   |                   |                   | Ч-Ч-Ж-Ж                 |               |               |          |          |
| Трійні                                      | Ч-Ч-Ч; Ж-Ж-Ж                 |                  |                  |          | Ч-Ч-Ч; п'ять Ж-Ж-Ж <sup>(c)</sup> |                   |                   |                   |                   | Дві Ч-Ч-Ч; шість Ж-Ж-Ж  |               |               |          |          |
| Зрошені близнюки <sup>(d)</sup>             | Дві Ж-Ж <sup>(e)</sup> ; Н-Н |                  |                  |          | Ч-Ч; три Ж-Ж <sup>(e)</sup> ; Н-Н |                   |                   |                   |                   | Ч-Ч; п'ять Ж-Ж; дві Н-Н |               |               |          |          |
|                                             | Ч-Ч                          | Ж-Ж              | Ч-Ж              | Н-Н      | Ч-Ч                               | Ж-Ж               | Ч-Ж               | Н-Н               | Н-Ч               | Ч-Ч                     | Ж-Ж           | Ч-Ж           | Н-Н      | Н-Ч      |
| Усі пари близнюків<br>(на 10000 живонарод.) | 216<br>(59.7)                | 199<br>(55.0)    | 164<br>(45.3)    | 1<br>(-) | 207<br>(56.7)                     | 220<br>(60.2)     | 183<br>(50.4)     | 2<br>(-)          | 1<br>(-)          | 423<br>(58.2)           | 419<br>(57.6) | 347<br>(47.9) | 3<br>(-) | 1<br>(-) |
| Близнюк з ВА <sup>(f)</sup>                 | 18                           | 9                | 6                | -        | 13                                | 7                 | 6                 | 2                 | 1                 | 31                      | 16            | 12            | 2        | 1        |
| Голопрозенцефалія                           | 1 <sup>(g)</sup>             | -                | -                | -        | -                                 | -                 | -                 | -                 | -                 | 1                       | -             | -             | -        | -        |
| NTD                                         | 1 <sup>(h)</sup>             | 2 <sup>(i)</sup> | -                | -        | 2 <sup>(j)</sup>                  | 1 <sup>(k)</sup>  | 2 <sup>(l)</sup>  | -                 | -                 | 3                       | 3             | 2             | -        | -        |
| Ектопія серця                               | -                            | -                | -                | -        | -                                 | -                 | -                 | 1 <sup>(m)</sup>  | -                 | -                       | -             | -             | 1        | -        |
| Акардія                                     | 3 <sup>(n)</sup>             | 1 <sup>(o)</sup> | -                | -        | 1 <sup>(p)</sup>                  | -                 | -                 | -                 | -                 | 4                       | 1             | -             | -        | -        |
| Вади серця                                  | 8 <sup>(q)</sup>             | 3 <sup>(r)</sup> | 1 <sup>(s)</sup> | -        | 4 <sup>(t)</sup>                  | 3 <sup>(u)</sup>  | 2 <sup>(v)</sup>  | -                 | -                 | 12                      | 6             | 3             | -        | -        |
| Гастрошизис                                 | -                            | -                | 1 <sup>(w)</sup> | -        | -                                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -                       | -             | 1             | -        | -        |
| Інші мальформації                           | 5 <sup>(x)</sup>             | 3 <sup>(y)</sup> | 4 <sup>(z)</sup> | -        | 6 <sup>(aa)</sup>                 | 3 <sup>(bb)</sup> | 2 <sup>(cc)</sup> | 1 <sup>(dd)</sup> | 1 <sup>(ee)</sup> | 11                      | 6             | 6             | 1        | 1        |

(1) Включає особи з голопрозенцефалією або з торако-абдоміно-шизисом.

- (a, b) Виключені суб'єкти, чиї спів-близнюки не були знайдені, завмерли або загинули під час вагітності без відповідної підтверджуючої інформації (21 та 16 випадків в Поліссі і не-Поліссі, відповідно).
- (c) Виключена одна трійня (*trpl-9*): перший близнюк має двобічну катаракту і гідроцефалію; другий близнюк помер у віці 1 день; третій – завмер після 9 тижнів вагітності.
- (d) Усі близнюки зрослись в певній частині передньої черевної стінки.
- (e) Краніо-торако-пагус з торако-люмбарною *spina bifida* і омфалоцеле (*h-1*); торако-омфало-пагус з двокамерним серцем (*z-1*).
- (f) Не включає гіпоспадію I ступеня, клишоногість, вивихи і дисплазії стегна, кривошию. Зверніть увагу, що усі спів-близнюки мальформацій не мають, окрім двох пар, описаних в примітках (t) і (cc).
- (g-dd) Після опису вроджених мальформацій в квадратних дужках поданий номер випадку для детальнішої інформації, наведеної в розділі «Клінічні описи»: (g) лобарна голопрозенцефалія, мікроцефалія, атрезія здухвинної кишки, внутрішня гідроцефалія [особа *tw-1*]; (h) аненцефалія [*a-1*]; (i) краніорахішизис [*e-1*]; люмбо-сакральна *spina bifida* з внутрішньою гідроцефалією [*i-1*]; (j) дві аненцефалії [*b-1, 2*]; (k) люмбо-сакральна *spina bifida* [*j-1*]; (l) хлопчик з аненцефалією [*b-3*]; дівчинка з люмбо-сакральною *spina bifida* і вродженою гідроцефалією [*j-2*]; (m) невизначена стать, пентада Кантрела, омфалоцеле, ектопія серця, деформований хребет, спів-близнюк чоловічої статі тез аномалій [*dd-1*]; (n) акардія, ацефалія [*tw-2*]; акардія, відсутні верхні кінцівки [*tw-4*]; акардія, аморфність [*tw-5*]; (o) акардія, ацефалія [*tw-3*]; (p) акардія [*tw-6*]; (q) дефект міжшлуночкової перетинки [*tw-7, 13, 14*]; тетрада Фалло [*tw-18*]; неуточнена вада серця [*tw-10*]; атрезія легеневої артерії і аневризма міжпередсердної перетинки [*tw-15*]; атрезія стравоходу, полікістоз нирки, тетрада Фалло, лійкоподібна грудна клітка, [*tw-12*]; трикамерне серце [*tw-8*]; (r) дефект міжшлуночкової перетинки [*tw-17*]; неуточнена вада серця [*tw-9, 16*]; (s) хлопчик з дефектом міжшлуночкової перетинки [*tw-11*]; (t) дефект міжшлуночкової перетинки [*tw-21, 25, 26-27 (спів-близнюки)*]; (u) дефект міжшлуночкової перетинки [*tw-22*]; гіпоплазія правого серця, дефект міжпередсердної перетинки [*tw-19*]; стеноз легеневої артерії і відкрите овальне вікно [*tw-24*]; (v) хлопчик, неуточнена вада серця [*tw-20*]; дівчинка, стеноз легеневого клапану [*tw-23*]; (w) дівчинка, гастрошизис, евентрація кишківника [*ee-38*]; (x) гідраненцефалія [*tw-37*]; мікротія, атрезія зовнішнього слухового проходу [*tw-28*]; атрезія здухвинної кишки [*tw-36*]; синдром Дауна [*tw-29*]; гіпоспадія головки статевого члена [*tw-32*]; (y) полікістоз нирки [*tw-31*]; катаракта справа [*tw-38*]; стеноз товстого кишківника [*tw-39*]; (z) хлопчик, амніотичні перетяжки, двобічна клишоногість [*tw-30*]; дівчинка, від екстракорпорального запліднення, відсутні плече-передпліччя-стегно, кистозна гідрома [*tw-34*]; хлопчик, уретерогідронефроз зліва [*tw-35*]; хлопчик, вроджена гідроцефалія [*tw-33*]; (aa) члено-калиткова гіпоспадія [*tw-43*]; гіпоспадія головки статевого члена [*tw-40, 41, 42*]; редуційні вади правої верхньої кінцівки [*tw-44*]; атрезія порожньої кишки [*tw-45*]; (bb) мальформація Денді-Уокера [*tw-46*]; дефект передньої черевної стінки [*tw-50*]; множинний вроджений артрогрипоз [*tw-51*]; (cc) хлопчик, синдром Дауна, вторинний дефект міжпередсердної перетинки, дівчинка спів-близнюк з гідроцефалією [*tw-47, 48*]; (dd) невизначена стать, розщеплення калитки, урогенітальний синус, промежинна гіпоспадія [*tw-49*]; (ee) невизначена стать, сиреномелія, відсутня верхня кінцівка [*sir-2*].

Таблиця S-5. Популяційні частоти нервових та інших мальформацій (не пацієнтів) в Поліському і не-Поліському регіонах України та інших регіонах Європи.

| Категорії <sup>(a)</sup>                   | Народження | NTD                       | MIC  | mOPH | CTW   | BLEXTR | OM                       | GSTR | CL/P  |
|--------------------------------------------|------------|---------------------------|------|------|-------|--------|--------------------------|------|-------|
| Полісся (2000-2009)                        | 72800      | 25.96 (51) <sup>(c)</sup> | 6.35 | 3.57 | 0.55* | 1.24   | 3.43 (32) <sup>(c)</sup> | 2.34 | 10.71 |
| Не-Полісся (2000-2009)                     | 73488      | 16.33 (68)                | 3.40 | 1.22 | 0.55* | 0.68   | 4.22 (52)                | 3.13 | 10.75 |
| Реєстри EUROCAT (2005-2009) <sup>(b)</sup> |            |                           |      |      |       |        |                          |      |       |
| Північна Англія (UK)                       | 164501     | 14.47 (81)                | 1.95 | 0.91 | 0.49  | 1.09   | 2.74 (44)                | 6.02 | 10.88 |
| Уельс (UK)                                 | 172085     | 13.60 (84)                | 5.35 | 1.63 | 0.35  | 0.64   | 4.24 (58)                | 6.22 | 11.56 |
| Париж (Франція)                            | 133880     | 12.77 (87)                | 2.46 | 1.12 | 0.15  | 1.57   | 6.05 (73)                | 1.27 | 8.52  |
| Східний Мідлендс & Південний Йоркшир (UK)  | 358590     | 11.60 (77)                | 0.92 | 0.39 | 0.31  | 0.84   | 3.99 (57)                | 5.21 | 8.84  |
| Уессекс (UK)                               | 143432     | 11.36 (89)                | 1.46 | 0.84 | 0.35  | 0.70   | 3.21 (54)                | 4.81 | 11.5  |
| Долина Темзи (UK)                          | 146831     | 11.03 (85)                | 0.89 | 0.82 | 0.27  | 0.89   | 5.52 (63)                | 3.27 | 8.85  |
| Південно-західна Англія (UK)               | 240454     | 10.94 (82)                | 5.03 | 1.21 | 0.17  | 0.75   | 3.53 (59)                | 4.08 | 8.69  |
| Країна басків (Іспанія)                    | 103040     | 10.77 (86)                | 3.88 | 1.07 | 0.19  | 0.58   | 4.66 (73)                | 1.65 | 5.43  |
| Норвегія                                   | 301408     | 10.02 (73)                | 0.53 | 0.76 | 0.07  | 0.46   | 2.85 (63)                | 3.52 | 12.94 |
| Антверпен (Бельгія)                        | 100199     | 9.78 (53)                 | 2.50 | 1.10 | 0.00  | 0.70   | 1.50 (40)                | 1.10 | 11.18 |
| Провінція Ено (Бельгія)                    | 63349      | 9.47 (83)                 | 1.89 | 0.16 | 0.00  | 0.63   | 2.21 (64)                | 1.89 | 11.84 |
| Північні Нідерланди (NL)                   | 90450      | 8.18 (61)                 | 2.99 | 1.22 | 0.00  | 1.33   | 2.21 (50)                | 1.44 | 13.27 |
| Велькопольска (Польща)                     | 192533     | 8.15 (-)                  | 1.30 | 0.99 | 0.26  | 0.36   | 1.87 (-)                 | 1.61 | 9.45  |
| Регіон Валенції (Іспанія)                  | 165859     | 6.99 (79)                 | 4.52 | 0.90 | 0.24  | 0.54   | 0.78 (-)                 | 1.57 | 5.61  |
| Угорщина                                   | 493001     | 6.02 (64)                 | 1.78 | 1.03 | 0.14  | 0.45   | 1.46 (43)                | 0.89 | 7.40  |
| Дублін (Ірландія)                          | 126232     | 5.94 (-)                  | 3.41 | 1.51 | 0.00  | 0.95   | 2.38 (-)                 | 2.61 | 7.76  |
| Емілія Романья (Італія)                    | 203283     | 5.71 (71)                 | 1.18 | 0.98 | 0.00  | 0.69   | 1.87 (55)                | 0.89 | 7.03  |
| Тоскана (Італія)                           | 152137     | 5.65 (78)                 | 0.66 | 0.72 | 0.07  | 0.46   | 2.37 (81)                | 0.99 | 5.65  |

\* Частота Рівненської області (8 випадків).

(a) Абревіатури: BLEXTR, екстрофія сечового міхура; CL/P, розщілина губи з/без розщілини піднебіння; CTW, зрощені близнюки; EUROCAT, Європейська система спостереження за вродженими аномаліями; GSTR, гастрошизис; MIC, мікроцефалія; mOPH, мікрофтальмія; NTD, вади невральної трубки; OM, омфалоцеле. Народження включають народжених від одноплідних і багатоплідних вавгітностей, живо- і мертвонароджених; не включають переривання вагітності; усі реєстри (включаючи Полісся/не-Полісся) враховують мальформації (не дітей з мальформаціями) – один і той же малюк може бути порахований в кількох категоріях мальформацій.

(b) Подана частота вроджених мальформацій (не пацієнтів) на 10000 народжених, які включають живонароджених, смерті плоду від 20 і більше тижнів гестації і переривання вагітності. Включені частоти реєстрів повних членів ЄВРОКАТ, які знаходяться в Європі, охоплюють щонайменше 30000 народжених протягом 2006-2008 років і мають щонайменше 30 випадків вад невральної трубки. Під ці критерії підпадають 19 реєстрів. Виключені реєстри з Загребу (Хорватія), Оденсе (Данія), Страсбургу (Франція), Майнцу (Німеччина), Корку і Керрі (Ірландія), Південно-східної Ірландії, Мальти, Барселони (Іспанія), Воду (Швейцарія); Південної Португалії. Також виключені реєстри з Саксонії-Анхальт (Німеччина) і Стирії (Австрія), дані яких знаходяться на перегляді. Україна виключена і замість неї подані дані Рівненської області, розділені на Полісся і не-Полісся. Частоти обчислювались за методами ЄВРОКАТ. В цій таблиці частоти підраховувались на основі усіх новонароджених і особи з множинними вродженими

аномаліями можуть бути включені в декілька категорій. В усіх інших таблицях статті, частоти підраховувались на основі живонароджених. Серія таблиць 1-2 і S-1a-1d показує унікальних осіб (у-частоти), а в інших таблицях пацієнти можуть дублюватися (т-частоти). ЄВРОКАТ час від часу оновлює дані. Дані, показані в таблиці, отримані 29 листопада 2013 року.

(с) Відсоток переривань вагітності.

Таблиця S-6. Тератоми – Рівненська, Волинська (2000-2009) і Хмельницька (Kh) області (2002-2009)<sup>(a)</sup>

| Категорії                        | Рівненська       |                  |                   | Волинська |                  |                   | Kh               | Разом             | Стать  |        |    |
|----------------------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|--------|--------|----|
|                                  | П                | нП               | Разом             | П         | нП               | Разом             |                  |                   | Ч      | Ж      | Н  |
| Живонароджені                    | 72379            | 73058            | 145437            | 62882     | 65928            | 128810            | 104313           | 378560            | 195593 | 182925 | 42 |
| Усі зрощені близнюки             | 3                | 6                | 9 <sup>(b)</sup>  | 2         |                  | 2 <sup>(c)</sup>  | 3 <sup>(d)</sup> | 14 <sup>(e)</sup> | 4      | 6      | 4  |
| Усі тератоми                     | 7                | 4                | 11 <sup>(f)</sup> | 3         | 8                | 11 <sup>(g)</sup> | 7 <sup>(h)</sup> | 29 <sup>(i)</sup> | 7      | 19     | 3  |
| Крижово-куприкові <sup>(o)</sup> | 6                | 3                | 9 <sup>(j)</sup>  | 3         | 7                | 10 <sup>(k)</sup> | 6 <sup>(l)</sup> | 25 <sup>(m)</sup> | 7      | 15     | 3  |
| Тератобластома                   |                  |                  |                   |           | 1 <sup>(n)</sup> | 1                 |                  | 1                 | 1      |        |    |
| Хлопчики (Ч)                     | 1                |                  | 1                 | 1         | 3                | 4                 | 2                | 7                 | 7      |        |    |
| Дівчатка (Ж)                     | 2                | 3                | 5                 | 2         | 4                | 6                 | 4                | 15                |        | 15     |    |
| Невідома стать (Н)               | 3                |                  | 3                 |           |                  |                   |                  | 3                 |        |        | 3  |
| Живонароджені                    | 3                | 3                | 6                 | 3         | 4                | 7                 | 3                | 16                | 4      | 12     |    |
| Мертвонароджені                  |                  |                  |                   |           | 1                | 1                 |                  | 1                 | 1      |        |    |
| ТоР <sup>(p)</sup>               | 3                |                  | 3                 |           | 2                | 2                 | 3                | 8                 | 2      | 3      | 3  |
| Не-крижово-куприкові             | 1                | 1 <sup>(q)</sup> | 2                 |           | 1 <sup>(r)</sup> | 1                 | 1 <sup>(s)</sup> | 4                 |        | 4      |    |
| Тератобластома                   | 1 <sup>(t)</sup> |                  | 1                 |           |                  |                   |                  | 1                 |        | 1      |    |

(a) П і нП означають Полісся і не-Полісся; частоти зрощених близнюків включають дані 2010 року; клінічні описи усіх пацієнтів подані нижче; (b-t) відповідні частоти є: (b) 0.55, (c) 0.14, (d) 0.25, (e) 0.33, (f) 0.76, (g) 0.85, (h) 0.67, (i) 0.77, (j) 0.62, (k) 0.78, (l) 0.58, (m) 0.66; (n) див. (vter-11) нижче; (o) усі випадки не були асоційовані з іншими мальформаціями окрім (нео-1) і (ктер-7); (p) переривання вагітності; (q-s) не-крижово-куприкові тератоми: (q) шиї (ter-9); (r) верхньої щелепи (vter-10); (s) тимусу (ктер-4); (t) шийно-фарингеальна тератобластома (нео-1).

Клінічна описи кожного випадку тератоми подані на сторінках 33, 46.

Таблиця S-7. Несиндромні вади невральної трубки, асоційовані з омфалоцеле (ОМ), аномаліями черевної стінки та іншими аномаліями в Рівненській, Хмельницькій і Волинській областях (2000-2009)<sup>(a)</sup>

| Категорія                   | Усі                | ОМ                | Коментар <sup>(a)</sup>                                                                   | Ч-Ж |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Цефалад                     | 325                | 17                |                                                                                           | 2-9 |
| Аненцефалія                 | 223                | 4                 | Близнюк, акардія (ок-1)                                                                   |     |
| Ініенцефалія                | 17                 | 5                 | CL/P, тощо (ов-7)                                                                         |     |
| Краніо-рахи-шизис           | 85                 | 8                 | Двокамерне серце (f-4)                                                                    |     |
| Spina Bifida <sup>(b)</sup> | 380 <sup>(b)</sup> | 10 <sup>(b)</sup> |                                                                                           | 3-2 |
| Висока                      | 62                 | 2                 | Екстрофія сечового міхура (h-3)<br>Зрощені близнюки (h-1)                                 |     |
| Низька                      | 260                | 6                 | Гіпоплазія лівого серця (m-5)<br>Невизначені геніталії (ок-7)<br>Ниркова гіпоплазія (m-2) |     |



|  |  |  |                                |  |
|--|--|--|--------------------------------|--|
|  |  |  | Однобічна агенезія нирки (m-6) |  |
|--|--|--|--------------------------------|--|

(а) Примітка: В дужках поданий номер випадку, за яким можна побачити детальніший клінічний опис; Ч-Ж означає пропорції чоловічої-жіночої статі; в Хмельницькій області дані збирались протягом 2002-2009 років; “висока” spina bifida включає аномалії, розташовані вище першого поперекового хребця, а “низька” – розташовані на рівні або нижче першого поперекового хребця; з таблиці виключені два випадки енцефалоцеле (ov-2, 5). (b) 380 випадків spina bifida включають 58 таких, де відсутній опис місця і величини аномалії. Серед цих 58 випадків, 2 мали асоційоване омфалоцеле.

Таблиця S-8. Гастрошизис і вік матері на час пологів: Рівненська, Волинська (2000-2009) і Хмельницька (2002-2009) області

| Категорія             | Рівненська |       | Волинська |       | Хмельницька |       | Разом  |       |
|-----------------------|------------|-------|-----------|-------|-------------|-------|--------|-------|
|                       | N          | %     | N         | %     | N           | %     | N      | %     |
| Живонароджені         | 145437     |       | 128810    |       | 104313      |       | 378560 |       |
| Гастрошизис           | 40         |       | 40        |       | 49          |       | 129    |       |
| Вік матері <20 років  |            |       |           |       |             |       |        |       |
| Усі                   | 13747      | 9.45  | 13105     | 10.17 | 11889       | 11.40 | 38741  | 10.23 |
| Гастрошизис           | 16         | 40.00 | 9         | 22.50 | 14          | 28.57 | 39     | 30.23 |
| Вік матері 20-24 роки |            |       |           |       |             |       |        |       |
| Усі                   | 56066      | 38.55 | 51490     | 39.97 | 40969       | 39.28 | 148525 | 39.23 |
| Гастрошизис           | 19         | 47.50 | 23        | 57.50 | 23          | 46.94 | 65     | 50.39 |

Таблиця S-9. Енцефалоцеле і пропорції чоловічої-жіночої (Ч-Ж) статі

| Категорія        | Рівненська        |      |                        | Волинська+Хмельницька |       |                        | Разом   |       |                        |
|------------------|-------------------|------|------------------------|-----------------------|-------|------------------------|---------|-------|------------------------|
|                  | N (%)             | Ч-Ж  | Частота <sup>(a)</sup> | N (%)                 | Ч-Ж   | Частота <sup>(a)</sup> | N (%)   | Ч-Ж   | Частота <sup>(a)</sup> |
| Усі енцефалоцеле | 31 <sup>(b)</sup> | 9-12 | 2.13                   | 36 <sup>(c)</sup>     | 12-12 | 1.54                   | 67      | 21-24 | 1.77                   |
| Несиндромні      | 28 (90)           | 7-12 | 1.93                   | 35 (97)               | 11-12 | 1.50                   | 63 (94) | 18-24 | 1.66                   |
| Потиличні        | 20 (71)           | 5- 9 | 1.38                   | 21 (60)               | 5- 9  | 0.90                   | 41 (65) | 10-18 | 1.08                   |

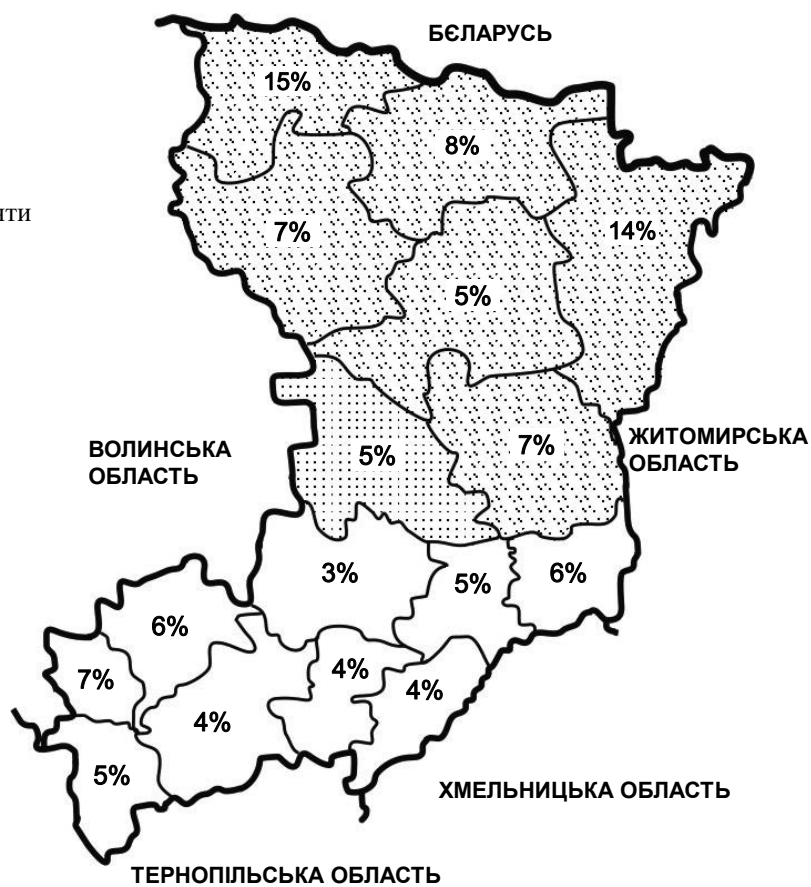
(а) Живонароджені: 145437 і 233123 в Рівненській і Волинській+Хмельницькій областях, відповідно. (b) Включає комплекс Кліппеля-Фейля (n-3) і двох сиблінгів з комплексом Меккеля-Грубера (n-1, 2). (c) Включає підозру на комплекс Меккеля-Грубера (ov-2).

## МАЛЮНОК S-1

Частота ізономії в районах серед новонароджених (сукупна частота п'яти найбільш розповсюджених прізвищ)

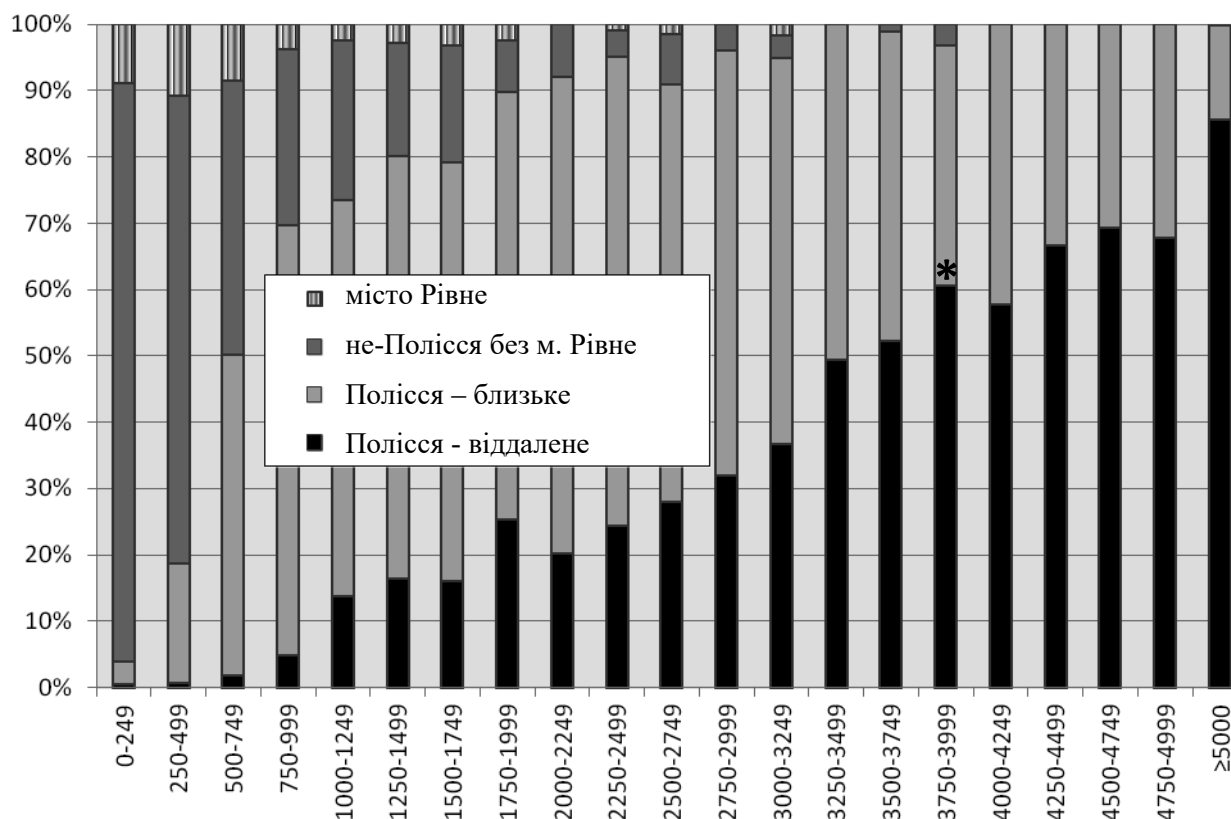
Регіони

-  Поліські ґрунти
-  Визначені постраждалими від Чорнобильської катастрофи
-  Не-Полісся



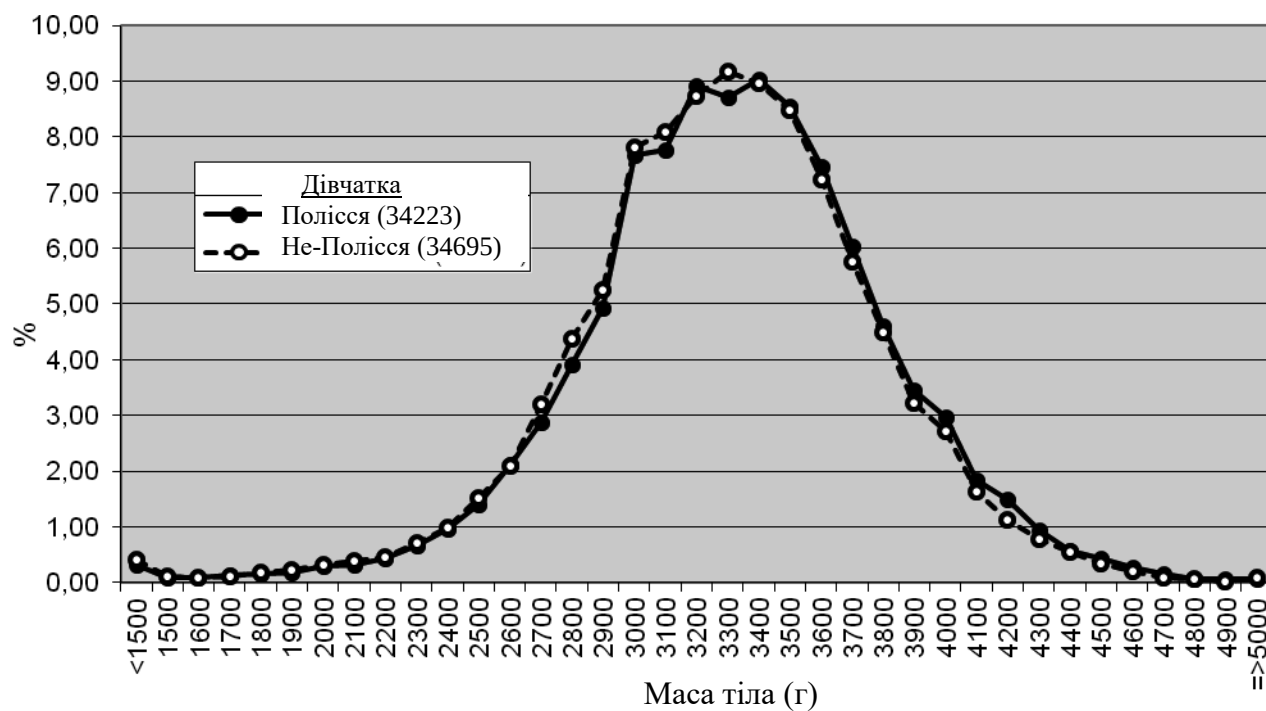
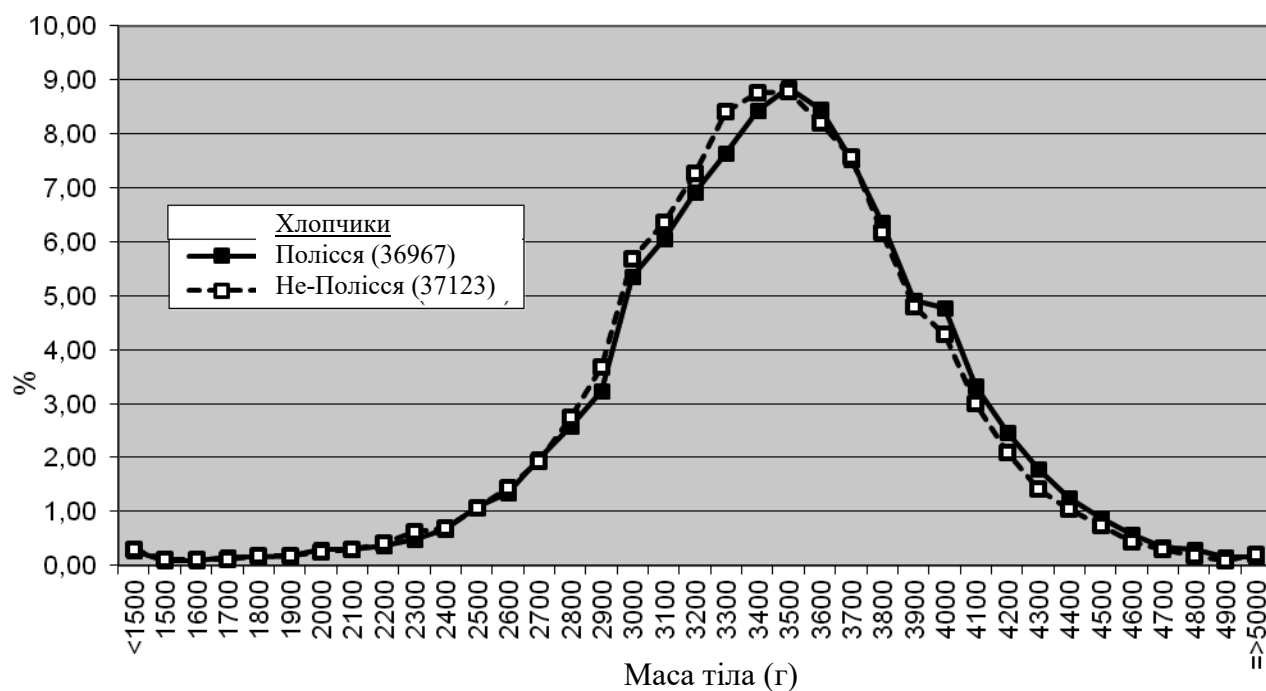
Малюнок S-1.

## МАЛЮНОК S-2



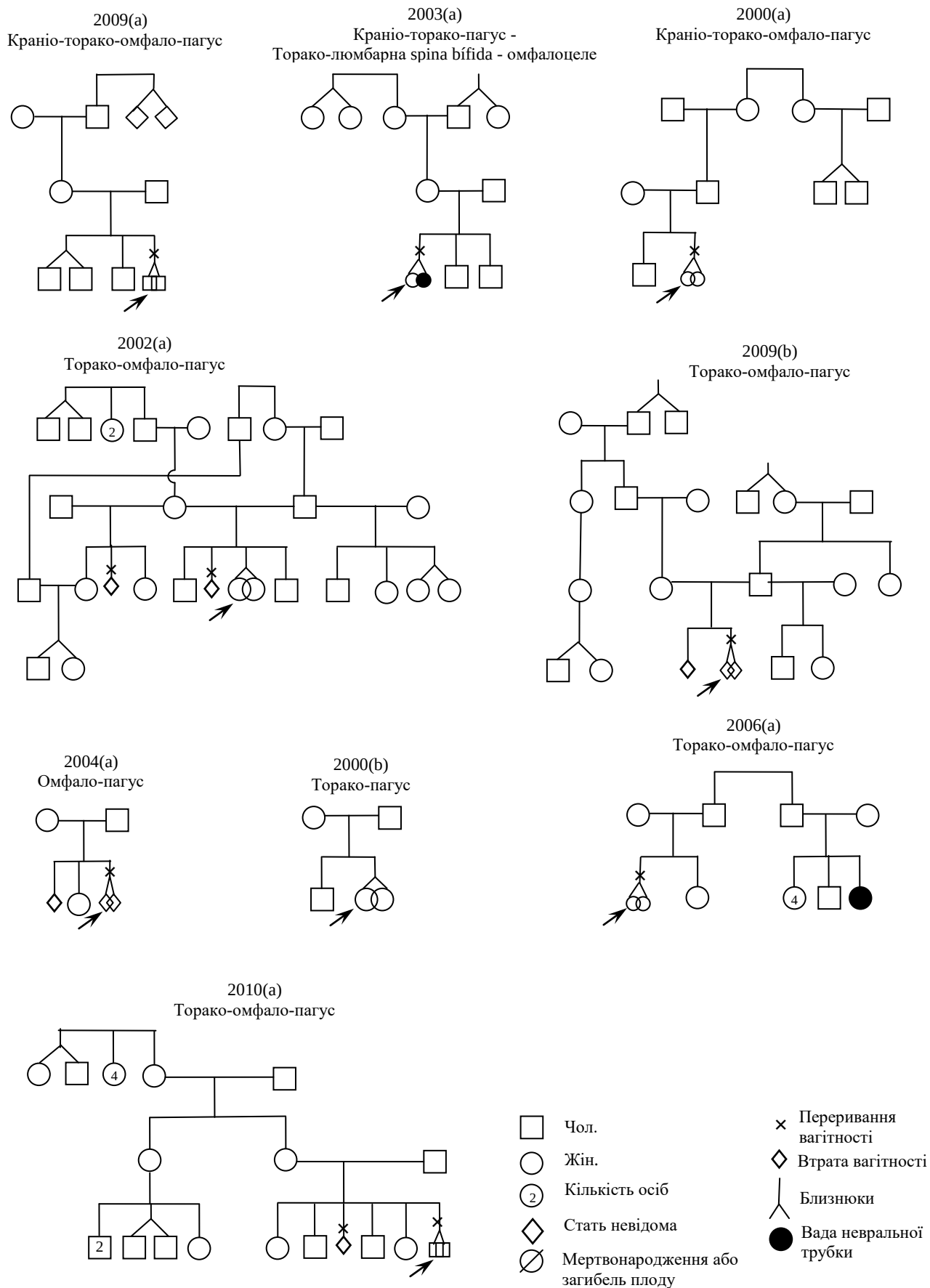
Малюнок S-2. Інкорпорована іонізуюча радіація (Бк <sup>137</sup>Cs) в тілі 6026 вагітних жінок, які живуть в Рівненській області (2008-2011). Знак (\*) показує граничну безпечну дозу для дітей до 15 років (3700 Бк). (Постанова №106 Кабінету міністрів Української радянської соціалістичної республіки від 23 липня 1991 року. – Див. список літератури).

## МАЛЮНОК S-3



Малюнок S-3. Маса тіла при народженні живонароджених дітей усіх гестаційних термінів (2000-2009) в Поліському і не-Поліському регіонах Рівненської області України

## МАЛЮНОК S-4



Малюнок S-4. Випадки близнюків серед родичів зрощених близнюків (2000-2010).

## КОРОТКІ КЛІНІЧНІ ОПИСИ ОСІБ, ВКЛЮЧЕНИХ В ТАБЛИЦІ ТЕКСТУ СТАТТІ І ДОДАТКУ

Скорочення: див. нижче.

Вроджені мальформації – популяційні спостереження.

Вади невральної трубки, стор. 19.

Мікроцефалія, стор. 24.

Мікрофтальмія, стор. 28.

Передня стінка тіла, стор. 29.

Омфалоцеле, стор. 29.

Гастрошизис, стор. 31.

Зрошені близнюки, стор. 43.

Тератоми, стор. 33.

Сигнальні аномалії, стор. 34.

Синдром Дауна, стор. 34.

Розщілина губи з/без розщілини піднебіння, стор. 34.

Додатковий огляд аномалій передньої стінки тіла, стор. 36.

Ектопія серця, стор. 36.

Аномалії торако-абдомінальної стінки, стор. 36.

Екстрофія клоаки, стор. 36.

Аноректальні - сиреномелія, стор. 37.

Додаткові спостереження, стор. 39.

Фетальний алкогольний спектр порушень, стор. 39.

Голопрозенцефалія, стор. 39.

Трисомія 13 або синдром Патау, стор. 42.

Неоплазія, стор. 42.

Народжені від багатоплідних вагітностей, стор. 42.

Спостереження в Рівненській, Волинській і Хмельницькій областях, стор. 46.

Тератоми, стор. 46.

Асоціація NTD-омфалоцеле, стор. 47.

### Скорочення:

**abd**(omen, ominal); **abs**(ent); **agen**(esis); **amb**(iguous genitalia); **AN**(encephaly); **anom**(alies); **ant**(erior, eriorly); **apl**(asia); **ASD**, atrial septal defect; **atr**(esia); **A-V**, atrio-ventricular; **b**(irth); **bilat**(eral); **BLEXTR**, urinary bladder exstrophy; **Bwt**, birth weight; **call**(osum); **calv**(arium); **cav-sept-pel**, cavum septum pellucidum; **cerebel**(lum, lar); **cerebr**(al, um); **CHD**, cardiac malformations; **CL**, cleft lip; **clindx**, clinical diagnosis, implies no karyotype; **CL/P**, cleft lip and palate; **CM**, congenital malformation(s); **CMV**, cytomegalovirus; **conc**(ordant); **cong**(enital); **corp**(us); **CP**, cleft palate; **CRA**(niorachischisis); **CT**, computerized tomography; **CTW**, conjoined twins; **d**(ays); **def**, defect, deformed, deformation, deficiency; **diaphr**(agm); **disc**(ordant), discordant twin; **disloc**(ation); **dupl**(ication); **dysm**(orphic); **dyspl**(astic); **ECTC**, ectopia cordis; **ENC**(ephalocele); **esoph**(agus); **eventr**(ation, ated); **excl**(udes); **exophth**(almos); **ext**(ernal); **f**(emale); **fam**(ilial, family history); **FASD**, Fetal alcohol spectrum disorder; **gest**(ation, al); **GSTR**, gastroschisis; **H-SB**, cervical–thoracic spina bifida; **hemisp**(here, heric); **HOLOP**(rosencephaly); **hydroceph**(alus); **hyper**(telorism, trophy); **hypopl**(asia); **hyposp**(adias); **incl**(udes, usion); **INIEN**(cephaly); **int**(ernal); **intest**(ine, inal); **IVF**, in-vitro fertilization; **IUGR**, intrauterine growth retardation; **lat**(eral, erally); **L**(eft); **LB**, liveborn; **L-SB**, lumbar–sacral spina bifida; **m**(ale); **mal**(ormation); **mat**(ernal); **MIC**(rocephaly); **mo**(nth); **mOPH**, microphthalmia or anophthalmia; **MR**, mental retardation; **mult**(iple); **multicys**(tic); **N**, count of individuals; **NTD**, neural tube defects; **occip**(ital); **OFC**, occipito-frontal circumference; **oligohydr**(amnios); **OM**(phalocele); **OS**, ostium secundum; **pat**(ernal); **pct**, percentile; **PDA**, patent ductus arteriosus; **PFO**, patent foramen ovale; **PKU**, phenylketonuria; **PNGR**, postnatal growth retardation; **polycys**(tic); **polyd**(actyly);



**polyhydr**(amnios); **post**(erior); **postax**(ial); **preax**(ial); **prenat**(al); **propt**(osis); **pulm**(onary); **R**(ight); **reduct**(ion); **retard**(ation); **S**(tillbirth); **SA**, spontaneous abortion; **SB**, spina bifida; **sept**(um); **short**(ening); **si**(enomelia); **sten**(osis); **synd**(rome); **T-E**, tracheo-esophageal fistula; **TER**(atoma); **THAB**, thoraco-abdomino-schisis; **ToP**, termination of pregnancy; **TW**(ins); **u**(nknown gender, age); **umb**(ilical); **unilat**(eral); **ventr**(icle); **VSD**, ventricular septal defect; **w**(ith); **wks**, week(s), **yr**, year(s).

### Примітки:

Кожен **пацієнт** описаний лише один раз, серед них є народжені як від одноплідної, так і багатоплідної вагітності.

*Особи з не-Полісся показані курсивом.*

**Народжені від багатоплідної вагітності** також показані окремо.

**Послідовність частин клінічного опису включає:** номер випадку; рік; стать; переривання вагітності (ToP), мертвонародження (S) чи живонародження (LB); тижні гестації; народжені від одноплідної вагітності спеціально не вказуються – вказуються народжені від багатоплідної вагітності, включаючи наявність однакових ознак у спів-близнюків; основна клінічна категорія **ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ**, пренатальні і/або постнатальні спостереження; відомості про родичів, включаючи факти народження близнюків. Щодо пренатального діагнозу, позначеного як **pregnat** в певному тижні вагітності, виявлені аномалії, які пізніше були підтверджені, подані як **запідозрені** – інші аномалії описані.

**Явно помітні вроджені мальформації** показані жирним шрифтом.

**“Ізольований”** означає відсутність асоційованих вроджених мальформацій.

Особи з **голопрозенцефалією** виключені з усіх основних категорій вроджених мальформацій за виключенням тератом. Особи з голопрозенцефалією можуть бути включені в не-основні вроджені мальформації.

Вроджені мальформації подані в наступній послідовності:

Вади невральної трубки (нижче), мікроцефалія (стор. 24), мікрофтальмія (стор. 28), аномалії передньої стінки тіла (стор. 29, 36), омфалоцеле (стор. 29), гастрошизис (стор. 31), екстрофія сечового міхура (стор. 33), тератоми (стор. 33), сигнальні аномалії (стор. 34), синдром Дауна (стор. 34), розщілина губи/піднебіння (стор. 34), аноректальні і аномалії клоаки (стор. 36), сиреномелія (стор. 39), фетальний алкогольний спектр порушень (стор. 39), голопрозенцефалія (стор. 39), трисомія 13 або синдром Патау (стор. 42), неоплазія (стор. 42), багатоплідні вагітності (стор. 42).

## ВАДИ НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ (NTD)

**Вади невральної трубки (NTD) в Поліссі (POL) і не-Поліссі (NPOL) – Пренатально діагностовано (PD) і переривання вагітності (ToP)**

| Регіон      | Роки      | Всього NTD | PD  | ToP після PD | Без PD |
|-------------|-----------|------------|-----|--------------|--------|
| POL         | 2000-2004 | 98         | 68  | 46           | 30     |
|             | 2005-2009 | 91         | 80  | 50           | 11     |
| Всього POL  |           | 189        | 148 | 96           | 41     |
| NPOL        | 2000-2004 | 61         | 50  | 36           | 11     |
|             | 2005-2009 | 59         | 57  | 44           | 2      |
| Всього NPOL |           | 120        | 107 | 80           | 13     |

|       |     |     |     |    |
|-------|-----|-----|-----|----|
| Разом | 309 | 255 | 176 | 54 |
|-------|-----|-----|-----|----|

## Цефалічні

### Аненцефалія (АН) (66 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|           |                                  |          |            |
|-----------|----------------------------------|----------|------------|
| < 15, 13  | Мертвонароджені (S), 12          | Полісся  | не-Полісся |
| 15-20, 36 | Спонтанні аборти (SA), 6         | Чоловіча | 12 8       |
| 21-24, 7  | Переривання вагітності (ToP), 48 | Жіноча   | 16 9       |
| 25-34, 6  |                                  | Невідома | 9 12       |
| 35-40, 1  |                                  |          |            |
| Народж, 3 |                                  |          |            |

### Ізольовані – Одноплідні вагітності (58 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|           |                                  |             |            |
|-----------|----------------------------------|-------------|------------|
| < 15, 11  | Мертвонароджені (S), 7           | Полісся     | не-Полісся |
| 15-20, 33 | Спонтанні аборти (SA), 6         | Чоловіча 11 | 5          |
| 21-24, 6  | Переривання вагітності (ToP), 45 | Жіноча 15   | 8          |
| 25-34, 5  |                                  | Невідома 7  | 12         |
| 35-40, 1  |                                  |             |            |
| Народж, 2 |                                  |             |            |

### Ізольовані – Багатоплідні вагітності

- a-1 2002; m; S; 39 wks; Bwt 890 g; TW; AN, disc m-m.  
b-1 2001; m; S; 38 wks; Bwt 3000 g; TW; AN, disc m-m, monochorial; prenat 27 wks.  
b-2 2005; m; S; 38 wks; Bwt 2500 g; TW; AN, disc m-m; prenat 16 wks.  
b-3 2008; m; S; 35 wks; Bwt 1655 g; TW; AN, disc m-f, di-amniotic; prenat 12 wks.

### Не ізольовані – Несиндромні – Інші не-NTD аномалії серед одноплідних вагітностей

- c-1 2000; f; S; 33 wks; Bwt 1000 g; AN; **mOPH**; anotia; prenat 19 wks.  
c-2 2002; u; ToP; 21 wks; Bwt 320 g; AN; **CL**; prenat 19 wks. mat fam 3 TW pairs.  
c-3 2006; u; ToP; 12 wks; AN; **OM**; prenat 12 wks. mat goiter.  
d-1 2004; f; ToP; 22 wks; AN; **esoph atr**; prenat 21 wks, polyhydr.

### Аненцефалія-рахишизис (краніорахишизис) (CRA), включає ініенцефалію (INIEN) (50 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|        |    |                               |    |          |            |
|--------|----|-------------------------------|----|----------|------------|
| < 15,  | 12 | Мертвонароджені (S),          | 7  | Полісся  | не-Полісся |
| 15-20, | 18 | Спонтанні аборти (SA),        | 4  | Чоловіча | 9 3        |
| 21-24, | 13 | Переривання вагітності (ToP), | 39 | Жіноча   | 19 6       |
| 25-34, | 6  |                               |    | Невідома | 6 7        |
| 35-40, | 1  |                               |    |          |            |

### Ізольовані – Одноплідні вагітності (34 особи)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|        |    |                               |    |          |            |
|--------|----|-------------------------------|----|----------|------------|
| < 15,  | 6  | Мертвонароджені (S),          | 4  | Полісся  | не-Полісся |
| 15-20, | 14 | Спонтанні аборти (SA),        | 2  | Чоловіча | 7 3        |
| 21-24, | 9  | Переривання вагітності (ToP), | 28 | Жіноча   | 12 4       |
| 25-34, | 4  |                               |    | Невідома | 3 5        |
| 35-40, | 1  |                               |    |          |            |

### Ізольовані – Багатоплідні вагітності

- e-1 2005; f; S; 38 wks; Bwt 1720 g; **TW**; CRA, disc f-f.

### Не ізольовані – Несиндромні – Одноплідні вагітності (15 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,  | 6 | Мертвонароджені (S),          | 2  | Чоловіча | 2 | 0 |
|--------|---|-------------------------------|----|----------|---|---|
| < 15,  | 6 | Спонтанні аборти (SA),        | 2  | Жіноча   | 6 | 2 |
| 15-20, | 4 | Переривання вагітності (ToP), | 11 | Невідома | 3 | 2 |
| 21-24, | 3 |                               |    |          |   |   |
| 25-34, | 2 |                               |    |          |   |   |

- f-1 2000; amb; ToP; 20 wks; Bwt 230 g; CRA; bilat **reduct forearms-legs**; CHD; R multicys renal; prenat 14 wks, IUGR, exencephaly, cervical meningocele, VSD, R multicys kidney, bilat reduct forearm-tibia, 4 fingers, oligodactyly toes.
- f-2 2001; f; ToP; 21 wks; Bwt 450 g; INIEN; thoraco-lumbar SB; **OM**; polyhydr; prenat 24 wks.
- f-3 2004; f; ToP; 27 wks; Bwt 900 g; CRA; **CL/P**; **diaphr hernia**; **esoph atr**; prenat 26 wks, polyhydr, calv not seen, exophth, rachischisis, bilat CL, cardiac disloc to R, intest loops in L thorax, diaphr hernia.
- f-4 2004; f; SA; 27 wks; Bwt 710 g; CRA; **OM**; CHD (**bilocular heart**); prenat 16 wks, polyhydr; one pair TW in mat and pat fam, both f-m.
- f-5 2005; u; ToP; 11 wks; INIEN; **OM**; prenat 10 wks, anom occipital bone w brain protrusion.
- f-6 2005; f; ToP; 20 wks; Bwt 420 g; CRA, ocular propt; **OM**; mat bronchospasms; prenat 17 wks.
- f-7 2007; m; S; 32 wks; Bwt 1500 g; CRA; **OM**; prenat 12 wks, AN, rachis-schisis, extra abd liver.
- f-8 2008; u; ToP; 13 wks; CRA; **OM**; prenat 12 wks, AN, rachis-schisis, abd organs herniation; fam mat m-m TW.
- f-9 2008; f; S; 26 wks; Bwt 280 g; CRA; **diaphr hernia**; R pulm hypopl; exophth; prenat 25 wks, polyhydr, AN, exophth, rachischisis, diaphr hernia, cardiac disloc to R, eventr abd organs.
- f-10 2008; m; ToP; 20 wks; CRA; **diaphr hernia**; prenat 19 wks, AN-rachis-schisis, exophth, dextrocardia; fam sib (1997) had AN and SB.
- f-11 2008; f; ToP; 21 wks; CRA; **esoph atr**; prenat 21 wks, polyhydr, AN-rachis-schisis.
- g-1 2002; f; SA; 22 wks; Bwt 850 g; CRA; R **multicys renal**; prenat 20 wks.
- g-2 2002; u; ToP; 13 wks; CRA; **THAB**; S-like def spine; prenat 13 wks.
- g-3 2004; f; ToP; 25 wks; CRA; **esoph atr**; prenat 24 wks, polyhydr, one umb artery.
- g-4 2008; u; ToP; 12 wks; INIEN; **OM**; prenat 11 wks, cephalic retroflexion, cerebr anom, nuchal thickness and short spine; fam, sib (2006) cong deaf and CHD, mat fam anus atr.

### Spina Bifida (SB) - цервікально-торакальна (21 особа)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,   | 1  | Живонароджені (LB),           | 9 | Чоловіча | 10 | 3 |
|---------|----|-------------------------------|---|----------|----|---|
| 15-20,  | 10 | Мертвонароджені (S),          | 1 | Жіноча   | 5  | 1 |
| 21-24,  | 4  | Спонтанні аборти (SA),        | 2 | Невідома | 2  | 0 |
| 35-40,  | 2  | Переривання вагітності (ToP), | 9 |          |    |   |
| Народж, | 4  |                               |   |          |    |   |

### Ізольовані – Одноплідні вагітності (18 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,   | 1 | Живонароджені (LB),           | 8 | Чоловіча | 8 | 3 |
|---------|---|-------------------------------|---|----------|---|---|
| 15-20,  | 8 | Мертвонароджені (S),          | 1 | Жіноча   | 4 | 1 |
| 21-24,  | 4 | Спонтанні аборти (SA),        | 1 | Невідома | 2 | 0 |
| 35-40,  | 2 | Переривання вагітності (ToP), | 8 |          |   |   |
| Народж, | 3 |                               |   |          |   |   |

### Не ізольовані – Несиндромні – Багатоплідні вагітності

- h-1 2003; f-f; SA; 23 wks; Bwt 520 g; CTW, **cranio-thoraco-pagus**; SB, thoraco-lumbar; **OM**; prenat 15 wks; fam mat one f-f TW and one m-f TW.

### Не ізольовані – Несиндромні – Одноплідні вагітності

- h-2 2003; m; ToP; 21 wks; Bwt 220 g; SB, cervico-thoracic; cong hydroceph; **reduct lower limbs**; prenat 20 wks.
- h-3 2003; m; LB; 40 wks; Bwt 2800 g; SB, thoraco-lumbar; **OM; BLEXTR**; bifid scrotum; anus atr; OEIS complex.

### **Spina Bifida (SB) - люмбо-сакральна (126 осіб)**

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,   | 4  | Живонароджені (LB),           | 55 | Полісся  | не-Полісся |
|---------|----|-------------------------------|----|----------|------------|
| 15-20,  | 37 | Мертвонароджені (S),          | 9  | Чоловіча | 34         |
| 21-24,  | 18 | Спонтанні аборти (SA),        | 5  | Жіноча   | 31         |
| 25-34,  | 29 | Переривання вагітності (ToP), | 57 | Невідома | 9          |
| 35-40,  | 3  |                               |    |          | 7          |
| Народж, | 35 |                               |    |          |            |

### Ізольовані – Одноплідні вагітності (109 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,   | 2  | Живонароджені (LB),           | 46 | Полісся  | не-Полісся |
|---------|----|-------------------------------|----|----------|------------|
| 15-20,  | 32 | Мертвонароджені (S),          | 8  | Чоловіча | 31         |
| 21-24,  | 17 | Спонтанні аборти (SA),        | 5  | Жіноча   | 28         |
| 25-34,  | 27 | Переривання вагітності (ToP), | 50 | Невідома | 6          |
| 35-40,  | 2  |                               |    |          | 6          |
| Народж, | 29 |                               |    |          |            |

### Ізольовані – Багатоплідні вагітності

- i-1 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 2730 g; TW, monochorionic, diamniotic; SB, lumbo-sacral, disc f-f; int hydroceph; prenat 18 wks, int hydroceph, malf post cranial fossa (Arnold-Chiari), sacral SB; fam mat one m-f TW; fam pat two cases of mental retard.
- j-1 2003; f; LB; 34 wks; Bwt 1000 g; TW; SB, lumbo-sacral, disc f-f.
- j-2 2004; f; LB; 36 wks; Bwt 2100 g; TW; SB, lumbo-sacral, disc m-f; cong hydroceph; prenat 18 wks.

### Не ізольовані – Синдроми – Одноплідні вагітності

- k-1 2004; f; LB; 35 wks; Bwt 2350 g; SB lumbo-sacral; **FASD**; cong hydroceph; Bwt 2350 g; at b OFC 31 cm; two sibs with FASD (2007, 2010).

### Не ізольовані – Несиндромні – Одноплідні вагітності (13 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,   | 2 | Живонароджені (LB),           | 5 | Полісся  | не-Полісся |
|---------|---|-------------------------------|---|----------|------------|
| 15-20,  | 3 | Мертвонароджені (S),          | 1 | Чоловіча | 3          |
| 21-24,  | 1 | Переривання вагітності (ToP), | 7 | Жіноча   | 1          |
| 25-34,  | 2 |                               |   | Невідома | 3          |
| 35-40,  | 1 |                               |   |          | 1          |
| Народж, | 4 |                               |   |          |            |

- l-1 2000; u; ToP; 20 wks; SB, lumbo-sacral; L kidney hypopl; cardiomegaly, R **kidney agen**; prenat 19 wks, IUGR, oligohydr, lumbo-sacral SB, L kidney not seen.
- l-2 2002; m; ToP; 28 wks; Bwt 940 g; SB, lumbo-sacral; **CL/P**; prenat 27 wks, OFC 222 mm (3%).
- l-3 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 2200 g; SB, lumbo-sacral; bilat **CL/P**; **reduct legs**; Bwt 2200 g; at b OFC 32cm; no other signs of fetal alcohol effects; mat alcohol use.
- l-4 2007; m; LB; 40 wks; Bwt 3750 g; SB, lumbar; hydroceph; L hand **preax polyd**.

- l-5 2008; u; ToP; 13 wks; SB, lumbo-sacral; **OM**; IVF; prenat 12 wks, SB, lumbo-sacral, malf abd wall.
- l-6 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 2800 g; SB lumbar; hydroceph; **caudal regression** sequence; PFO; prenat 36 wks, cerebr and cerebel malf (Arnold-Chiari), SB lumbosacral.
- l-7 2009; u; ToP; 21 wks; SB, lumbo-sacral; ventral body wall and **stalk anom**; **red lower limbs**; prenat 20 wks, hypoactive fetus w back tightly **adjoined to placenta**, umb cord not seen, anom body stalk, thick placenta, cardiomegaly, lumbo-sacral SB, abd wall defect and eventr liver, intest, kidneys and stomach, bilat femurs 42 mm, lower legs and feet not seen, echo-free cystic mass in distant lower limb area.
- m-1 2000; f; ToP; 22 wks; Bwt 340 g; SB, lumbo-sacral; chest deformity; L **femur reduct**; prenat 16 wks, SB lumbo-sacral - cleft vertebrae with hernia, chest malf, L femur not seen.
- m-2 2000; u, ToP; 26 wks; SB, lumbar; cong hydroceph; **OM**; **renal hypopl**; prenat 26 wks oligohydr, hydroceph, SB.
- m-3 2001; m; LB; 39 wks; Bwt 2600 g; SB, lumbo-sacral; VSD; L **tibia reduct**; fam, sib (1997) with cong scoliosis and R leg reduct.
- m-4 2004; m; S; 41 wks; Bwt 4500 g; SB, lumbar; Arnold-Chiari; **diaphr hernia**; **anus atr**; gest fetoplacental def.
- m-5 2006; m; ToP; 21 wks; Bwt 220 g; SB, sacral; **OM**; hypopl L heart; prenat 21 abd hernial sack, L heart hypopl, abd protrusion organs per umb ring.
- m-6 2009; m; LB; 30 wks; Bwt 1420 g; SB, lumbar; **OM**; unilat **renal agen**; thoracic kyphosis; died at 1 day; prenat 11 wks, nuchal thickness, abd wall malf; prenat 23 wks, oligohydr, one umb artery, lumbar SB, OM; fam sib TW (2007).

#### **Spina Bifida (SB) – Локалізація невідома (15 осіб)**

##### Ізольовані – Одноплідні вагітності (15 осіб)

паа-1-11 (2 хлопчиків, 8 дівчат, 1 невідомої статі).

паб-12-15 (хлопчиків немає, 1 дівчинка, 3 невідомої статі).

#### **Енцефалоцеле (ENC) (31 особа)**

Пропорція чоловічої-жіночої статі (Ч-Ж):

|                          | Усього | Полісся | не-Полісся | Разом |
|--------------------------|--------|---------|------------|-------|
| Усі енцефалоцеле         | 31     | 4-9     | 5-3        | 9-12  |
| Несиндромні потиличні    | 20     | 1-7     | 4-2        | 5- 9  |
| Несиндромні не-потиличні | 8      | 1-2     | 1-1        | 2- 3  |

(Також див. Таблицю S-9 (на стор. 13) про дані з трьох областей).

Коли діагностовано і статус при народженні:

|         |    |                        |        |    |
|---------|----|------------------------|--------|----|
| < 15,   | 5  | Живонароджені          | (LB),  | 8  |
| 15-20,  | 16 | Мертвонароджені        | (S),   | 3  |
| 21-24,  | 1  | Переривання вагітності | (ToP), | 20 |
| 25-34,  | 5  |                        |        |    |
| Народж, | 4  |                        |        |    |

##### Ізольовані – Одноплідні вагітності (23 особи)

Коли діагностовано і статус при народженні:

|         |    |                        |        |    |
|---------|----|------------------------|--------|----|
| < 15,   | 3  | Живонароджені          | (LB),  | 5  |
| 15-20,  | 13 | Мертвонароджені        | (S),   | 3  |
| 21-24,  | 1  | Переривання вагітності | (ToP), | 15 |
| 25-34,  | 3  |                        |        |    |
| Народж, | 3  |                        |        |    |

- n-1 2003; u; ToP; 21 wks; Bwt 215 g; ENC, occip and **polycys kidneys**, bilat **postax polyd**, hands and feet (**fam Meckel-Gruber complex**, see individual n-2 below); prenat 20 wks,

- oligohydr; mat sib (2004, see below) and another sib (2006) w Meckel synd w no ENC and advanced hydroceph; fam mother also had triamniotic triplets (2012).
- n-2 2004; m; ToP; 17 wks; ENC, occip and **polycys kidneys, polyd postax (fam Meckel-Gruber coomplex**, see individual n-1 above); prenat 16 wks, oligohydr; fam sib (2003, above) and another sib (2006) w Meckel synd w no ENC and advanced hydroceph; fam mother also had triamniotic triplets (2012).
- n-3 2008; m; LB; 38 wks; Bwt 2650 g; ENC occip; int hydroceph; **Klippel-Feil complex**; chest def; R foot valgus; no polyd-renal abn.

#### Не ізольовані – несиндромні – Одноплідні вагітності

- p-1 2003; m; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; ENC, occip; L **multicys kidney**; prenat 33 wks; no polyd.
- q-1 2001; m; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; ENC, occip; **VSD**; prenat 25 wks.
- q-2 2001; u; ToP; 22 wks; ENC, frontal and **amniotic bands**; **reduct limbs**; spine def; prenat 20 wks, cranio-frontal def w protruding cerebr, spine def, L forearm reduct, L hand seen, R forearm and hand not seen; L tibia and foot malf, R leg not seen; noted fetus entangled in amniotic bands.
- q-3 2009; u; ToP; 12 wks; ENC frontal; **ECTC**; **THAB**; prenat 12 wks, frontal ENC, ECTC, extra abd liver.
- q-4 2009; f; ToP; 14 wks; Bwt 150 g; ENC, temporo-parietal and unilat **reduct leg** and foot; prenat 13 wks, large def temporal bone and herniated cerebr w membrane, one femur reduct; fam mat has L dupl kidney-ureter and R renal hypopl; fam mat two m- m TW.

#### **МІКРОЦЕФАЛІЯ (MIC) (68 осіб)**

##### Включені в альтернативні категорії ВА (голопрозенцефалія не включена):

- tw-1 голопрозенцефалія, див. категорію близнюків.
- hol-6 див. категорію голопрозенцефалії.
- hol-20 див. категорію голопрозенцефалії.

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|          |    |                 |          |          |            |
|----------|----|-----------------|----------|----------|------------|
| 25-34,   | 2  | Живонароджені   | (LB), 66 | Полісся  | не-Полісся |
| 35-40,   | 2  | Мертвонароджені | (S), 2   | Чоловіча | 20 12      |
| Народж,  | 31 |                 |          | Жіноча   | 24 12      |
| <1 року, | 33 |                 |          |          |            |

##### Ізольовані – Одноплідні вагітності (22 особи, усі живонароджені)

Примітка: включає випадки, асоційовані з мікрофтальмією чи катарактою.

Коли діагностовано, вага при народженні і стать:

|          |    |              |    |          |            |
|----------|----|--------------|----|----------|------------|
| 25-34,   | 1  | 1000-1499 г, | 1  | Полісся  | не-Полісся |
| 35-40,   | 1  | 1500-1999 г, | 3  | Чоловіча | 3 3        |
| Народж,  | 10 | 2000-2499 г, | 3  | Жіноча   | 11 5       |
| <1 року, | 10 | 2500-2999 г, | 10 |          |            |
|          |    | 3000-3499 г, | 5  |          |            |

Примітка: серед 22 осіб 12 (55%) народились з  $\geq 38$  тижнів гестації і мали вагу при народженні  $\leq 3000$  g.

- ri-1 2001; f; LB; 37 wks; Bwt 2700 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq 1,5$  SD; at age 9 d 30.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- ri-2 2002; f; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; MIC; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 7 mo 36 cm,  $\leq 3$  SD; at age 46 mo 40.5 cm,  $\leq 5$  SD.

- ri-3 2002; m; LB; 37 wks; Bwt 2800 g; MIC; at b OFC 30.5 cm,  $\leq$  3rd pct; at age 10 d 31 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-4 2002; m; LB; 41 wks; Bwt 3200 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq$  2 SD; at age 3 mo 36 cm,  $\leq$  3.5 SD; at 12 mo 39 cm,  $\leq$  5 SD.
- ri-5 2003; f; LB; 39 wks; Bwt 2850 g; MIC; at b OFC 30.5 cm,  $\leq$  3 SD; at age 16 d 30 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-6 2003; f; LB; 38 wks; Bwt 3400 g; MIC; bilat **cataract**; ovarian cyst; at b OFC 33 cm, 25th pct; at age 24 d 32 cm,  $\leq$  3 SD; at age 7 mo 39 cm,  $\leq$  3 SD; at age 12 mo 41 cm,  $\leq$  3 SD; prenat polyhydr, mat anemia.
- ri-7 2003; f; LB; 35 wks; Bwt 1800 g; MIC; at b OFC 28 cm,  $\leq$  3 SD; at age 4 wks 30 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-8 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 1200 g; MIC; **mOPH**; single umb artery; at b OFC 25 cm,  $\leq$  3 SD; died at 3 mo.
- ri-9 2004; f; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; MIC; at b OFC 29 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-10 2007; f; LB; 40 wks; Bwt 2770 g; MIC; at b OFC 29.5 cm,  $\leq$  3.5 SD; at age 6 mo 36.5 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-11 2008; f; LB; 41 wks; Bwt 2200 g; MIC; at b OFC 30 cm,  $\leq$  3 SD; at age 2 yrs 42 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-12 2009; f; LB; 39 wks; Bwt 2300 g; MIC; bilat **mOPH**; bilat **corneal opacity**; at b OFC 29 cm,  $\leq$  4 SD; at age 2 yrs 40 cm,  $\leq$  4 SD.
- ri-13 2009; f; LB; 41 wks; Bwt 3400 g; MIC; hydroceph; agen corp call; at b OFC 29 cm,  $\leq$  3 SD; prenat 36 wks, OFC 281 mm - for 30 gest wks, agen corp call, hydroceph; fam sib (2010) had MIC.
- ri-14 2009; m; LB; 40 wks; Bwt 3450 g; MIC; incomplete lissencephaly; at b OFC 32 cm,  $\leq$  2 SD; at age 4 mo 38 cm,  $\leq$  3 SD.
- rj-1 2000; m; LB; 37 wks; Bwt 2800 g; MIC; **acrocephaly**; **contracture 3-4 fingers**; **hypertroph shoulder girdle**; at b OFC 31 cm,  $\leq$  3rd pct; at age 4 mo 37 cm,  $\leq$  3 SD.
- rj-2 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 2550 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq$  2 SD; at age 2 mo 35.5 cm,  $\leq$  3 SD; at age 12 mo 40.5 cm,  $\leq$  4 SD.
- rj-3 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq$  2 SD; at age 2.5 wks 33.5 cm,  $\leq$  2 SD; at age 34 mo 43.5 cm,  $\leq$  3.5 SD.
- rj-4 2005; f; LB; 39 wks; Bwt 2250 g; MIC; at b OFC 29 cm,  $\leq$  4 SD; at age 9 d 30 cm,  $\leq$  3,4 SD; at age 29 mo 38 cm,  $\leq$  6 SD.
- rj-5 2006; f; LB; 39 wks; Bwt 2900 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq$  1.75 SD; at age 2.5 mo 33 cm,  $\leq$  3 SD; at age 4.5 mo 35 cm,  $\leq$  4 SD.
- rj-6 2008; m; LB; 39 wks; Bwt 2750 g; MIC; **PFO**; **hypopl scrotum**; 46, XY; at b OFC 31 cm,  $\leq$  2.75 SD; at age 4.5 mo 37 cm,  $\leq$  4 SD.
- rj-7 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 1750 g; MIC; at b OFC 29 cm,  $\leq$  3 SD; at age 5 wks 31 cm,  $\leq$  3 SD; at age 10 wks 33 cm,  $\leq$  3 SD; at age 13 mo 40 cm,  $\leq$  3 SD.
- rj-8 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 1920 g; MIC; **int hydroceph**; **hypopl cerebel and corp call**; **aplasia vermis cerebelli**; at b OFC 29 cm,  $\leq$  3 SD; prenat 32 wks, **int hydroceph**, **oligohyd**, **IUGR**, OFC 284 mm.

#### Не ізольовані – Синдроми – Одноплідні вагітності (29 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|          |    |                        |          |            |
|----------|----|------------------------|----------|------------|
| 25-34,   | 1  | Живонароджені (LB), 29 | Полісся  | не-Полісся |
| Народж,  | 13 |                        | Чоловіча | 10         |
| <1 року, | 15 |                        | Жіноча   | 8          |



- r-1 2000; m; LB; 33 wks; Bwt 2250 g; at b OFC 24 cm,  $\leq 3$  SD; at age 5 wks 26 cm,  $\leq 5$  SD; **FASD**; micro-hydroceph; L mega-hydro-urether, died at 5 mo; prenat 33 wks, oligohydr, MIC, hypopl umb cord.
- r-2 2002; m; LB; 39 wks; Bwt 1950 g; **FASD**; MIC; OS and ASD; at b OFC 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 1 mo 32.5 cm,  $\leq 4$  SD; at age 8 mo 40.5,  $\leq 3$  SD; at age 21 mo 43 cm,  $\leq 3$  SD.
- r-3 2003; m; LB; 38 wks; Bwt 2700 g; **FASD**; MIC; at b OFC 36 cm and at age 8 mo 40 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- r-4 2003; m; LB; 32 wks; Bwt 2100 g; **FASD**; MIC; at b OFC 28 cm, 12th pct; at age 4 wks 29 cm, 12th pct; at age 30 mo 42.5 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- r-5 2005; m; LB; 39 wks; Bwt 1400 g; **FASD**; MIC; at b OFC 29 cm,  $\leq 3$  SD; at age 1 mo 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 14 mo 33 cm,  $\leq 7$  SD; mat alcohol abuse.
- r-6 2006; m; LB; 37 wks; Bwt 2200 g; 5p- **Cri du Chat** synd; MIC; at b OFC 30.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 5 mo 36 cm,  $\leq 5$  SD; mat diffuse goiter; fam mat one f-f TW.
- r-7 2006; f; LB; 36 wks; Bwt 1820 g; 46,XX, **Cornelia deLange** synd; MIC; VSD; R hand ectrodactyly; hypopl L radius and hand; died at 2 yr 8 mo; at b OFC 29 cm,  $\leq 3$  SD; at age 14 wks 32 cm,  $\leq 5$  SD.
- r-8 2006; m; LB; 39 wks; Bwt 1980 g; **FASD**; MIC; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 10 wks 34.5 cm,  $\leq 4$  SD; mat smoker and alcohol abuse.
- r-9 2007; m; LB; 40 wks; Bwt 1700 g; **Angelman** synd; MIC; hypotonic, hypopl corp call; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 1 mo 32.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 20 wks 38.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 34 mo 44.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- r-10 2008; m; LB; 37 wks; Bwt 2300 g; MIC; **PKU** fetopathy; double outlet R ventr; VSD; PFO; at b 30 cm, 3rd pct; at 30 wks gest OFC 27.5 cm, 11th pct; at age 29 mo 42 cm,  $\leq 5$  SD; prenat polyhydr; mat PKU; fam parents 3<sup>rd</sup> cousins.
- r-11 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 1700 g; **FASD**; MIC; ASD; mat syphilis, fetus not infected; at age 2 wks OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 7 wks 32.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- r-12 2008; f; LB; 35 wks; Bwt 1850 g; **FASD**; MIC; mat syphilis positive; at b OFC 28 cm,  $\leq 3$ rd pct; at age 34 wks 40 cm,  $\leq 3$  SD; fam both parents alcohol abusers.
- r-13 2008; f; LB; 38 wks; Bwt 3240 g; 46,XY, **ring chrom** 13 synd; MIC; severe epilepsy, MR and PNGR; at b OFC 32 cm,  $\leq 2$  SD; at age 9 mo 36.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- r-14 2009; f; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; **CMV** synd; MIC; progressive int hydroceph; at b OFC 29.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 1 mo 32.5 cm,  $\leq 3$  SD; fam pat one f-f TW; fam mat one case of MR-obesity.
- r-15 2009; m; LB; 31 wks; Bwt 1300 g; **FASD**; MIC; coronal hyposp; at b OFC 27 cm, 10th pct; at age 15 wks 34 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- s-1 2001; m; LB; 38 wks; Bwt 3200 g; **FASD**; MIC; at b OFC 35 cm, 50th pct; at age 7.5 mo 40 cm,  $\leq 3$  SD; at age 8 mo 44.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 3 yr 46 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-2 2001; m; LB; 35 wks; Bwt 1650 g; **FASD**; MIC, mOPH; at b OFC 27 cm,  $\leq 3$ rd pct; in orphanage.
- s-3 2002; f; LB; 32 wks; Bwt 1200 g; **FASD**; MIC; seizures; MR; at b OFC 27 cm, 5th pct; at age 6 wks 31 cm,  $\leq 6$  SD; at age 11 mo 37.5 cm,  $\leq 4$  SD; at age 13 mo 39.5 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol, tobacco and drug abuse; patient in orphanage.
- s-4 2003; f; LB; 31 wks; Bwt 2000 g; **FASD**; MIC; cong syphilis; at b OFC 31 cm, 50th pct; at age 2 mo 34 cm, 50th pct; at age 13 mo 43 cm,  $\leq 3$  SD; mat syphilis.
- s-5 2003; f; LB; 42 wks; Bwt 2900 g; **Down** synd typical (no karyotype); MIC; anus and rectum atr; R kidney hypopl; reduct hands; pulm hypopl; porencephaly; prenat oligohydr; at b OFC 32 cm,  $\leq 2$  SD; at age 3 wks 32 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-6 2004; f; LB; 35 wks; Bwt 1850 g; **FASD**; MIC; unilat CP, pulm sten; at b OFC 30 cm, 10th pct; at age 15 mo 41 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-7 2004; m; LB; 35 wks; Bwt 1300 g; **FASD**; MIC; at b OFC 29 cm, 3rd pct; at age 14 mo 40.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 15 mo 42 cm,  $\leq 3$  SD; at age 4 yr 45 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- s-8 2005; m; LB; 39 wks; Bwt 2800 g; **FASD**; MIC; VSD; at b OFC 31.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 2 mo 35.5 cm,  $\leq 3$  SD; mat diffuse goiter and alcohol abuse.

- s-9 2006; f; LB; 35 wks; Bwt 2250 g; **FASD**; MIC; VSD, ASD-OS, pulm artery sten; at b OFC 31 cm 15th pct; at age 4 mo 36 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-10 2006; f; LB; 39 wks; Bwt 2350 g; **FASD**; MIC; at b OFC 32 cm, 12th pct; at age 12 mo 40 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- s-11 2006; m; LB; 38 wks; Bwt 2150 g; **PATAU** (no karyotype), MIC; bilat CL/P; ASD; VSD; bilat polycys kidneys and cryptorchidism, R hand-foot postax polyd; at b OFC 29 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-12 2007; m; LB; 39 wks; Bwt 1800 g; **FASD**; MIC; PNCR; at b OFC 28 cm,  $\leq 5$  SD; mat alcohol hepatic cirrhosis; fam mat Down synd once.
- s-13 2009; m; LB; 31 wks; Bwt 1590 g; 46,XY; **FASD**; MIC; spastic tetraparesis and MR; at 22 wks gest OFC 18.5 cm, 43rd pct; at 29 wks gest 27.5 cm, 16th pct; at age 12 mo 38 cm,  $\leq 6$  SD; prenat preeclampsia, pyelonephritis, alcohol abuse, mat FAS.
- s-14 2009; m; LB; 40 wks; Bwt 2970 g; 47,XXY; **Klinefelter** synd; MIC; severe epilepsy, psychomotor delay; at 27 wks gest OFC 26 cm, 31st pct; at b 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 6 mo 39.5 cm,  $\leq 3$  SD.

#### Не ізольовані – Несиндромні – Одноплідні вагітності (17 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|          |   |                      |    |          |            |
|----------|---|----------------------|----|----------|------------|
| 25-34,   | 1 | Живонароджені (LB),  | 15 | Полісся  | не-Полісся |
| 35-40,   | 2 | Мертвонароджені (S), | 2  | Чоловіча | 7 1        |
| Народж,  | 7 |                      |    | Жіноча   | 8 1        |
| <1 року, | 7 |                      |    |          |            |

- t-1 2000; f; LB; 37 wks; Bwt 2900 g; MIC, microgyria; bilat **CL/P**; VSD; microtia; hand polyd; at b OFC 28 cm, <3 pct; died at 3 d.
- t-2 2000; m; LB; 37 wks; Bwt 1800 g; MIC; 46,XY; **mult dysm** signs, non-syndromic; IUGR and PNCR; severe hypertonia; dextrocardia; fingers contracture, syndactyly and hypopl distal phalanges; at b OFC 27 cm,  $\leq 3$ rd pct; at age 6 wks 32 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-3 2002; m; LB; 38 wks; Bwt 3400 g; MIC; short sten esoph; hiatus **diaphr hernia**; at b OFC 31.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 18 wks 34 cm,  $\leq 6$  SD; at age 23 mo 43 cm,  $\leq 5$  SD.
- t-4 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; MIC; R **CL**; at b OFC 33 cm,  $\leq 1$  SD; at age 2.5 mo 36 cm,  $\leq 3$  SD; at age 10 mo 39 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-5 2004; f; LB; 41 wks; Bwt 3300 g; MIC; micro-hydroceph and agen corp call; R descending aorta; **esoph atr** and T-E, L renal apl; at b OFC 35 cm, 75th pct; at age 6 mo 38 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-6 2006; m; LB; 39 wks; Bwt 3400 g; MIC; **ASD** and OS; VSD; prenat 29 wks OFC 26.6 cm, 19th pct; at b 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 7 d 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 3 wks 31.3 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-7 2007; f; LB; 39 wks; Bwt 2700 g; MIC; mult dysm signs, non-syndromic; **CP**, short umb cord w one artery, bilat renal hypopl, R foot postax polyd, died at 4 d; prenat 28 wks OFC 26.7 cm, 18th pct; at b 30 cm,  $\leq 3$  SD; prenat 31 wks, IUGR, polyhydr, hypopl cerebel and vermis.
- t-8 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 1830 g; MIC; bilat **mOPH** and microcornea and cataracts, soft **CP**, short esoph, diaphr hiatus hernia, ASD, limb contractures; IUGR; PNCR; prenat 20 wks OFC 18.5 cm, 42nd pct; at b 30 cm, 3rd pct; at age 4 mo 34 cm,  $\leq 6$  SD.
- t-9 2008; m; LB; 37 wks; Bwt 2080 g; MIC; transposition of great vessels; **OM**; prenat IUGR; at b OFC 29 cm, <3 SD.
- t-10 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 2000 g; MIC; **duodenal atr**, **CP**, ASD and pulm artery sten and R ventr hypertrophy, hypopl thymus, bilat syndactyly 1-2 toes, died at 2 wks; prenat polyhydr; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-11 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 2500 g; MIC; 46,XX; prominent forehead, hypopl mandible, other face dysm, hoarse voice, stridor, bilat dyspl ears, dyspl scalp hair, body hypertrichosis, bilat hand monodactyly, **hypopl L forearm** and elbow, toe syndactyly R 3-5 and L 2-5; MR; PNCR; no facial signs of Cornelia deLange synd; prenat 35 wks, agen corp call, cardiomyopathy, symmetric IUGR; at 35 wks gest OFC 29.9 cm, 8th pct; at b 32 cm,  $\leq 2$  SD; at age 6 mo 36 cm,  $\leq 3$  SD; at age 23 mo 38.5 cm,  $\leq 6$  SD.

- t-12 2008; m; LB; 36 wks; Bwt 1900 g; MIC; 46,XY; micrognathia, hypopl aortic arch; bilat undescended testicles; penile hyposp; R hand **ectrodactyly**; MR and PNGR; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$ rd pct; at age 1 mo 30 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-13 2008; m; S; 40 wks; Bwt 1900 g; MIC; R **renal agen**, L renal hypopl; prenat 27 wks; oligohydr, dolichocephaly, L kidney dyspl echostructure, no echoshadow of R kidney, apl of R kidney; at b OFC 29 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-14 2009; m; LB; 38 wks; Bwt 2200 g; MIC; **VSD**; **PDA** and pulm hypertension; PNGR; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 10 mo 41.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-15 2009; f; LB; 36 wks; Bwt 2000 g; MIC; 46,XX; occip focal skin apl; soft **CP**; lymphedema lower limbs; **PNGR**; died at 10 wks; prenat IUGR; at 19 wks gest OFC 16.3 cm, 33rd pct; at b 31 cm, 15th pct; at age 7 wks 31 cm,  $\leq 3$  SD; fam mat m-m TW once, an instance of VSD once.
- u-1 2001; f; LB; 39 wks; Bwt 3100 g; MIC; *dupl L renal calyx, hydronephrosis; L hand **preax polyd**; at b OFC 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 24 mo 42.5 cm,  $\leq 3$  SD; mat active tuberculosis.*
- u-2 2009; m; S; 36 wks; Bwt 2320 g; MIC; bilat **CL/P**, **OM**, bilat hand postax polyd; at b OFC 27 cm, below 3rd pct; mat gest edema.

### МІКРОФТАЛЬМІЯ (mOPH) (24 особи)

Усі випадки з голопрозенцефалією виключені і подані в категорії голопрозенцефалії як: hol-6; hol-22; hol-23; hol-25; hol-15; hol-29.

Включені в альтернативні категорії ВА:

- ri-8 див. категорію мікроцефалії.
- ri-12 див. категорію мікроцефалії.
- t-8 див. категорію мікроцефалії.
- c-1 див. категорію NTD.
- s-2 див. категорію мікроцефалії.
- z-2 див. категорію зрощених близнюків.

Ізольовані – Одноплідні вагітності (12 осіб)

Усі живонароджені, жоден не діагностований пренатально.

|          | Полісся | не-Полісся |
|----------|---------|------------|
| Чоловіча | 5       | 1          |
| Жіноча   | 3       | 3          |

Не ізольовані – Синдроми – Одноплідні вагітності

- v-1 2005; m; LB; 38 wks; Bwt 2500 g; mOPH; **PATAU** (no karyotype); bilat CL/P; polycys kidney; OM; R hand-feet postax polyd; diaphr hernia; hyposp; died at 2 d; prenat oligohydr; at b OFC 32 cm,  $< 1.5$  SD.
- v-2 2007; f; LB; 33 wks; Bwt 1800 g; R mOPH, **Goldenhar** synd; R palpebral coloboma; hydroceph; CL/P; preauricular appendage; AV canal; L thumb hypopl; died at 7 d; prenat polyhydr; Bwt 1800 g; at b OFC 31 50th pct for 33 wk gestation; father has MR.
- v-3 2009; f; LB; 38 wks; Bwt 4390 g; L mOPH; **PATAU** (no karyotype); corp call agen; bilat renal dyspl; bilat hand polyd; died at 5 mo; prenat 21 wks, oligohydr, int hydroceph, OFC 22.4 cm; at b 48 cm,  $> 10$  SD.
- w-1 2001; m; LB; 32 wks; Bwt 1550g; mOPH; **PATAU** (no karyotype); agen corp call; L CL/P; OM; VSD; arthrogryposis mult; died at 3 d; at b OFC 28 cm, 12th pct.

Не ізольовані – Несиндромні – Одноплідні вагітності (8 осіб)

Усі живонароджені, жоден не діагностований пренатально.

Полісся не-Полісся

|          |   |   |
|----------|---|---|
| Чоловіча | 2 | 1 |
| Жіноча   | 5 | 0 |

- x-1 2000; m; LB; 36 wks; Bwt 2400 g; bilat mOPH; **CL**; R upper **limb reduct**; lordosis; cryptorchidism; at b OFC 30 cm, <3rd pct.
- x-2 2000; f; LB; 36 wks; Bwt 2500 g; L mOPH; **VSD**; at b OFC 32 cm, 25th pct.
- x-3 2000; m; LB; 40 wks; Bwt 3700 g; bilat mOPH and ankyloblepharon; R 3-4 fing syndactyly, died at 5 d; at b OFC 37 cm, >2 SD.
- x-4 2001; f; LB; 41 wks; Bwt 2100 g; bilat mOPH; int hydroceph; **pentalogy Fallot**; at b OFC 31 cm, <2.5 SD.
- x-5 2006; f; LB; 38 wks; Bwt 2710 g; bilat mOPH, glaucoma, and cataracts; hydroceph; bilat **ear meatus atr**, **CP**, died at 1 wks; prenat 32 wks, polyhydr; at b OFC 36 cm, >2 SD.
- x-6 2008; f; LB; 37 wks; Bwt 2860 g; bilat mOPH, corneal opacity and **ECTC** and optic disc coloboma; L severe urethero-hydronephrosis; at b OFC 32.5 cm, 25th pct.
- x-7 2009; f; LB; 37 wks; Bwt 2780 g; bilat mOPH, corneal opacity; IUGR, general **dysm**; R hydronephrosis; died at 3 mo; prenat 31 wks, oligohydr; at b OFC 34 cm, 75th pct.
- y-1 2000; m; LB; 37 wks; Bwt 2700 g; L mOPH w microcornea and R anophthalmos; **VSD**; at b OFC 34 cm, 75th pct.

## АНОМАЛІІ ПЕРЕДНЬОЇ СТІНКИ ТІЛА

Ектопія серця: стор. 36.

Аномалії торако-абдомінальної стінки: стор. 36.

Аномалії ніжки зародку - пуповини: див. l-7; arj-1; thab-1; *thab-2*.

Омфалоцеле: див. нижче.

Гастрошизис: стор. 31.

Абдомінально-каудальні аномалії (екстрофія сечового міхура - клоаки, аноректальні, сиреномелія): стор. 33, 36, 39.

## ОМФАЛОЦЕЛЕ (ОМ)

(включає асоційовану екстрофію сечового міхура і пентаду Кантрелла) (38 осіб)

Омфалоцеле (ОМ)\* в Поліссі (POL) і не-Поліссі (NPOL) - Пренатально діагностовано (PD) і переривання вагітності (ToP)

| Регіон      | Роки      | ОМ всього | PD | ToP після PD | Без PD |
|-------------|-----------|-----------|----|--------------|--------|
| POL         | 2000-2004 | 6         | 3  | 1            | 3      |
|             | 2005-2009 | 9         | 6  | 1            | 3      |
| Всього POL  |           | 15        | 9  | 2            | 6      |
| NPOL        | 2000-2004 | 9         | 7  | 3            | 2      |
|             | 2005-2009 | 18        | 16 | 10           | 2      |
| Всього NPOL |           | 27        | 23 | 13           | 4      |
| Разом       |           | 42        | 32 | 15           | 10     |

\*Виключені 14 осіб з NTD.

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,         | 12 | Живонароджені          | (LB), 15  | Полісся  | не-Полісся |
|---------------|----|------------------------|-----------|----------|------------|
| 15-20,        | 8  | Мертвонароджені        | (S), 5    | Чоловіча | 10         |
| 21-24,        | 7  | Спонтанні аборти       | (SA), 3   | Жіноча   | 1          |
| 25-34,        | 1  | Переривання вагітності | (ToP), 15 | Невідома | 2          |
| 35-40,        | 1  |                        |           |          | 10         |
| Вік невідомо, | 1  |                        |           |          |            |
| Народж,       | 8  |                        |           |          |            |

#### Включені в альтернативні категорії ВА (18 осіб):

- c-3 див. категорію AN; u; ToP; 12 wks.
- f-2 див. категорію CRA; f; ToP; 21 wks.
- f-4 див. категорію CRA; f; SA; 27wks.
- f-5 див. категорію CRA; u; ToP; 10 wks.
- f-6 див. категорію CRA; f; ToP; 20 wks.
- f-7 див. категорію CRA; m; S; 13 wks.
- f-8 див. категорію CRA; u; ToP; 13 wks; fam TW.
- h-1 див. категорію SB; f-f, CTW; SA; 23 wks; fam TW.
- h-3 див. категорію SB; m; LB; 40 wks.
- l-5 див. категорію SB; u; ToP; 13 wks.
- t-9 див. категорію мікроцефалії; m; LB; 37 wks.
- v-1 див. категорію мікрофтальмії; m; LB; 38 wks; PATAU.
- g-4 див. категорію CRA; u; ToP; 12 wks.
- m-2 див. категорію SB; u; ToP; 26 wks.
- m-5 див. категорію SB; m; ToP; 21 wks; hypopl L heart.
- m-6 див. категорію SB; m; LB; 30 wks.
- u-2 див. категорію мікроцефалії; m; S; 36 wks.
- w-1 див. категорію мікрофтальмії; m; LB; 32 wks; PATAU.

#### Ізольовані – Одноплідні вагітності (22 особи)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,   | 9 | Живонароджені          | (LB), 10 | Полісся  | не-Полісся |
|---------|---|------------------------|----------|----------|------------|
| 15-20,  | 5 | Мертвонароджені        | (S), 1   | Чоловіча | 4          |
| 21-24,  | 2 | Спонтанні аборти       | (SA), 2  | Жіноча   | 0          |
| 35-40,  | 1 | Переривання вагітності | (ToP), 9 | Невідома | 1          |
| Народж, | 5 |                        |          |          | 7          |

#### Не ізольовані – Синдроми – Одноплідні вагітності

- aa-1 2004; m; LB; 40 wks; Bwt 4000 g; **Wiedemann-Beckwith** synd; OM; prenat 22 wks, polyhydr; prenat 29 wks, hydrocele, intest sack through umb ring hernia - OM; mat CMV positive; fam mat OM once and f- f TW once.
- aa-2 2008; m; ToP; 20 wks; **PATAU** by chromosome analysis; OM; prenat 13 wks, int organs of abd cavity in herniated sack – OM; prenat 20 wks, int organs in abd cavity under membrane – OM, hyperechoic kidneys.
- bb-1 2003; f; ToP; 24 wks; Bwt 480 g; OM; bilat CL/P; postax hand polyd bilat; single umb artery; prenat 21 wks; **PATAU** synd pattern of malf.

#### Не ізольовані – Несиндромні (12 одноплідних і один близнюк (dd-1))

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,        | 2 | Живонароджені          | (LB), 4  | Полісся  | не-Полісся |
|--------------|---|------------------------|----------|----------|------------|
| 15-20,       | 3 | Мертвонароджені        | (S), 4   | Чоловіча | 4          |
| 21-24,       | 3 | Спонтанні аборти       | (SA), 1  | Жіноча   | 1          |
| 25-34,       | 1 | Переривання вагітності | (ToP), 4 | Невідома | 1          |
| Вік невідомо | 1 |                        |          |          | 3          |

- cc-1 2002; f; LB; 40 wks; Bwt 2300 g; OM; common **truncus arteriosus**.
- cc-2 2004; u; SA; 17 wks; OM; unilat **CL**; trefoil skull; CHD; antenatal death; prenat 15 wks.
- cc-3 2007; m; LB; 39 wks; Bwt 4200 g; small OM; **postax polyd** hands; **penile hyposp**; mult dysm; bilat undescended testicles; **accessory spleen**; died at home at 1 mo, no autopsy.
- cc-4 2007; m; S; 35 wks; OM; **diaphr hernia**; prenat 21 wks, diaphr hernia and abd wall def w liver-intest protrusion covered with membrane - OM.
- cc-5 2008; m; S; 39 wks; Bwt 2700 g; OM; common **A-V canal**; **reduct anom arms**; prenat 15 wks, ASD, defect ant abd wall w protruding mass covered by membrane - OM, no forearm bones seen bilat and clubhands.
- cc-6 2008; m; LB; 41 wks; Bwt 3900 g; OM; **cloaca exstrophy**; rectum atr; mat acoustic nerve anom.
- dd-1 2000; amb; S; 31 wks; Bwt 1500 g; TW; **ECTC**; OM; **amb genitalia**; **S-like spine def**; **pentalogy of Cantrell**; prenat 30 wks; co-TW disc m; fam pat m-m TW once.
- dd-2 2006; u; ToP; 13 wks; OM; cyst of post cranial fossa; **diaphr hernia**; prenat 13 wks.
- dd-3 2007; m; ToP; 21 wks; Bwt 310 g; OM; bilat **CL**; **hypopl L heart**; VSD; unilat oligodactyly hand; chromosomal anom; prenat 21 wks, polyhydr, nuchal thickness 7 mm; fam pat MR once.
- dd-4 2007; m; S; 28 wks; Bwt 837 g; OM; **A-V septal defect**; Dandy-Walker; prenat 23 wks, abd wall anom, protruding sack; mat hypertension and smoking.
- dd-5 2008; m; LB; gest unknown; Bwt 3850 g; OM; **sten pulm artery**; **mult dysm**.
- dd-6 2008; u; ToP; 12 wks; OM; cystic hygroma; fetal hydrops; **short long bones** and small nasal bones; ant abd wall defect w intest herniation, covered w thin membrane and connected to umb cord - OM, hydrothorax; prenat 12 wks.
- dd-7 2008; f; ToP; 20 wks; Bwt 270 g; OM; **dextrocardia**; R ventr double outlet; placental hyperpl; abd wall gap and protruding mass containing liver covered by a membrane; prenat 20 wks.

### ГАСТРОШИЗИС (GSTR) (40 осіб)

Коли діагностовано, статус і вага при народженні:

|         |    |                               |    |              |    |
|---------|----|-------------------------------|----|--------------|----|
| < 15,   | 2  | Живонароджені (LB),           | 17 | <1000 г,     | 12 |
| 15-20,  | 15 | Мертвонароджені (S),          | 2  | 1500-1999 г, | 2  |
| 21-24,  | 8  | Спонтанні аборти (SA),        | 2  | 2000-2499 г, | 9  |
| 25-34,  | 6  | Переривання вагітності (ToP), | 19 | 2500-2999 г, | 2  |
| Народж, | 9  |                               |    | 3000-3499 г, | 6  |
|         |    |                               |    | Невідома,    | 9  |

### Ізольовані – Одноплідні вагітності (37 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|         |    |                               |    |                    |      |
|---------|----|-------------------------------|----|--------------------|------|
| < 15,   | 1  | Живонароджені (LB),           | 14 | Полісся не-Полісся |      |
| 15-20,  | 15 | Мертвонароджені (S),          | 2  | Чоловіча           | 5 10 |
| 21-24,  | 8  | Спонтанні аборти (SA),        | 2  | Жіноча             | 10 7 |
| 35-40,  | 6  | Переривання вагітності (ToP), | 19 | Невідома           | 0 5  |
| Народж, | 7  |                               |    |                    |      |

- ee-1 2002; m; LB; 38 wks; Bwt 3000 g; GSTR, intest eventr.
- ee-2 2003; m; LB; 38 wks; Bwt 3300 g; GSTR, intest eventr.
- ee-3 2005; f; LB; 40 wks; **Bwt 2500 g**; GSTR.
- ee-4 2005; f; LB; 33 wks; Bwt 1730 g; GSTR; small intest atr; prenat 33 wks, GSTR.
- ee-5 2005; m; LB; 38 wks; **Bwt 2400 g**; GSTR, gastro-intest eventr; prenat 32 wks, GSTR.
- ee-6 2006; f; ToP; 21 wks; Bwt 460 g; GSTR, intest eventr; prenat 21 wks GSTR.

- ee-7 2006; m; S; 40 wks; **Bwt 2400 g**; GSTR, intest eventr.
- ee-8 2006; f; LB; 39 wks; **Bwt 2200 g**; GSTR, intest eventr; prenat 21 wks, GSTR.
- ee-9 2006; f; LB; 36 wks; Bwt 2300 g; GSTR, intest eventr; prenat 19 wks, GSTR.
- ee-10 2006; f; ToP; 19 wks; Bwt 280 g; GSTR, intest eventr; prenat 16 wks, GSTR.
- ee-11 2007; f; SA; 22 wks; Bwt 400 g; GSTR, intest eventr; prenat 19 wks, GSTR.
- ee-12 2007; f; ToP; 17 wks; Bwt 220 g; GSTR, intest eventr; prenat 12 wks, GSTR.
- ee-13 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 3200 g; GSTR, intest eventr; small intest atr.
- ee-14 2009; m; ToP; 19 wks; Bwt 320 g; GSTR, intest eventr; intest obstruction; prenat 19 wks.
- ee-15 2009; f; ToP; 20 wks; Bwt 220 g; GSTR, intest eventr; prenat 19 wks.
- ee-16 2000; f; LB; 35 wks; Bwt 2300 g; GSTR.
- ee-17 2000; u; ToP; 26 wks; GSTR, intest eventr; prenat 25 wks.
- ee-18 2001; u; ToP; 27 wks; Bwt 900 g; GSTR, intest eventr; prenat 27 wks GSTR, oligohydr.
- ee-19 2001; u; SA; 24 wks; GSTR, intest eventr; prenat 24 wks GSTR, placental hyperpl.
- ee-20 2003; m; ToP; 26 wks; Bwt 800 g; GSTR; prenat 26 wks GSTR.
- ee-21 2003; f; ToP; 22 wks; GSTR, intest eventr; prenat 22 wks, GSTR, polyhydr.
- ee-22 2003; m; ToP; 18 wks; Bwt 370 g; prenat 18 wks, GSTR.
- ee-23 2004; f; ToP; 27 wks; GSTR; prenat 27 wks, GSTR.
- ee-24 2004; u; ToP; 18 wks; GSTR, intest eventr, prenat 16 wks GSTR.
- ee-25 2004; u; ToP; 15 wks; GSTR; prenat 15 wks, GSTR.
- ee-26 2005; f; ToP; 21 wks; Bwt 300 g; GSTR, intest eventr; low intest obstruction; prenat 20 wks, GSTR, oligohydr, placental hyperpl.
- ee-27 2005; m; ToP; 21 wks; GSTR, intest eventr; low intest obstruction; prenat 21 wks, GSTR, oligohydr.
- ee-28 2005; f; ToP; 24 wks; Bwt 680 g; GSTR, intest eventr; prenat 23 wks, GSTR.
- ee-29 2005; m; ToP; 16 wks; GSTR, intest eventr; prenat 15 wks, GSTR.
- ee-30 2005; m; LB; 34 wks; Bwt 2250 g; GSTR, intest eventr; **very short umb cord.**
- ee-31 2006; m; ToP; 20 wks; GSTR, intest eventr; prenat 20 wks, GSTR, oligohydr.
- ee-32 2006; f; LB; 35 wks; Bwt 2200 g; GSTR, intest eventr; prenat 22 wks; mat bronchial asthma.
- ee-33 2008; m; ToP; 21 wks; Bwt 280 g; GSTR, intest eventr; prenat 20 wks, GSTR, oligohydr; mat chronic rheumatism, mitral valve insufficiency, smoking, alcohol use.
- ee-34 2008; m; S; 32 wks; Bwt 1780 g; GSTR, intest eventr; prenat 16 wks, GSTR.
- ee-35 2009; m; LB; 38 wks; Bwt 3160 g; GSTR, intest eventr; R undescended testicle; prenat 19 wks, GSTR, polyhydr; died at 6 wks.
- ee-36 2009; m; LB; 35 wks; Bwt 2360 g; GSTR, intest eventr; renal artery stenosis; prenat 19 wks, GSTR; died at 3 wks; mat SA TW at 10-11 wks in 2007.
- ee-37 2009; f; LB; 39 wks; Bwt 3090 g; GSTR; cong sepsis; prenat 21 wks, GSTR; died at 4 wks; mat fam one set of m-m TW.

#### Ізольована – Багатопідна вагітність

- ee-38 2003; f; LB; 34 wks; Bwt 2000 g; TW, GSTR, disc m-f.

#### Не ізольовані – Несиндромні – Одноплідні вагітності

- ff-1 2004; f; LB; 37 wks; Bwt 2700 g; GSTR, intest eventr; **duodenal atr**; intest malrotation; **common mesentery** of the small and large intest; prenat 13 wks, GSTR; died at 18 d because of complications in the postoperative period.
- ff-2 2000; m; LB; 38 wks; Bwt 3200 g; GSTR; **kidney hypopl**; hyposp.



## ЕКСТРОФІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА (BLEXTR) (12 осіб)

Примітка 1: виключає омфалоцеле і екстрофію клоаки.

Примітка 2: не було випадків ізольованих епіспадій.

### Включені в альтернативні категорії ВА:

- h-3 spina bifida, омфалоцеле, атрезія ануса – див. категорію NTD.  
arj-2 див. атрезію ануса, асоційовану з каудальною дисплазією.

### Ізольовані – Послідовності (12 осіб від одноплідних вагітностей)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|         |    |                        |          |            |
|---------|----|------------------------|----------|------------|
| 15-20,  | 1  | Живонароджені (LB), 12 | Полісся  | не-Полісся |
| 25-34,  | 1  |                        | Чоловіча | 3 4        |
| Народж, | 10 |                        | Жіноча   | 5 0        |

- gg-1 2000; f; LB; 39 wks; Bwt 2940 g; BLEXTR; **epispadias**; fam sib (1990) AN and another sib (2008) SB cervical.  
gg-2 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; BLEXTR.  
gg-3 2003; m; LB; 39 wks; Bwt 4300 g; BLEXTR; **epispadias**.  
gg-4 2004; f; LB; 39 wks; Bwt 3650 g; BLEXTR; prenat 27 wks BLEXTR and polyhydr.  
gg-5 2006; f; LB; 37 wks; Bwt 3100 g; BLEXTR.  
gg-6 2007; f; LB; 41 wks; Bwt 3570 g; BLEXTR.  
gg-7 2009; m; LB; 39 wks; Bwt 3280 g; BLEXTR; **epispadias**.  
gg-8 2009; f; LB; 40 wks; Bwt 3000 g; BLEXTR.  
gg-9 2001; m; LB; 40 wks; Bwt 4000 g; BLEXTR; **epispadias**.  
gg-10 2003; m; LB; 38 wks; Bwt 3350 g; BLEXTR.  
gg-11 2005; m; LB; 39 wks; Bwt 3350 g; BLEXTR; bilat **undescended testicles**; prenat 19 wks, BLEXTR.  
gg-12 2009; m; LB; 40 wks; Bwt 3440 g; BLEXTR; **epispadias**; prenat 28 wks mass in genital region; mat fam m-m TW twice.

(ДОДАТКОВІ АНОМАЛІЇ СТІНКИ ТІЛА, ДИВ. СТОР. 36)

**ЗРОЩЕНІ БЛИЗНЮКИ (CTW) – див. стор. 43.**

## ТЕРАТОМИ (TER) (10 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|               |   |                                 |          |            |
|---------------|---|---------------------------------|----------|------------|
| 15-20,        | 3 | Живонароджені (LB), 6           | Полісся  | не-Полісся |
| Вік невідомо, | 5 | Мертвонароджені (S), 1          | Чоловіча | 1 0        |
| Народж,       | 2 | Переривання вагітності (ToP), 3 | Жіноча   | 2 4        |
|               |   |                                 | Невідома | 3 0        |

### Ізольовані – Одноплідні вагітності (10 осіб)

- ter-1 2001; u; ToP; 25 wks; TER, sacro-coccygeal.  
ter-2 2003; u; ToP; 19 wks; TER, sacro-coccygeal.  
ter-3 2003; f; LB; 40 wks; Bwt 3100 g; TER, sacro-coccygeal.  
ter-4 2003; u; ToP; 21 wks; Bwt 550 g; TER, sacro-coccygeal.  
ter-5 2004; m; LB; 37 wks; Bwt 3500 g; TER, sacro-coccygeal.

- ter-6 2007; f; LB; 31 wks; Bwt 1900 g; TER, sacro-coccygeal; prenat 18 wks, non-homogenous echogenic cystic incl in coccygeal area; at 26 wks: polyhydr and same mass, sacro-coccygeal TER; mat diabetes mellitus, non-toxic goiter.
- ter-7 2001; f; LB; 39 wks; Bwt 3090 g; TER, sacro-coccygeal.
- ter-8 2005; f; LB; 31 wks; Bwt 2700 g; TER, sacro-coccygeal.
- ter-9 2008; f; S; 25 wks; Bwt 1070 g; TER, L face-neck; prenat 20 wks, large tumor-like w cystic component, TER.
- ter-10 2009; f; LB; 39 wks; Bwt 3290 g; TER, sacro-coccygeal; prenat 20 wks, mass w cystic incl in coccygeal area, TER.

## СИГНАЛЬНІ АНОМАЛІЇ

### СИНДРОМ ДАУНА (195 осіб).

Примітка: не було жодного випадку з голопрозенцефалією.

#### Включені в альтернативні категорії ВА:

- tw-29 див. категорію близнюків.
- s-5 MIC; anus and rectum atr; - див. категорію MIC.
- tw-47 див. категорію близнюків.

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|         |     |                               |     |
|---------|-----|-------------------------------|-----|
| < 15,   | 4   | Живонароджені (LB),           | 181 |
| 15-20,  | 7   | Переривання вагітності (ToP), | 14  |
| 21-24,  | 2   |                               |     |
| 25-34,  | 1   |                               |     |
| Народж, | 181 |                               |     |

|          | Полісся | не-Полісся |
|----------|---------|------------|
| Чоловіча | 53      | 53         |
| Жіноча   | 47      | 40         |
| Невідома | 0       | 2          |

### РОЗЩЛИНА ГУБИ З ЧИ БЕЗ РОЗЩЛИНИ ПІДНЕБІННЯ (CL/P) (134 особи)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|         |    |                               |     |
|---------|----|-------------------------------|-----|
| 15-20,  | 19 | Живонароджені (LB),           | 119 |
| 21-24,  | 9  | Мертвонароджені (S),          | 1   |
| 25-34,  | 13 | Спонтанні аборти (SA),        | 2   |
| Народж, | 93 | Переривання вагітності (ToP), | 12  |

|          | Полісся | не-Полісся |
|----------|---------|------------|
| Чоловіча | 41      | 46         |
| Жіноча   | 25      | 22         |

#### Включені в альтернативні категорії ВА (23 особи):

- c-2 див. категорію AN
- f-3 див. категорію CRA
- l-2 див. категорію SB
- l-3 див. категорію SB
- t-4 див. категорію MIC
- t-1 див. категорію MIC
- v-1 див. категорію MOPH
- v-2 див. категорію MOPH
- x-1 див. категорію MOPH
- cc-2 див. категорію OM
- hol-21 див. категорію HOLOP
- mmtq-1 див. категорію PATAU
- s-11 див. категорію MIC
- u-2 див. категорію MIC
- w-1 див. категорію MOPH
- bb-1 див. категорію OM

dd-3 див. категорію ОМ  
 hol-27 див. категорію HOLOP  
 hol-30 див. категорію HOLOP  
 hol-33 див. категорію HOLOP  
 hol-34 див. категорію HOLOP  
 mntq-2 див. категорію PATAU  
 mntq-3 див. категорію PATAU

#### Ізольовані – Одноплідні вагітності (113 осіб)

#### Не ізольовані – Несиндромні – Одноплідні вагітності (21 особа)

Коли діагностовано, статус і вага при народженні:

|         |   |                                 |              |   |
|---------|---|---------------------------------|--------------|---|
| 15-20,  | 7 | Живонароджені (LB), 13          | <1000 г,     | 6 |
| 21-24,  | 1 | Мертвонароджені (S), 1          | 1500-1999 г, | 2 |
| 25-34,  | 4 | Переривання вагітності (ToP), 7 | 2000-2499 г, | 3 |
| Народж, | 9 |                                 | 2500-2999 г, | 4 |
|         |   |                                 | 3000-3499 г, | 3 |
|         |   |                                 | 3500-4000 г, | 2 |
|         |   |                                 | Невідома,    | 1 |

- clp-1 2002; f; LB; 39 wks; Bwt 2800 g; **esoph atr**; CL/P.
- clp-2 2004; f; LB; 35 wks; Bwt 1600 g; CL/P; **transposition of great vessels**; ASD; at b OFC 29 cm, <3 pct.
- clp-3 2005; m; LB; 38 wks; Bwt 3400 g; R CL; **VSD**; bilat undescended testicle; **micropenis**; 46XY.
- clp-4 2005; f; LB; 40 wks; Bwt 2400 g; bilat CL/P; **VSD**; PFO.
- clp-5 2006; f; LB; 34 wks; Bwt 1800 g; hydroceph; L CL/P; ASD-OS; **VSD**; L hand **preax polyd**; at b HC 29 cm, 3 pct; died at 2 wks; prenat 31 wks, hydroceph, **agen vermis cerebella**; unilat CL; IUGR; polyhyd; fam sib see instance clp-12 below, and another sib with hydroceph in 2010; fam mat one case of CL, and one case of AN.
- clp-6 2006; m; LB; 39 wks; Bwt 2730 g; R CL/P; **VSD**; L **renal hypopl**; umb and R inguinal hernias; prenat 20 wks, unilat cleft lip; fam mat CL.
- clp-7 2006; m; LB; 35 wks; Bwt 2100 g; CL/P; **T-E**; CHD unspecified; died at 2 d.
- clp-8 2007; f; LB; 37 wks; Bwt 3020 g; R CL/P; **VSD** perimembranous; PDA; mult dysm signs; prenat 33 wks, unilat CL.
- clp-9 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 2870 g; L CL/P; R **renal agen**; prenat 33 wks, R renal agen; fam sib cong cataract (2005); fam mat f-f TW once.
- clp-10 2009; f; ToP; 20 wks; Bwt 340 g; CL/P; cerebel **vermis defect**; prenat 20 wks, cerebel vermis defect; bilat CL/P; fam pat TER (see instance *ter-9*).
- clp-11 2009; f; ToP; 21 wks; Bwt 440 g; hydroceph; median CL/P; **VSD**; single umb artery; prenat 21 wks, hydroceph of 1<sup>st</sup> stage, median CL, hard CP, hyperechoic kidneys, single umb artery; fam sib see instance clp-6 above, and another sib with hydroceph in 2010; fam mat one case of CL, and one case of AN.
- clr-1 2000; m; S; 36 wks; Bwt 2400 g; **hydroceph**; CL.
- clr-2 2000; f; LB; 40 wks; Bwt 3050 g; L CL; **ASD-OS**; prenat polyhyd.
- clr-3 2002; m; ToP; 19 wks; **hydroceph** w macrocrania; CLP; prenat 18 wks, hydroceph, macrocrania, CL.
- clr-4 2003; f; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; **atr anus** w vag fist; bilat CL/P; R **ectopic kidney**.
- clr-5 2005; m; LB; 36 wks; Bwt 2900 g; cong **cataract**; **median CL**; hydroceph; **ependymoma**; prenat 32 wks, hydroceph; mass in corp call region.
- clr-6 2006; f; ToP; 21 wks; Bwt 450 g; **hypopl left heart**; CL/P; prenat 20 wks.
- clr-7 2006; f; ToP; 21 wks; Bwt 410 g; **hypopl left heart**; A-V canal, incomplete; CL; **agen vermis cerebelli**; prenat 21 wks.

- clr-8 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; R CL/P; R **acoustic meatus atr**; prenat 18 wks, CL.  
 clr-9 2008; f; ToP; 21 wks; Bwt 270 g; CL; bilat **reduct forearms-thumbs**; **VSD**; ASD and A-V canal suspected; agen corp call; choroid plexus cyst; prenat 20 wks; fam mat m-m TW once.  
 clr-10 2009; m; ToP; 20 wks; Bwt 370 g; bilat CL/P; unilat **syndactyly** 3-4 fingers; prenat 19 wks.

## ДОДАТКОВИЙ ОГЛЯД АНОМАЛІЙ ПЕРЕДНЬОЇ-КАУДАЛЬНОЇ СТІНКИ ТІЛА

### “Верхні” целосомії (торако-абдоміно-шизис з/без ектопії серця)

#### Увага:

Наступні категорії додані з метою розширення об’єму спостережень. Однак, збір популяційних даних може бути неповним.

**Ектопія серця (ECTC)** (включає асоційований торако-абдоміно-шизис; не включає омфалоцеле, які показані, при наявності, в категорії омфалоцеле)

Включені в альтернативні категорії ВА:

- q-3 ECTC, frontal encephalocele - see NTD category.  
 dd-1 ECTC, Cantrell pentalogy, deformed spine and amb genitals - see omphalocele category.

Усі випадки є від одноплідних вагітностей.

- ect-1 2003; u; ToP; 21 wks; abd ECTC and THAB; **agen of diaph**; bilat **kidney apl**; prenat 19 wks, oligohydr; placental edema; liver in pelvis, multicys masses in abd and chest, kidneys and urinary bladder not seen, ascites.  
 ect-2 2008; u; ToP; 16 wks; ECTC and THAB; prenat 15 wks, **hypopl nasal bones**, defect of thorax and ant abd wall, ECTC.  
 ect-3 2003; u; ToP; 13 wks; ECTC and THAB; hydroceph; hepatic-intest eventr; **def spine**; **reduct L arm**; R hand **syndactyly**; prenat 13 wks, brachicephaly, dilated lat ventr, hydroceph, anom entire spine, liver and intest eventr.  
 ect-4 2005; m; ToP; 21 wks; ECTC and THAB, abs ant body wall and cavities, **retroflexed spine**; fetal viscera **adjoin placenta**; prenat oligohydr.  
 ect-5 2006; u; ToP; 19 wks; ECTC and THAB, **bifid sternum** and hepatic-intest eventr.

**Аномалії торако-абдомінальної стінки (THAB)** (включає аномалії ніжки зародку; не включає ектопію серця і омфалоцеле)

Включені в альтернативні категорії ВА:

- g-2 THAB and anencephaly-rachischisis, severe “S”- like spine deformity - see NTD category.

Усі випадки є від одноплідних вагітностей

- thab-1 2003; u; ToP; 16 wks; THAB; underdeveloped ribs, **body stalk not seen**; fetal spine **adjacent to uterine wall**; reduct one lower limbs; prenat 16 wks.  
 thab-2 2007; u; ToP; 12 wks; **body stalk anom**; thoracic, cardiac and abd organs not seen, severe hypopl spine; fam mat goiter; prenat 12 wks.  
 thab-3 2007; f; ToP; 19 wks; THAB; hepatic-intest eventr without membranous envelope; prenat 17 wks, anom lower chest and abd wall, **amniotic band** not connected to fetal body; mat CL/P, smoker; father mentally subnormal.

### “Нижні” целосомії

#### Екстрофія клоаки

Один випадок, сс-6, див. категорію омфалоцеле.

**Каудальні дисплазії (включає крижові дизгенезії, сиреномелію і аноректальні аномалії) (39 осіб).**

Примітка: усі особи від одноплідних вагітностей окрім випадку сиреномелії (sir-2).

Коли діагностовано, статус і вага при народженні:

|            |   |                        |              |    |
|------------|---|------------------------|--------------|----|
| 15-20,     | 2 | Живонароджені (LB), 34 | <1000 г,     | 1  |
| 35-40,     | 2 | Мертвонароджені (S), 5 | 1000-1499 г, | 1  |
| Народж, 33 |   |                        | 1500-1999 г, | 5  |
| <1 року, 2 |   |                        | 2000-2499 г, | 5  |
|            |   |                        | 2500-2999 г, | 12 |
|            |   |                        | 3000-3499 г, | 8  |
|            |   |                        | 3500-3999 г, | 7  |

**Включені в альтернативні категорії ВА:**

- h-3 *spina bifida*, омфалоцеле, екстрофія сечового міхура (BLEXTR), розщеплення калитки, атрезія ануса, комплекс OEIS – див. категорію SB
- сс-6 омфалоцеле, екстрофія сечового міхура і клоаки, атрезія прямої кишки – див. категорію OM
- m-4 *spina bifida*, діафрагмальна кила, атрезія ануса – див. категорію SB
- s-5 синдром Дауна, мікроцефалія, аноректальна атрезія – див. категорію MISC
- clr-4 атрезія ануса, розщілина губи/піднебіння і ектопія нирки – див. категорію CL/P
- hol-29 голопрозенцефалія, мікрофтальмія, атрезія ануса – див. категорію HOLOP

**Аноректальні аномалії (37 осіб)**

Ізольована аноректальна атрезія, включає фістули і дистопію ануса (20 осіб):

Примітка: 5 (25%) із 20 випадків народились з гестаційним віком  $\geq 38$  тижнів і вагою  $\leq 3000$  г.

Примітка: пропорції Ч-Ж - 6-8 і 5-1 серед осіб з і без фістули, відповідно.

- ari-1 2001; f; LB; 40 wks; Bwt 2800 g; **atr anus w recto-vag fist.**
- ari-2 2002; m; S; 28 wks; Bwt 1000 g; **atr anus**; prenat fever in the 1<sup>st</sup> trimester; polyhydr; fam mat CHD.
- ari-3 2002; f; LB; 40 wks; Bwt 2900 g; **atr anus w recto-vag fist** (see relative, individual ari-11 below).
- ari-4 2004; f; LB; 38 wks; Bwt 3570 g; **recto-vag fist.**
- ari-5 2004; m; LB; 35 wks; Bwt 2300 g; **atr anus and rectum w perineal fist.**
- ari-6 2007; m; LB; 39 wks; Bwt 3100 g; **atr anus w perineal fist**; mother is TW, member of f-f pair.
- ari-7 2009; m; LB; 42 wks; Bwt 3550 g; **atr anus and rectum**; 46XY.
- ari-8 2000; m; LB; 40 wks; Bwt 2490 g; **atr rectum, high**; **atr anus**; died at 10 d; prenat polyhydr.
- ari-9 2001; f; LB; 40 wks; Bwt 2300 g; **atr anus and rectum w perineal fist.**
- ari-10 2001; f; LB; 36 wks; Bwt 2950 g; **atr anus**; prenat 32 wks, low intest obstruction; polyhydr.
- ari-11 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; **atr anus w perineal fist.**
- ari-12 2002; m; LB; 39 wks; Bwt 3820 g; **atr anus.**
- ari-13 2003; m; LB; 39 wks; Bwt 3415 g; **atr anus and rectum.**
- ari-14 2003; m; LB; 40 wks; Bwt 3600 g; **atr anus w perineal fist.**
- ari-15 2005; f; LB; 39 wks; Bwt 3480 g; **atr anus w recto-vag fist**; died at 4 mo.
- ari-16 2006; m; LB; 42 wks; Bwt 3720 g; **atr anus w perineal fist.**
- ari-17 2007; f; LB; 40 wks; Bwt 3180 g; **atr rectum (high, supralelevatoric) and anus w recto-vag fist.**

ari-18 2008; m; LB; 39 wks; Bwt 2800 g; **atr anus and rectum w perineal fist.**

ari-19 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 3050 g; **atr anus w perineal fist.**

ari-20 2009; f; LB; 37 wks; Bwt 3360 g; **atr anus w recto-vag fist.**

Аноректальна атрезія, асоційована з іншими мальформаціями (15 осіб):

ari-21 2000; m; LB; 39 wks; Bwt 2700 g; posteriorly **shifted anus**; **horseshoe kidney**, R hydronephrosis.

ari-22 2001; f; LB; 37 wks; Bwt 2000 g; **atr anus w recto-vag fist**; L **pulm hypopl**; Valsalva sinus aneurysm; dysm face; 46XX; autopsy L **bronchus atr**; at b OFC 31 cm,  $\leq 2.5$  SD; at age 2 wks 32.5 cm,  $\leq 2.5$  SD; died at 2 mo.

ari-23 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; **atr anus w perineal fist**; R **kidney dupl**; L hydronephrosis of 2<sup>nd</sup> stage.

ari-24 2002; f; LB; 33 wks; Bwt 1800 g; **atr anus**; **esoph atr**; died at 3 mo.

ari-25 2007; m; LB; 41 wks; Bwt 2700 g; **atr anus and rectum**; soft **CP**; L **multicys kidney**; mult dysm signs; died at 2 mo; no autopsy; prenat 35 wks, L multicys kidney, R hydronephrosis; father's brother is parent of ari-7, see above.

ari-26 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 2340 g; **atr anus and rectum**; **duodenal atr**; single umb artery; **Meckel's diverticulum**; ASD; prenat 35 wks, duodenal atr, single umb artery, polyhydr.

ari-27 2000; m; LB; 38 wks; Bwt 2950 g; **esoph atr w T-E**; **atr anus**; **CHD**, unspecified; **micropenis**; died at 1 d.

ari-28 2000; m; LB; 36 wks; Bwt 2500 g; **atr anus**; **duodenal atr**; **small intest atr**; preauricular tags; died at 2 d; prenat polyhydr.

ari-29 2000; m; LB; 37 wks; Bwt 2850 g; **atr anus and rectum**; R cranial def; **scoliosis**; R undescended testicle; short neck; died at 1 d post-surgery.

ari-30 2001; f; LB; 39 wks; Bwt 2350 g; **anus atr w recto-perineal fist**; **diaphr hernia**; **Meckel's diverticulum**.

ari-31 2003; f; LB; 39 wks; Bwt 2700 g; **atr rectum**, anterior displacement of **imperforated anus**, no gluteal folds, f ext genitals, **vag atr**, sigmoid-urethral fist; L pelvic kidney; hypopl of pelvic floor musculature and anal sphincter. No evidence of exstrophy.

ari-32 2004; m; LB; 40 wks; Bwt 2550 g; **atr anus**; **empty scrotum**; died at 4 d; no autopsy report.

ari-33 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 3050 g; **atr anus w recto-vag fist**; **esoph atr**; died post-surg at 7 d; no autopsy report.

ari-34 2008; m; LB; 34 wks; Bwt 3200 g; **esoph atr w T-E**; **anal sten**; **annular pancreas**; died at 6 wks.

ari-35 2009; f; LB; 38 wks; Bwt 2530 g; **ectopic-stenotic anus**; **VSD**, perimembranous; **ASD-OS**; R torticollis.

Атрезія ануса, асоційована з аномаліями ніжки зародку

arj-1 2000; amb; S; 40 wks; Bwt 1900 g; **anus and rectum atr** and **anom body stalk**; **caudal regression sequence**; **esoph atr**; pulm hypopl; **VSD**; bilat **renal and urinary bladder agen**; Potter sequence; **adrenal apl**; L **hip and tibia hypopl**; L **foot apl**; R **foot preax polyd**; R leg def; **asplenia**; thick nasal tip; prenat oligohydr; mat flu in the 1<sup>st</sup> trimester.

Атрезія ануса, асоційована з каудальною дисплазією

arj-2 2000; f; LB; 38 wks; Bwt 2200 g; **anal sten**; **BLEXTR**; L **agen kidney**, **pelvic bones and leg**; **epispadias**, normal mental development, at 11 yrs of age is bilingual, attends standard school, is among the best students.

Сиреномелія (SIR) і атрезія ануса

- sir-1* 2002; *amb*; S; 31 wks; Bwt 1700 g; SIR, fused legs entire length; **renal hypopl**; *pulm hypopl*; **atr anus**; ureters open into intestine; abs external genitalia; abs urinary bladder; rudimentary abdominal gonads; cardiac dilatation; **nephroblastoma** of R kidney; prenat 15 wks, oligohydr; 22 weeks, renal hypopl, severe oligohydr; 26 wks, R renal nephroblastoma, Wilms' tumor, hypopl thorax.
- sir-2* 2008; *amb*; S; 36 wks; Bwt 591 g; TW **diamniotic**, **dichorionic**, disc u-m set; SIR, webbed legs, **anal atr**, bilat **renal agen**; abs external genitalia; **abs L arm**; co-TW, m, S, Bwt 2530 g, no malf noted; prenat at 15 wks, one fetus no CM, co-TW w oligohydr, legs not visualized.

## ДОДАТКОВІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

### Увага:

Незважаючи на те, що кількості поданих спостережень є достатньо для популяційних розрахунків, різноманітність проявів цих розладів робить такі популяційні розрахунки неоднозначними.

## ФЕТАЛЬНИЙ АЛКОГОЛЬНИЙ СПЕКТР ПОРУШЕНЬ (FASD)

Клінічні описи 58 осіб підсумовані в Таблиці S-2b.

Одна особа (k-1) включена в категорію NTD.

20 осіб (r-1-5, 8, 11, 12, 15; s-1-4, 6-10, 12, 13) включені в категорію мікроцефалії.

Примітка: В текст і таблиці статті включені не усі особи, описані нижче. Дані про них отримані переважно за допомогою пренатальних методів діагностики.

## ГОЛОПРОЗЕНЦЕФАЛІЯ (HOLOP) (34 особи)

Примітка: включені особи з єдиним шлуночком мозку і порушенням поділу мозку на дві півкулі; лобарна HOLOP означає порушення розвитку передніх частин півкуль мозку і неповний поділ лобних часток і шлуночків; при семілобарній HOLOP півкулі і шлуночки головного мозку частково розділені. Випадки аплазії носа виключені.

Примітка: включає голопрозенцефалію, асоційовану з мікрофтальмією, мікроцефалією і синдромом Патау або трисомією 13.

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|          |    |                        |           | Полісся  | не-Полісся |
|----------|----|------------------------|-----------|----------|------------|
| < 15,    | 3  | Живонароджені          | (LB), 17  | Чоловіча | 7          |
| 15-20,   | 11 | Мертвонароджені        | (S), 4    | Жіноча   | 12         |
| 21-24,   | 2  | Переривання вагітності | (ToP), 13 | Невідома | 4          |
| 25-34,   | 4  |                        |           |          | 7          |
| <1 року, | 14 |                        |           |          | 4          |

### Включені в альтернативні категорії ВА:

tw-1 див. категорію близнюків.

neo-1 див. категорію неоплазії (NEO).

z-2 див. категорію зрощених близнюків.

### Ізольовані – Одноплідні вагітності (20 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|          |    |                        |          | Полісся  | не-Полісся |
|----------|----|------------------------|----------|----------|------------|
| < 15,    | 1  | Живонароджені          | (LB), 13 | Чоловіча | 4          |
| 15-20,   | 5  | Переривання вагітності | (ToP), 7 | Жіноча   | 7          |
| 21-24,   | 1  |                        |          | Невідома | 2          |
| 25-34,   | 2  |                        |          |          | 5          |
| <1 року, | 11 |                        |          |          | 2          |



- hol-1 2007; m; LB, 40 wks; Bwt 3260 g; HOLOP, semilobar; at b OFC 35 cm, 50th pct; at age 3 wks 34.5 cm,  $\leq 1.75$  SD; at age 1 yr 43 cm,  $< 2.5$  SD; at 4 mo, lat cerebr ventr noted to be merged ant and cav-sept-pel not seen.
- hol-2 2008; m; LB, 25 wks; Bwt 990 g; HOLOP, semilobar; died at 3 d.
- hol-3 2008; f; ToP, 21 wks; Bwt 250 g; HOLOP, lobar, incompletely defined; prenat 19 wks, polyhydr, brachycephaly, broad cisterna magna, banana-shaped cerebel, transcerebel diameter 19 mm, cav-sept-pel 4 mm wide, lat ventr widely separated, 6 mm wide; mat syphilis before pregnancy.
- hol-4 2009; m; LB, 40 wks; Bwt 3660 g; HOLOP, lobar; prenat 39 wks, cav-sept-pel not seen, 5 mm wide ant horns, post horns 11 mm wide, probable ventriculomegaly, 8 mm cisterna magna, 37 mm transverse cerebel diameter, fused ant ventr, absent cav-sept-pel.
- hol-5 2009; f; ToP, 20 wks; Bwt 360 g; HOLOP, lobar; prenat 20 wks, single frontal lobes, cav-sept-pel not seen; father had CL.
- hol-6 2009; m; LB, 35 wks; Bwt 1700 g; HOLOP, semilobar; **mOPH**; **MIC**, at b OFC 28 cm,  $< 3\%$ ; at age 36 d OFC 30 cm,  $< 3$  SD; **central CL/P**; **R corneal opacity**; bilat preauricular tags; no polyd; no renal abn; died at 2 mo.
- hol-7 2003; f; LB, 40 wks; Bwt 2700 g; HOLOP, semilobar; **central-CL**; *midface hypopl*; **nasal sept not seen**; *big ears*; *frontal ethmoidal sinuses underdeveloped*; *acoustic meatuses underdeveloped*.
- hol-8 2003; m; LB, 30 wks; Bwt 1450 g; HOLOP, lobar; *single brain ventr*; at age 1 mo, cav-sept-pel not seen, *merge ant horns of lat ventr*, *smooth cerebr gyri and sulci*.
- hol-9 2004; m; ToP, 18 wks; HOLOP, semilobar; *nasal bone hypopl*; *cav-sept-pel and ant cerebr horns not seen*, *cerebr falx not seen*; *separate post cerebr hemisp*; *single crescent-shaped frontal ventr*; *mat 46,XX*; *prenat 18 wks*.
- hol-10 2004; u; ToP, 20 wks; HOLOP, semilobar; *lat shifted post horns of lat cerebr ventr*; *cerebr falx partially seen separating cerebr hemisp in post regions and not in frontal lobes region*, *cav-sept-pel and ant ventr not seen*, *single crescent-shaped frontal lobes ventr*, *upper lip intact*; *prenat 20 wks*.
- hol-11 2004; m; LB, 40 wks; Bwt 3200 g; HOLOP, semilobar; *single brain ventr*.
- hol-12 2006; f; LB, 40 wks; Bwt 3900 g; HOLOP, lobar; *46,XX*; *one cong tooth*; at age 3 d, *merged lat ventr at their ant horns and bodies*, and *R and L post ventr seen*, *post interhemisp fissure seen and partially seen in frontal lobes area*, *cav-sept-pel and corp call not seen*, *separate thalami seen*; at age 2 mo, examination confirms previously noted anom, *psycho-motor development delay*.
- hol-13 2007; f; LB, 41 wks; Bwt 2780 g; HOLOP, lobar; at age 10 d, *lat cerebr ventr merged at level of ant horns*, *cav-sept-pel not seen*.
- hol-14 2007; m; LB, 39 wks; Bwt 3500 g; HOLOP, lobar; *agen corp call*; *prenat 29 wks*, *cav-sept-pel not seen*, *corp call not seen*, *internal hydrocephalus*; *mat duodenal ulcer*.
- hol-15 2008; m; ToP, 20 wks; Bwt 190 g; HOLOP, semilobar; bilat **mOPH**; *prenat 19 wks*, *cav-sept-pel and frontal horns of lat ventr not seen*, *thalami and nasal bones seen*, *orbital diameter 3 mm (normal 5-9 mm)*, *intraorbital diameter - 5 mm (normal 6-15 mm)*, *extraorbital diameter - 15 mm (normal 19-34 mm)*, *measurements consistent w mOPH*.
- hol-16 2008; f; ToP, 21 wks; HOLOP, alobar, *46,XX*; *prenat 14 wks*, *anom cerebr hemisp and post cranial fossa structures*; *int hydroceph*; *prenat at 21 wks*, *cerebr falx and corp call not seen*; *intact upper lip*, *symmetric IUGR*; *fam pat m-m TW once*.
- hol-17 2009; u; ToP, 13 wks; HOLOP; *prenat 12 wks*, *middle brain structures not seen*, *single crescent-shaped ventr*.
- hol-18 2009; m; LB, 39 wks; Bwt 3460 g; HOLOP, semilobar; *agen corp call*; at age 3 d OFC 33.5 cm; at age 2.5 mo 37 cm,  $< 1.5$  SD; at age 2 mo, *single crescent-shaped ventr*; *partially fused and abs corp call*.
- hol-19 2009; f; LB, 28 wks; Bwt 1400 g; HOLOP, semilobar; at age 6 d, *ant merged lat ventr*; *partially merged lat ventr*; *cav-sept-pel not seen*.

hol-20 2009; m; LB, 36 wks; Bwt 2540 g; HOLOP, semilobar; **MIC**; at b OFC 30 cm, 3%; at age 1 w 31 cm, 3%; 46,XY; at b and at age 2 wks, single cerebr ant ventr.

### З асоційованими мальформаціями – Одноплідні вагітності (14 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

| < 15,   | 2 | Живонароджені          | (LB), 4  | Полісся  | не-Полісся |
|---------|---|------------------------|----------|----------|------------|
| 15-20,  | 6 | Мертвонароджені        | (S), 4   | Чоловіча | 3 5        |
| 21-24,  | 1 | Переривання вагітності | (ToP), 6 | Жіноча   | 2 2        |
| 25-34,  | 2 |                        |          | Невідома | 0 2        |
| <1року, | 3 |                        |          |          |            |

hol-21 2007; f; ToP, 20 wks; Bwt 300 g; HOLOP; **PATAU**; agen corp call and vermis cerebelli; bilat CL; hypopl L heart; aortic sten; postax R hand polyd; R kidney dupl; IUGR, oligohydr, cav-sept-pel and ant horns not seen, post horns lat located; prenat 20 wks.

hol-22 2007; m; LB, 38 wks; Bwt 2790 g; HOLOP, lobar; bilat mOPH; **PATAU**; esoph atr; died at 8 d.

hol-23 2008; m; S, 33 wks; Nwt 1500 g; HOLOP; mOPH; **PATAU**; penis hypopl; prenat 18 wks, single hemisp and crescent-shaped ventr, mOPH, orbital diameter 5 mm; fam sib see HOLOP individual (hol-24).

hol-24 2008; m; LB, 32 wks; Bwt 1900 g; HOLOP, semilobar; **PATAU**; hydroceph; died at 1 d; prenat at 23 wks, cav-sept-pel and ant horns not seen, macrocephaly and hydroceph; at 13 wks, cav-sept-pel not seen; cerebr hemisp not separated in frontal area, ant horns and lat ventr not seen, single crescent-shaped echonegative area in frontal lobe, interpretation as single ventr, cerebr hemisp separation in post lobes; fam sib HOLOP see hol-23.

hol-25 2009; f; ToP, 21 wks; Bwt 360 g; HOLOP, semilobar; **PATAU**; mOPH, orbital diameter at 20 wks 5 mm vs. 7-12 mm norm; prenat at 20 wks, cerebr hemisp incompletely separated, single ventr, cerebr falx not seen.

hol-26 2003; amb; LB, 40 wks; Bwt 2550 g; HOLOP, lobar, agen corp call, cav-sept-pel not seen, hypopl thalami; common vaginal-urinary bladder opening (**urogenital sinus**).

hol-27 2003; m; LB, 40 wks; Bwt 3700 g; HOLOP, semilobar; **PATAU**; agen corp call; bilat CL/P; died at 5 mo, post mortem, semilobar HOLOP, incomplete frontal lobe separation, agen of corp call, dyspl fronto-nasal bones, CL/P, prenat polyhydr.

hol-28 2007; m; ToP, 21 wks; Bwt 250 g; HOLOP, semilobar; **PATAU**; L renal agen, R renal hypopl; cerebr anom, separated brain lobes except frontally, common sickle-shaped ventr, cav-sept-pel not seen, anom R and agen L kidneys; prenat 21 wks.

hol-29 2007; f; S, 38 wks; Bwt 2550 g; HOLOP, lobar; **mOPH**, orbital diameter 10 mm vs. 15-20 mm norm; hydroceph; anus atr; prenat 33 wks, polyhydr, corp call not seen.

hol-30 2007; m; S, gest unknown; HOLOP, semilobar; 46,XY,der(13;14)(q10;q10),+13, **PATAU**; agen corp call; bilat CL/P; postax polyd hands and feet; prenat 18 wks, brachycephaly, cav-sept-pel not seen, bilat CL, nephromegalic, hyperechogenic and hydronephrotic kidneys, polyhydr.

hol-31 2008; u; ToP, 13 wks; HOLOP, alobar, **PATAU**; limbs reduct and short trunk; prenat 13 wks, cerebr anom, single ventr, cerebr falx not seen, nasal bones not seen; fam father has polycys kidneys, anom hips, and coxoarthrosis.

hol-32 2009; m, S, 38 wks; Bwt 2800 g; HOLOP, lobar; agen corp call; **tetralogy of Fallot**; hydronephrosis; prenat 31 wks, polyhydr, cav-sept-pel, frontal and ant horns of lat ventr not seen, anom frontal cerebr, tetralogy of Fallot, L hydronephrosis; fam mat renal anom, f-m TW once.

hol-33 2009; m; ToP, 21 wks; Bwt 400 g; HOLOP, **PATAU**; hypopl L heart and aorta, VSD; unilat CL; prenat 19 wks, cav-sept-pel and ant horns of lat ventr not seen.

hol-34 2009; f; ToP, 18 wks; Bwt 340 g; HOLOP, alobar, **PATAU**; CL, median; VSD; bilat renal hypopl; prenat 18 wks, oligohydr, crescent-shaped ventr, cerebr hemisp not separated.

## ТРИСОМІЯ 13 або СИНДРОМ ПАТАУ (PATAU)

Примітка: усі діагнози були поставлені клінічно.

Включені в альтернативні категорії ВА:

s-11, див. категорію мікроцефалії.

v-1,3; w-1, див. категорію мікрофтальмії.

aa-2; bb-1, див. категорію омфалоцеле.

hol-21-25, 27, 28, 30, 31, 33, 34, див. категорію голопрозенцефалії.

mntq-1 2002, f; SA; 27 wks; PATAU; agen corp call; CL/P; hypopl left heart; L hand postax polyd; prenat 23 wks OFC 219 mm.

mntq-2 2002; m; LB; 38 wks; PATAU; CL/P; intest malrotation; trilocular heart; L foot polyd; died at 1 d.

mntq-3 2009; m; ToP; 20 wks; 47,XY+13, PATAU; bilat CL/P; R diaphr hernia; prenat 20 wks, orbital dm 10 mm; spine normal; R diaphr hernia, intest in the thoracic cavity; L hydropericardium, myocardial hypertrophy, mult hyperechoic inclusions in cardiac ventricles; hyperechoic kidneys.

## НЕОПЛАЗІЯ (NEO) (3 особи)

Коментар: ці два спостереження є випадковими і не дають уявлення про частоту раку.

Включені в альтернативні категорії ВА:

clr-5 епендимома, див. категорію CL/P.

sir-1 нефробластома, див. категорію сиреномелії.

Не ізольована – Несиндромна – Одноплідна вагітність

neo-1 2007; f; LB, 34 wks; Bwt 2450 g; **teratoblastoma**, histology similar to a metastatic ovarian tumor, neck and trachea impacted; **HOLOP**, lobar; died at 2 wks; gestation in vicinity of nuclear power plant; prenat 33 wks, polyhydr; biparietal diameter 90 mm, calculated OFC=324 mm, cav-sept-pel 8 mm wide, post horns 6 mm wide, cisterna magna 10 mm, transcerebel diameter 45 mm, tumour-like multichambered structure 110x87 mm on neck L surface.

---

## НАРОДЖЕНІ ВІД БАГАТОПЛІДНИХ ВАГІТНОСТЕЙ

Примітка: Цей перелік включає усіх осіб з вродженими мальформаціями, народжених від багатоплідних вагітностей, включаючи тих, які були описані вище.

### ЧЕТВЕРНІ

Qdr-1 2007; f-f-m-m; LB; 28 wks; structural malf not noted.

### ТРІЙНІ

Без асоційованих мальформацій (8 трісень).

trpl-1 2004; f-f-f; LB; 34 wks; structural malf not noted.

trpl-2 2008; m-m-m; LB; 33 wks; structural malf not noted.

trpl-3 2003; f-f-f; LB; 35 wks; structural malf not noted.

trpl-4 2004; m-m-m; LB; 31 wks; structural malf not noted.

Додаток до статті в *Congenital Anomalies* 2014; 54, 125–149

trpl-5 2007; f-f-f; LB; 33 wks; structural malf not noted.  
trpl-6 2007; f-f-f; LB; 30 wks; structural malf not noted.  
trpl-7 2009; f-f-f; LB-S-S; 38 wks; structural malf not noted.  
trpl-8 2009; f-f-f; LB; 35 wks; all survived; structural malf not noted.

#### З асоційованими мальформаціями

trpl-9 2008; f; LB; 31 wks; Bwt 1330 g; one of IVF triplet, disc f-f-f (co-twins: one died at 1 d; another – died at 8 wks gest); **cataract** bilat; hydroceph; fam mat Down synd m.

### ПАРИ ЗРОЩЕНИХ БЛИЗНЮКІВ (CTW) (8 пар)

#### Без асоційованих мальформацій (6 пар)

ctw-1 2000; f-f; S; 31 wks; Bwt 2940 g; CTW, thoraco-pagus; pat M-M twins once.  
ctw-2 2004; u-u; ToP; 13 wks; CTW, omphalo-pagus.  
ctw-3 2000; f-f; ToP; 26 wks; CTW, cranio-thoraco-omphalo-pagus.  
ctw-4 2006; f-f; ToP; 18 wks; CTW, thoraco-omphalo-pagus; pat brother had one daughter with anencephaly-rachis-schisis and another with hypopl L heart .  
ctw-5 2009; u-u; ToP; 18 wks; CTW, thoraco-omphalo-pagus; prenat 18 wks, noted fetal demised estimated at 14 wks; fam pat 2 singleton individuals had fatal malformations suggestive of diabetic fetopathy; m-f TW once; fam mat m-m TW and m-f TW once.  
[ctw-6 2010; m-m; ToP; 21 wks; CTW, thoraco-omphalo-pagus; common heart and liver, two gastro-intest tracts; prenat 21 wks, polyhydr, one 4-chamber heart, 2 stomachs, 2 urinary bladders, 4 kidneys; fam mat m-m TW once and m-f TW once.]

#### З асоційованими мальформаціями

h-1 f-f, **spina bifida**, **OM**, see NTD category.  
z-1 2002; f-f; LB; 40 wks; Bwt 6000 g; CTW, thoraco-omphalo-pagus; **bilocular heart**; fam mat m-m TW once; fam pat f-f TW once; fam mat-pat m-f TW once.  
z-2 2009; m-m; ToP; 20 wks; CTW, cranio-thoraco-omphalo-pagus; R TW with **proboscis**, **single orbit**, abs oral opening and **short umb cord**; L TW with malf face and **reduct anom of R leg**; prenat 20 wks, oligohydr; 3 brothers incl m-m TW; fam mat TW once.

### ПАРИ БЛИЗНЮКІВ

Без асоційованих мальформацій – Див. Таблицю S-3.

#### **Голопрозенцефалія (HOLOP)**

tw-1 2009; m; LB; 38 wks; Bwt 3080 g; TW, disc m-m (co-twin: fetal death at 20 wks), diamniotic, monochorionic, symmetrical; **MIC**, at b OFC 29 cm, <4SD; at age 3.5 mo 30.5 cm, <7SD; **HOLOP**, lobar; ileum atr; int hydroceph; prenat 16 wks, two fetuses, amniotic sept between fetuses, diamniotic, monochorionic, symmetrical TW; at 35 wks, fetus A: no cardiac motion, growth arrested at 20-21 wks level; fetus B: at 29-30 wks gest size, MIC noted, cav-sept-pel not seen, single crescent-shaped ventr, intest obstruction, unilat hydrocele, interpretation, lobar HOLOP, MIC, intest obstruction; fam pat m-f TW once.

#### **Ваді невральної трубки (8 осіб)**

Див. випадки a-1, e-1, i-1, b-1, b-2, b-3, j-1, j-2.

#### **Ектопія серця (ECTC)**

Див. випадок dd-1 (ECTC, **пентада Кантрелла**) в категорії омфалоцеле.

#### **Акардія (5 осіб)**

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|        |   |                        |   |          |            |
|--------|---|------------------------|---|----------|------------|
| < 15,  | 1 | Мертвонароджені (S),   | 3 | Полісся  | не-Полісся |
| 15-20, | 2 | Спонтанні аборти (SA), | 2 | Чоловіча | 3 1        |

- tw-2 2007; m; SA; 21 wks; TW, monochorial, asymmetric, disc m-m, co-TW SA; acardia; acardia; reduct legs; prenat 18 wks, fetus A (on L): no anom, amniotic sept seen, vascular connections between feti; fetus B anom shape, no cephalon, no spine, no heart and no limbs, no blood flow, interpretation is monochorionic twins, asymmetric development, acardia, reversed arterial flow, severe polyhydr, fetoplacental insufficiency.
- tw-3 2008; f; SA; 21 wks; TW, disc f-f, co-TW SA; acardia; acardia; prenat 15 wks, severe polyhydr, fetus A - no anom, fetus B - cranial bones, heart, heart motion not seen; interpretation, acephalic acardia.
- tw-4 2008; m; S; 32 wks; Bwt 400 g; TW, monochorial, diamniotic, disc m-m, co-TW S; acardia; abs arms; prenat 13 wks, fetus B, edematous, heart, arterial flow, upper limbs not seen; amniotic sept between feti; interpretation, acardia, monochorial diamniotic TW with reversed arterial flow, malf upper limbs, and hydrops.
- tw-5 2008; m; S; 37 wks; Bwt 430 g; TW, disc m-m, co-twin LB; fetus acardius amorphous.
- tw-6 2008; m; S; 32 wks; TW, disc m-m, co-TW L has VSD of unknown significance; acardia; prenat 22 wks, fetus A – anom not seen; fetus B, undifferentiated head, trunk, limbs, no heart motion seen.

### Мальформації серця (21 особа)

Пропорція пренатальної-постнатальної діагностики - 1-20.

|                                   |          | Полісся | не-Полісся |
|-----------------------------------|----------|---------|------------|
| Живонароджені (LB), 20            | Чоловіча | 9       | 5          |
| Мертвонароджені (S), 1 (see tw-8) | Жіноча   | 3       | 4          |

- tw-7 2002; m; LB; 37 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; muscular **VSD**.
- tw-8 2002; m; S; 31 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **trilocular heart**.
- tw-9 2003; f; LB; 37 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **CHD**, unspecified.
- tw-10 2003; m; LB; 39 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **CHD**, unspecified.
- tw-11 2003; m; LB; 39 wks; Bwt 1700 g; TW, disc m-f, co-TW LB; **VSD**.
- tw-12 2003; m; LB; 36 wks; Bwt 3060 g; TW, disc m-m, co-TW LB; **Tetralogy of Fallot; esoph atr**; polycys kidney; cong tracheomalacia; dolichocephaly; polyhydr; pectus excavatum; died at 6 mo.
- tw-13 2004; m; LB; 39 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **VSD**.
- tw-14 2005; m; LB; 40 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **VSD**.
- tw-15 2008; m; LB; 33 wks; Bwt 2760; TW, monochorionic, diamniotic, disc m-m, co-TW LB; **pulm artery atr**; aneurism of atrial sept; prenat 20 wks, fetus A, no malf seen; fetus B, polyhydr, R atrium large, myocardial hypertrophy; amniotic sept between feti seen; Ebstein anom, microgastria; mat diffuse goiter; fam mat f-f TW once; fam pat m-f TW once.
- tw-16 2008; f; LB; 37 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **CHD**, unspecified.
- tw-17 2009; f; LB; 37 wks; Bwt 2410 g; TW, disc f-f, co-TW LB; **VSD**.
- tw-18 2009; m; LB; 34 wks; Bwt 2210 g; TW, disc m-m, co-TW LB; **Tetralogy of Fallot**.
- tw-19 2000; f; LB; 38 wks; Bwt 2300 g; TW, disc f-f, co-TW LB; **hypopl R heart; ASD**.
- tw-20 2002; m; LB; 31 wks; TW, disc m-f, co-TW LB; **CHD**, unspecified.
- tw-21 2002; m; LB; 39 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; muscular **VSD**; bilat inguinal hernia.
- tw-22 2005; f; LB; 40 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; muscular **VSD**.
- tw-23 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 2680 g; TW, disc m-f, co-TW LB; **pulm valve sten**.
- tw-24 2008; f; LB; 39 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **pulm artery sten; PFO**.
- tw-25 2009; m; LB; 34 wks; Bwt 1440 g; TW, disc m-m, co-TW LB; **VSD**.
- tw-26 2009; m; LB; 37 wks; Bwt 2600 g; TW, conc m-m, co-TW LB (see tw-27); **VSD**.
- tw-27 2009; m; LB; 37 wks; Bwt 2600 g; TW, conc m-m, co-TW LB (see tw-26); **VSD**.

### Гастрошизис

Див. випадок ee-38.

### Інші мальформації (24 особи)

#### Включені в альтернативні категорії:

Сиреномелія і нефробластома – див. *sir-2* в категорії сиреномелії.

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

|           |    |                        |    |          |            |
|-----------|----|------------------------|----|----------|------------|
| 21-24,    | 1  | Живонароджені (LB),    | 23 | Полісся  | не-Полісся |
| 25-34,    | 1  | Спонтанні аборти (SA), | 1  | Чоловіча | 8 7        |
| Невідомо, | 22 |                        |    | Жіноча   | 4 4        |
|           |    |                        |    | Невідома | 0 1        |

- tw-28 2000; m; LB; 33 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; R **acoustic meatus atr**; R microtia.
- tw-29 2000; m; LB; 38 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **Down** synd (no karyotype); died; mat schizophrenia.
- tw-30 2001; m; LB; 36 wks; TW, disc, m-f, co-TW LB; **amniotic bands** synd; bilat clubfoot; prenat polyhydr.
- tw-31 2001; f; LB; 35 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **polycys kidney**.
- tw-32 2001; m; LB; 36 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; balanic **hyposp**.
- tw-33 2004; m; LB; 40 wks; TW, disc m-f, co-TW LB; cong **hydroceph**.
- tw-34 2006; f; SA; 25 wks; TW, disc m-f, co-TW S; **abs shoulder, forearm, femur**; cystic hygroma; IVF.
- tw-35 2006; m; LB; 36 wks; Bwt 2900 g; TW, disc m-f, co-TW LB; L **uretherohydronephrosis**; prenat 30 wks, L kidney enlarged, 60x45 mm, pelvi-calyceal system 36 mm - hydronephrosis of the 4th stage; fam mat f-f TW once.
- tw-36 2007; m; LB; 28 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **ileum atr**; died at 6 d; prenat polyhydr.
- tw-37 2009; m; LB; 34 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **hydranencephaly**; fam mat m- m TW twice and f- f TW once.
- tw-38 2009; f; LB; 34 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; R **cataract**.
- tw-39 2009; f; LB; 31 wks; Bwt 700 g; TW monochorial diamniotic, disc f-f, co-TW LB; extensive **intest sten**; died at 2 d.
- tw-40 2002; m; LB; 38 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; balanic **hyposp**.
- tw-41 2002; m; LB; 38 wks; TW, disc m-m; co-TW LB; balanic **hyposp**.
- tw-42 2002; m; LB; 34 wks; TW, disc m-m; co-TW LB; balanic **hyposp**.
- tw-43 2003; m; LB; 35 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **peno-scrotal hyposp**; prenat polyhydr.
- tw-44 2004; m; LB; 37 wks; TW diamniotic, symmetrical, disc m-m, co-TW LB; **reduct R arm**.
- tw-45 2004; m; LB; 28 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **jejunal atr**; died at 20 d.
- tw-46 2004; f; LB; 37 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **Dandy-Walker malf**.
- tw-47 2006; m; LB; 34 wks; TW conc m-f; co-TW LB (see tw-48); **Down** synd, 47,XY+21; ASD, secondary; prenat chronic fetal hypoxia.
- tw-48 2006; f; LB; 34 wks; TW conc m-f; co-TW LB (see tw-47); **hydroceph**; prenat chronic fetal hypoxia.
- tw-49 2008; amb, LB; 35 wks; TW, disc m-amb, co-TW LB; **amb genitalia**; bifid scrotum; urogenital sinus; perineal **hyposp**.
- tw-50 2009; f; LB; 33 wks; TW, diamniotic, disc f-f, co-TW LB; **abd wall def**; neonatal death; prenat 21 wks, fetus A, malf not noted; fetus B, large abd wall def and organs eventr covered w membrane; mat smoking.
- tw-51 2009; f; LB; 36 wks; Bwt 1760; TW monochorial diamniotic, disc f-f, co-TW LB; **arthrogryposis mult cong**; prenat 34 wks, IUGR, ascitic; fam mat f-f TW once, fam pat m-m TW once.

## Спостереження в Рівненській, Волинській і Хмельницькій областях

### Клінічні описи осіб з тератомами

#### Рівненська область

##### Ізольовані – Одноплідні вагітності (10 осіб)

- ter-1 2001; u; ToP; 25 wks; TER, sacro-coccygeal.  
ter-2 2003; u; ToP; 19 wks; TER, sacro-coccygeal.  
ter-3 2003; f; LB; 40 wks; Bwt 3100 g; TER, sacro-coccygeal.  
ter-4 2003; u; ToP; 21 wks; Bwt 550 g; TER, sacro-coccygeal.  
ter-5 2004; m; LB; 37 wks; Bwt 3500 g; TER, sacro-coccygeal.  
ter-6 2007; f; LB; 31 wks; Bwt 1900 g; TER, sacro-coccygeal; prenat 18 wks, non-homogenous echogenic cystic incl in coccygeal area; at 26 wks: polyhydr and same mass, sacro-coccygeal TER; mat diabetes mellitus, non-toxic goiter.  
ter-7 2001; f; LB; 39 wks; Bwt 3090 g; TER, sacro-coccygeal.  
ter-8 2005; f; LB; 31 wks; Bwt 2700 g; TER, sacro-coccygeal.  
ter-9 2008; f; S; 25 wks; Bwt 1070 g; TER, L face-neck; prenat 20 wks, large tumor-like w cystic component, TER.  
ter-10 2009; f; LB; 39 wks; Bwt 3290 g; TER, sacro-coccygeal; prenat 20 wks, mass w cystic incl in coccygeal area, TER.

##### Інші

- neo-1 2007; f; LB, 34 wks; Bwt 2450 g; TER-**teratoblastoma**, histology similar to a metastatic ovarian tumor, neck and trachea impacted; HOLOP, lobar; died at 2 wks; gestation in vicinity of nuclear power plant; prenat 33 wks, polyhydr; biparietal diameter 90 mm, calculated OFC=324 mm, cav-sept-pel 8 mm wide, post horns 6 mm wide, cisterna magna 10 mm, transcerebel diameter 45 mm, tumour-like multichambered structure 110x87 mm on neck L surface.

#### Волинська область

##### Ізольовані – Одноплідні вагітності (11 осіб)

- vter-1 2000; f; LB; 42 wks; Bwt 3200 g; TER, sacro-coccygeal; died at 10 d, postmortem diagnosis: immature teratoma 15x16x16 cm with bleeding ulcer at the top. Mat age 32 yrs, gravidity 3.  
vter-2 2002; f; LB; 39 wks; Bwt 3560 g; TER, sacro-coccygeal (10x15 cm, skin unchanged, with cystic vaginal fistula, surgery: thin-walled cystic formation filled with transparent yellow liquid); prenat at 36 wks, sacro-coccygeal TER. Mat age 24 yrs, gravidity 2.  
vter-3 2006; m; LB; 40 wks; Bwt 4100 g; TER, sacro-coccygeal. Mat age 19 yrs, gravidity 1.  
vter-4 2002; f; LB; 31 wks; Bwt 1930 g; TER, sacro-coccygeal (38 cm in diameter with hemangiomatosis areas and bleeding ulcers; anus is displaced forward, overstretched and deformed); died at 1 d; prenat at 22 wks, SB; prenat at 26 wks, coccygeal hygroma. Mat age 19 yrs, gravidity 1.  
vter-5 2004; m; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; TER, coccygeal (15x12x11 cm, paste consistency, with fluctuation; skin is unchanged). Mat age 26 yrs, gravidity 1.  
vter-6 2006; m; S; 31 wks; Bwt 3650 g; TER, sacro-coccygeal giant; prenat at 20 wks, polyhydr, sacro-coccygeal TER. Mat age 30 yrs, gravidity 1.  
vter-7 2008; f; ToP; 19 wks; TER, sacro-coccygeal; prenat at 19 wks, sacro-coccygeal TER. Mat age 28 yrs, gravidity 3.  
vter-8 2008; f; ToP; 20 wks; Bwt 400 g; TER, sacro-coccygeal (11x6x4 cm); prenat at 19 wks, sacro-coccygeal TER. Mat age 32 yrs, gravidity unknown.



vter-9 2009; f; LB; 40 wks; Bwt 3800 g; TER, sacro-coccygeal (10x7 cm); prenat at 39 wks, sacro-coccygeal TER. Mat age 24 yrs, gravidity 2.

vter-10 2009; f; LB; 41 wks; Bwt 3000 g; TER, maxillary. Mat age 27 yrs, gravidity 1.

#### Інші

vter-11 2005; m; LB; 38 wks; Bwt 4690 g; **terato-blastoma** sacro-coccygeal malignant (surgery: solid tuberous pear-shaped tumor, 10x11x10 cm, top of the tumor is like fish meat with degradation and contains regional lymph nodes 0.5 cm in diameter); prenat at 38 wks, urinary bladder anomaly. Mat age 19 yrs, gravidity 1.

### **Хмельницька область**

#### Ізольовані – Одноплідні вагітності (6 осіб)

kter-1 2002; f; LB; 37 wks; Bwt 1800 g; TER, sacro-coccygeal. Mat age 22 yrs, gravidity 1.

kter-2 2002; m; ToP; 25 wks; Bwt 220 g; TER, sacro-coccygeal; prenat at 18 wks, TER in coccygeal area of spine, breech presentation. Mat age 28 yrs, gravidity 1.

kter-3 2003; f; LB; 40 wks; Bwt 3200 g; TER, sacro-coccygeal; prenat oligohydr. Mat age 19 yrs, gravidity 1.

kter-4 2004; f; LB; 38 wks; Bwt 3750 g; TER of thymus; prenat at 37 wks, polyhydr, hydrothorax, ascites. Mat age 33 yrs, gravidity 3.

kter-5 2005; f; ToP; 18 wks; Bwt 220 g; TER, sacro-coccygeal; prenat at 18 wks, TER in coccygeal area of spine 58x43 mm. Mat age 30 yrs, gravidity 2.

kter-6 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 4370 g; TER, sacro-coccygeal. Mat age 28 yrs, gravidity 2.

#### Інші

kter-7 2005; m; ToP; 18 wks; Bwt 220 g; **THAB** R, R liver lobe eventrated; TER, sacro-coccygeal (7 cm in diameter, incl liver, cerebral, cartilaginous tissues); apl diaphr; prenat at 18 wks, fetal death, sacro-coccygeal TER. Mat fibromyoma of uterus, carbon monoxide poisoning. Mat age 30 yrs, gravidity 3.

### **Клінічні описи осіб з NTD, омфалоцеле, аномаліями стінки тіла та іншими аномаліями**

### **Волинська область**

ov-1 2002; u; SA; 17 wks; **AN; OM**; prenat 15 wks; mat age 48 yrs.

ov-2 2003; m; LB; 35 wks; Bwt 2100 g; at b OFC 30 cm, 3rd pct; suspected **Meckel-Gruber** complex; **ENC frontal; sacral rachischisis; OM; MIC; CL/P central; Meckel diverticulum; bilat polycys kidney**; bilat cryptorchidism; hyposp penile; micropenis; prenat 25 wks, oligohydramnios, chorioamnionitis; died at 9 d post surgery; autopsy: same malformations plus creberal edema; mat age 38 yrs, gravida 5; placenta 390 g.

ov-3 2004; f; ToP; 24 wks; **AN; OM**; prenat 20 wks; mat age 18 yrs, gravida 1.

ov-4 2005; u; ToP; 18 wks; **SB** unspecified, meningoencephalocele; **OM**; prenat at 14 wks; mat age 20 yrs, gravida 1.

ov-5 2008; m; ToP; 20 wks; Bwt 650 g; **ENC occipital; OM**; int hydroceph; prenat at 18 wks, hydroceph, hypopl cerebellum, ENC, OM; mat age 35 yrs, gravida 3.

ov-6 2009; f; ToP; 22 wks; Bwt 320 g; **CRA** (AN+rachischisis); **OM**; prenat at 20 wks, AN, rachischisis, OM; mat age 27 yrs, gravida 1.

ov-7 2000; f; ToP; 25 wks; Bwt 530 g; **INIEN; OM; CL/P bilat; pulm hypopl; trilocular heart; ectopic spleen and kidney; L clubfoot**; prenat at 22 wks; mat age 22 yrs, gravida 2.

ov-8 2001; u; ToP; 23 wks; **SB; OM**; prenat at 20 wks; mat fam two ectopic pregnancies and infertility; mat age 26 yrs, gravida 1.

## Хмельницька область

- ok-1 2004; m; ToP; 19 wks; **TW** dichorionic; **acardia**; AN, **OM**; agen spleen; amelia, upper L; mOPH; liver agen; anotia L; tetraoligodactyly; prenat at 19 wks; mat age 22 yrs.
- ok-2 2006, f; ToP; 22 wks; **SB** lumbar; **OM**; prenat at 19 wks; prev preg 2005 - TOP (SB lumbosacral); mat age 39 yrs, gravida 5.
- ok-3 2008, u; ToP; 14 wks; **CRA**; **OM**; prenat at 12 wks; mat age 26 yrs, gravida 1.
- ok-4 2006, f; ToP; 16 wks; **CRA**; **OM**; prenat at 16 wks; mat age 23 yrs; gravida 2.
- ok-5 2003, f; ToP; 19 wks; **INIEN**; **OM**; prenat at 19 wks; mat age 26 yrs, gravida 3.
- ok-6 2003; f; ToP; 20 wks; **CRA**; **OM**; prenat at 20 wks; mat age 24 yrs, gravida 2.
- ok-7 2009; u; SA; 20 wks; **SB, lumbar**; **OM**; **amb genitalia**; talipes calcaneovalgus; prenat at 18 wks; mat age 27 yrs, gravida 3.

## Рівненська область

Спостереження 2000-2009 років: c-3; f-2, 4-8; g-4; h-1; h-3; l-5; m-2; m-5; m-6 описані на попередніх стоінках.

## КІНЕЦЬ

## INVITED REVIEW ARTICLE

# Blastopathies and microcephaly in a Chernobyl impacted region of Ukraine

Wladimir Wertenleki<sup>1,2</sup>, Lyubov Yevtushok<sup>2,3</sup>, Natalia Zymak-Zakutnia<sup>2,4</sup>, Bin Wang<sup>5</sup>, Zoriana Sosyniuk<sup>2,3</sup>, Serhiy Lapchenko<sup>2</sup>, and Holly H. Hobart<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, College of Medicine, and <sup>5</sup>Department of Mathematics and Statistics, University of South Alabama, Mobile, Alabama, USA; <sup>2</sup>OMNI-Net for Children International Charitable Fund, <sup>3</sup>Rivne Regional Medical Diagnostic Center, Rivne, Rivne Province, <sup>4</sup>Khmelnitsky Perinatal Center, Khmelnytsky, Khmelnytsky Province, Ukraine; and <sup>6</sup>Cyto-Genetics Laboratory, Department of Pathology, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, USA

**ABSTRACT** This population-based descriptive epidemiology study demonstrates that rates of conjoined twins, teratomas, neural tube defects, microcephaly, and microphthalmia in the Rivne province of Ukraine are among the highest in Europe. The province is 200 km distant from the Chernobyl site and its northern half, a region known as Polissia, is significantly polluted by ionizing radiation. The rates of neural tube defects, microcephaly and microphthalmia in Polissia are statistically significantly higher than in the rest of the province. A survey of at-birth head size showed that values were statistically smaller in males and females born in one Polissia county than among neonates born in the capital city. These observations provide clues for confirmatory and cause-effect prospective investigations. The strength of this study stems from a reliance on international standards prevalent in Europe and a decade-long population-based surveillance of congenital malformations in two distinct large populations. The limitations of this study, as those of other descriptive epidemiology investigations, is that identified cause-effect associations require further assessment by specific prospective investigations designed to address specific teratogenic factors.

**Key Words:** blastopathies, Chernobyl, congenital malformations, ionizing radiation, sex ratio

## INTRODUCTION

The 1986 Chernobyl disaster in Ukraine (Chernobyl in Russian) is among the largest man-caused disasters and has impacted and continues to impact human health, ecologic integrity, and the social welfare of multiple generations of culturally and ethnically diverse large populations. Some have called the Chernobyl tragedy a “natural experiment” and as pointed out by Garruto et al. (1999) such events represent unique opportunities for studying biomedical processes, disease etiology, and pathogenesis in populations with diverse ethnic and genetic structures, living under special circumstances. This report summarizes the results of an investigation aimed at determining population-based rates and patterns of con-

genital malformations (CM) in the Rivne province of Ukraine during the 2000–2009 decade. Although two concurrent identical CM population-based surveillance programs are ongoing in Khmelnytsky and Volyn provinces, which adjoin Rivne, this report is focused on observations in the latter province. The term “blastopathies” appears in the title of this report to stress that the CM reported are present prior to the embryonic implantation and organogenesis, a notion elaborated upon later. To our knowledge, there are no other population-based long term investigations of CM rates and patterns relying on international methods, focusing on an area relatively proximal and heavily impacted by ionizing radiation (IR) from the 1986 Chernobyl disaster (Fig. 1). The northern half of the Rivne province is a region of forested wetlands known as Polissia, which is inhabited by a native population known as Polishchuks. Coincidentally, the fallout of Chernobyl IR impacted mostly the Rivne-Polissia zone henceforth referred to as Rivne-P or simply Polissia (note that there are also Polissia regions in Volyn, Zhytomyr and Kyiv provinces). The non-Polissia regions henceforth referred to as Rivne-nP were less impacted by Chernobyl IR. Noteworthy is that reports on the subject rarely point out contrasts between Rivne-P and Rivne-nP regions (Likhtarev et al. 1996, 2000; Zamostian et al. 2002). Polissia may be referred to as the Prypiat Marshlands or in older medical literature as Polissie, Poliesia, Polesky, and Polesie.

In this report, unless indicated otherwise, Polissia solely refers to Rivne-P, which is described in some detail in the Data Supplement. It is sufficient to underscore here that the native people of Rivne-P are known as Polishchuks and that they represent a population isolate surviving mostly by consumption of locally grown products, foods and fuels inherently contaminated by nuclides. Polishchuks continue to inhale and ingest nuclides and among whom, a growing proportion of individuals are exposed since birth. Furthermore, a growing proportion of pregnant Polishchuk women have themselves incorporated nuclides to which all of their conceived children are exposed prenatally. The large size and well defined nature of the Polishchuk population facilitates long term studies of the health and teratogenic impacts of protracted exposures to low levels of IR.

In this report, we confirm and expand previous studies in Rivne that demonstrated elevated population-based rates of CM and include initial results of a series of surveys that may reflect impacts of IR among other causes (Yuskiv et al. 2004; Wertenleki 2010). To sustain in Rivne and two adjoining provinces (Volyn and Khmelnytsky) ongoing population-based CM monitoring systems, which uphold international standards and international partnership, we established OMNI-Net, a not for profit international organization

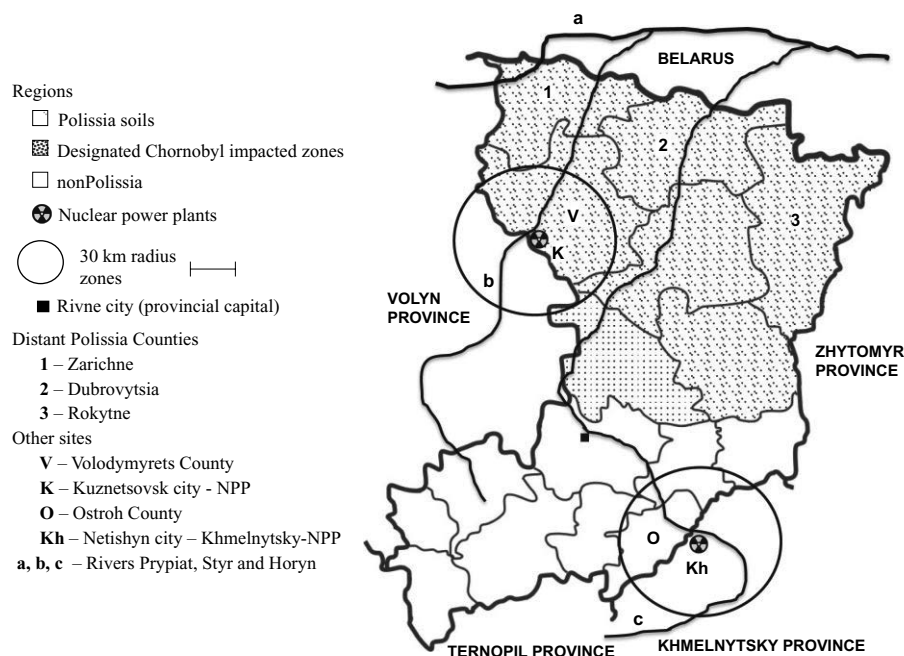
Correspondence: Wladimir Wertenleki, MD, 9 Oakway Drive, Mobile, AL 36608, USA. Email: wertenlekiomni@gmail.com

Received September 30, 2013; revised and accepted January 5, 2014.

DEDICATORY

This investigation is dedicated to past, present and future children in Ukraine and Japan.

**Fig. 1** Schematic representation of Rivne province counties indicating those with soils characteristics of a region called Polissia and those counties designated as impacted by Chornobyl ionizing radiation. Also shown is the area of “distant” Polissia, the location sites of nuclear power plants and the trajectory of major rivers of the region.



registered in Kyiv, Ukraine (Wertelecki 2006). This report primarily concerns observations in Rivne, which are occasionally expanded by observations in the two adjoining provinces. Among the goals of the OMNI-Net is to promote and maintain international research and humanitarian partnerships intended to define causes, and to promote treatments to minimize and prevent CM. In Rivne, the OMNI-Net center is co-located with the Clinical Genetics and Prenatal Fetal Ultrasonography Services of the Provincial Diagnostic Center of the Rivne province, henceforth referred to as OMNI-Net or Diagnostic Center. Our confidence in the significance of the observations we report not only rests in the confirmation of two previous analyses but also on a concurrence of favorable circumstances in Rivne that foster and sustain the ongoing population-based CM surveillance process integrated with clinical services and public health programs.

## METHODS AND DATA COLLECTION

In 1999, we designed and tested a birth medical report to concurrently fulfill Ministry of Health, provincial health care, and CM data collection needs. The scope and procedures of CM data collection and analysis are consistent with those upheld by the EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) and ICBDSR (International Clearinghouse for Births Defects Surveillance and Research) consortia of which OMNI-Net became a full partner.

Following approval by Ukrainian health authorities, formal CM population-based data collection started in 2000 and is ongoing. Rivne neonatologists are mandated by health authorities to personally complete a medical birth document that is equivalent to an expanded birth certificate. This investigation is focused on the population-based frequencies of eight CM collectively referred to as core-CM (cCM). Occasionally, five of these eight cCM are referred to as a pentad-cCM composed of conjoined twins (CTW), teratomas (TER), neural tube defects (NTD), microcephalies (MIC), and microphthalmias (mOPH), or as a triad-cCM composed of omphaloceles (OM), gastroschises (GASTR), and urinary bladder exstrophies (BLEXTR), respectively. Two sentinel or index CM, cleft lip with or without concurrent cleft palate (CL/P) and

Down syndrome are presented separately (Table S1d). The frequencies of other CM and malformation complexes mentioned are not population-based. Descriptions and patterns of Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) reflect collaborative investigations in partnership with investigators sponsored by the Collaborative Initiative on Fetal Alcohol Spectrum Disorders (CIFASD) promoted by the National Health Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Occasionally, observations stemming from mirror CM surveillance systems in two provinces that adjoin Rivne (Volyn and Khmelnytsky) are included. A companion Data Supplement includes a list of abbreviations, supplemental tables and figures indicated by a prefix (S), as well as individual summaries of clinical highlights, clues to which are inserted in the text between parentheses.

Definitions of cCM and other CM are those instituted by EUROCAT supplemented as needed by those found in authoritative reviews (Willis 1962; Warkany 1971; Warkany et al. 1981; Stevenson & Hall 2006). Regarding gastroschisis and other abdominal schises, criteria presented by Mastroiacovo et al. (2007) also apply. The computed NTD subcategories are encephaloceles, anencephaly, iniencephaly, cranio-rachis-schisis or anencephaly-spina bifida, and spina bifida. Spina bifida is further subcategorized as cervical, thoracic, and lumbo-sacral-coccygeal on the basis of the highest level and extent of the anomaly. These subcategories are combined into three groups, cephalad-NTD, spina bifida-NTD, and encephaloceles. The cephalad-NTD group includes anencephaly, iniencephaly and cranio-rachis-schisis. Microcephaly implies an occipital-frontal circumference of at least 3 standard deviations (SD) below the mean. When the number of observations permits, cCM are categorized as isolated and the rest as syndromic or not (Tables 1, S1c).

To convey the notion that conjoined twins, teratomas, NTD, OM, and BLEXTR arise prior to embryonal implantation, we may refer to these cCM as “blastopathies”. In the same spirit, those blastopathies associated with body wall defects can be referred to as “celosomias”. Regarding Down syndrome, and CL/P, these may be referred to as “sentinel” CM.

**Table 1** Population-based rates of unduplicated individuals and male-female (MF) proportions and ratios (M:F) of selected congenital malformations among live births in Rivne, Ukraine (2000–2009)<sup>1</sup>

| Categories                               | <i>n</i> | Rate | Unk <sup>a</sup> | Sex    |        | M : F <sup>b</sup>  |
|------------------------------------------|----------|------|------------------|--------|--------|---------------------|
|                                          |          |      |                  | M      | F      |                     |
| Live births                              | 145 437  |      | 28               | 75 292 | 70 117 | 1.07                |
| Neural tube defects (NTD)                | 309      | 21.2 | 66               | 114    | 129    | 0.88                |
| Cephalad <sup>2</sup>                    | 116      | 8.0  | 34               | 32     | 50     | 0.64** <sup>c</sup> |
| Anencephaly                              | 66       | 4.5  | 21               | 20     | 25     | 0.80                |
| Isolated                                 | 62       | 4.3  | 19               | 20     | 23     | 0.87                |
| Cranio-inien-rachis-schisis <sup>4</sup> | 50       | 3.4  | 13               | 12     | 25     | 0.48** <sup>d</sup> |
| Isolated                                 | 35       | 2.4  | 8                | 10     | 17     | 0.59                |
| Spina bifida cervico-thoracic            | 21       | 1.4  | 2                | 13     | 6      | 2.17                |
| Isolated                                 | 18       | 1.2  | 2                | 11     | 5      | 2.20                |
| Spina bifida lumbo-sacral                | 126      | 8.7  | 16               | 58     | 52     | 1.12                |
| Isolated                                 | 112      | 7.7  | 12               | 51     | 49     | 1.04                |
| Spina bifida site unknown                | 15       | 1.0  | 4                | 2      | 9      | 0.22* <sup>e</sup>  |
| Isolated                                 | 15       | 1.0  | 4                | 2      | 9      | 0.22* <sup>e</sup>  |
| Spina bifida combined                    | 162      | 11.1 | 22               | 73     | 67     | 1.09                |
| Encephalocele                            | 31       | 2.1  | 10               | 9      | 12     | 0.75                |
| Isolated                                 | 23       | 1.6  | 7                | 5      | 11     | 0.45                |
| Microcephaly <sup>5</sup>                | 68       | 4.7  | –                | 32     | 36     | 0.89                |
| Isolated                                 | 22       | 1.5  | –                | 6      | 16     | 0.38* <sup>f</sup>  |
| Microphthalmos <sup>6</sup>              | 24       | 1.7  | –                | 11     | 13     | 0.85                |
| Isolated                                 | 12       | 0.8  | –                | 6      | 6      | 1.00                |
| Omphalocele <sup>7</sup>                 | 38       | 2.6  | 12               | 20     | 6      | 3.33** <sup>g</sup> |
| Isolated                                 | 22       | 1.5  | 8                | 11     | 3      | 3.67* <sup>h</sup>  |
| Gastroschisis                            | 40       | 2.8  | 5                | 16     | 19     | 0.84                |
| Isolated                                 | 38       | 2.6  | 5                | 15     | 18     | 0.83                |
| Urinary bladder exstrophy <sup>8</sup>   | 13       | 0.9  | –                | 7      | 6      | 1.17                |
| Isolated                                 | 12       | 0.8  | –                | 7      | 5      | 1.40                |
| Conjoined twins <sup>9</sup>             | 7        | 0.5  | 2                | 1      | 4      | 0.25                |
| Isolated                                 | 5        | 0.3  | 2                | –      | 3      | n/c                 |
| Teratomas                                | 10       | 0.8  | 3                | 1      | 6      | 0.17                |
| Isolated                                 | 10       | 0.7  | 3                | 1      | 6      | 0.17                |
| Sacro-coccygeal                          | 9        | 0.6  | 3                | 1      | 5      | 0.20                |
| Isolated                                 | 9        | 0.6  | 3                | 1      | 5      | 0.20                |
| All                                      | 509      | 35.0 | 88               | 202    | 219    | 0.92                |
| Isolated                                 | 386      | 26.5 | 70               | 145    | 171    | 0.85* <sup>i</sup>  |

\*, \*\*, \*\*\*, indicate *P*-values of ≤0.05, 0.01, 0.001.

<sup>1–9</sup>See footnotes in Table 2.

<sup>a</sup>Unknown sex.

<sup>b</sup>M : F ratios are not counted for categories with less than five individuals of either sex.

|   | OR   | P     | CL         |
|---|------|-------|------------|
| c | 0.60 | 0.014 | 0.37, 0.95 |
| d | 0.45 | 0.014 | 0.20, 0.92 |
| e | 0.21 | 0.025 | 0.02, 1.00 |
| f | 0.35 | 0.018 | 0.11, 0.94 |
| g | 3.11 | 0.008 | 1.20, 9.45 |
| h | 3.42 | 0.039 | 0.90, 19.1 |
| i | 0.79 | 0.021 | 0.63, 0.99 |

### Data collection

Routine data collection is initiated by trained neonatologists who examine every liveborn and complete Part A of the birth document and Part B in the event that CM or dysmorphic signs are noted. Regarding stillbirths, obstetricians complete the birth document. Legal interruptions of pregnancies between 12th and 22nd weeks of gestation are registered separately. Part A of the birth document provides information about parents, conception, pregnancies, current gestation, birth measurements, and health status of every newborn. In Part B are recorded descriptions of anomalies in sufficient detail to fulfill reporting requirements by the Ministry of Health of Ukraine and parameters reported to EUROCAT. Training and formal interactions with neonatologists are at least twice yearly and with obstetricians quarterly in the context of reviews of prenatal fetal examinations. Reported CM or dysmorphic features are reviewed by OMNI-Net clinical geneticists and for the most part trigger tele-consultations and clinical referral of patients for further examinations. Parts A and B of the birth document are incorporated into individual clinical records. Clinical records integrate all other medical information concerning the patient, the parents, and relatives with disregard of the patient's age. Summaries of clinical records of patients with cCM are included in the Data Supplement. The monitoring of CM in Rivne is an active surveillance system. Twice yearly, children under state care in children's homes (former orphanages) are examined by OMNI-Net clinicians. Active search of CM also includes review of admissions to pediatric services, autopsies, and requests for social assistance programs related to childhood disabilities. Family histories are collected routinely from all individuals seeking clinical services from OMNI-Net clinicians. Currently, nearly 70% of pregnant women in Rivne seek prenatal clinical services at the Diagnostic Center generally between 18th–20th weeks of gestation. Virtually all assessed pregnant women agree to undergo fetal ultrasonographic examinations. Also, pregnant women are routinely screened concerning nutrition patterns and alcohol consumption and a substantial proportion agree to participate in clinical investigations sponsored by CIFASD alluded to earlier (Arenson et al. 2010; Mattson et al. 2010). Since 2008, pregnant women are urged and most agree to undergo whole body counts of Bq reflecting levels of incorporated  $^{137}\text{Cs}$ . The procedures adhered to are approved by the provincial health authorities and the Ethics Committee of the Lviv National Medical University.

### Surveys of teratogenic risk factors

We include in this report initial results of ongoing surveys focused on three known teratogenic risk factors in Rivne: isonomy as an index of elevated rates of consanguinity among the rural isolated Polishchuk native population in Rivne-P, the patterns of alcohol consumption by pregnant women, and the incorporated levels of IR by pregnant women and ambulatory patients. Regarding consanguinity, a survey of isonomy rates of family names (surnames) assigned to all neonates was computed in every county in Rivne. Isonomy rates are computed as the aggregate frequency (percentage) of the five most common family names in each county in Rivne. Other methods are either described in this section or in footnotes of the corresponding figures and tables presenting results. Information regarding nutrition and alcohol consumption is routinely requested from pregnant women seeking medical services from the Rivne Diagnostic Center. In addition, all patients are routinely asked to voluntarily participate in an expanded survey of nutritional habits, sources of inhalation of wood smoke or dust, and consumption of alcohol as well as to voluntarily undergo whole body counts of their incorporated  $^{137}\text{Cs}$  levels. These recordings are obtained by use of a single officially-calibrated device operated by

the Rivne Diagnostic Center staff. An additional survey determined incorporated  $^{137}\text{Cs}$  and  $^{90}\text{Sr}$  by potato plants grown in P.

### Case-by-case review, categorization and computation of rates

After a review by at least two clinical geneticists, an individual with a CM is included in the analyses. Singletons and non-singletons, live born or stillborn (fetal death after the 22nd week of gestation) and instances of interruption of pregnancy are included in the analyses, both by OMNI-Net and EUROCAT. Rivne cCM population-based rates are computed in dual terms; as unduplicated individuals or u-rates or as overall rates or t-rates. Implicitly and as shown in Tables 1,2, and S1a,b, u-rates may be lower than corresponding t-rates in function of individuals with multiple cCM (Tables 5,10,11, S2). EUROCAT and most of the literature on the subject report t-rates. Comparisons of Rivne with EUROCAT t-rates are calculated on the basis of 10 000 births. Frequencies within Rivne are in u-rates and t-rates computed on the basis of 10 000 live births. To compute u-rates, an individual with multiple core-CM is represented in the first applicable cCM category in a priority or hierarchical sequence (NTD, MIC, mOPH, OM, GSTR, BLEXTR, CTW and TER). All individuals with NTD are represented only in this category regardless of any other associated CM. The group of individuals with MIC excludes those with NTD and the group of those with mOPH excludes individuals who have either NTD or microcephaly, and so on. Male-Female proportions (M-F) or ratios (M : F) are presented when there are at least five known individuals of either sex.

Statistical comparisons are included in various tables particularly for their descriptive values. We rely on the one-tailed Fisher's exact test, Cochran-Mantel-Haenszel and Breslow-Day tests and for head circumference data analysis on methods as described by Wang and Wertelecki (2013). We chose a significance level of 0.05 and test an alternative hypothesis that the risk is higher in Rivne-P than in Rivne-nP. The *P*-values and 95% confidence intervals are computed using SAS 9.2 software (<http://www.sas.com/>). Generally, the CM rates observed in Rivne are compared with rates from elsewhere reported to EUROCAT, ICBDSR and rates based on analyses of MACDP data (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Programs of the Centers for Disease Control and Prevention) or population-based studies. Regarding health effects of exposure to low levels of IR, the core reference source is the BEIR V report (1990).

## RESULTS

Among 145 437 live births in Rivne between 2000 and 2009 are included 2348 (1.61%) infants with anomalies noted before one year of age. This analysis concerns eight congenital malformations henceforth referred to as a group of cCM that includes conjoined twins, teratoma, NTD, microcephaly, mOPH, OM, gastroschisis, and exstrophy of the bladder. In the Tables 1,2 are shown population-based rates of unduplicated individuals (u-rates) of cCM and male-female proportions (M-F) as well as ratios (M : F) and the actual numbers of observed individuals are shown in Tables S1b and S2 and other companion tables.

The overall M : F ratio in Rivne is 1.07 and in Rivne-P and Rivne-nP is 1.08 and 1.07 respectively (Tables 1 and S2). The relative frequencies of mothers in Rivne-P and Rivne-nP who are under 20 years of age are 8.98% to 9.92%, respectively, and of mothers who are at least 35 years old are 8.87% to 6.75%, respectively. It is beyond the scope of this report to address other demographic characteristics in Rivne-P or Rivne-nP.

**Table 2** Population-based unduplicated rates per 10 000 live births of individuals with selected congenital malformations in Rivne, Ukraine<sup>1</sup>

| Categories                               | Polissia  |           |           | Non-Polissia |           | Polissia  |           | Non-Polissia |           | Polissia vs. non-Polissia |         |
|------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|---------------------------|---------|
|                                          | 2000–2004 | 2005–2009 | 2000–2009 | 2000–2004    | 2005–2009 | 2000–2009 | 2000–2009 | 2000–2009    | 2000–2009 | OR                        | P-value |
| Neural tube defects (NTD)                | 29.1      | 23.5      | 14.8      | 18.4         | 14.8      | 26.1      | 16.4      | 1.59         | ***       | 1.26, 2.02                | CL      |
| Cephalad <sup>2</sup>                    | 9.5       | 10.1      | 4.8       | 7.8          | 4.8       | 9.8       | 6.2       | 1.59         | **        | 1.08, 2.37                |         |
| Anencephaly                              | 6.2       | 4.1       | 3.0       | 5.1          | 3.0       | 5.1       | 4.0       | –            | n/s       | –                         |         |
| Isolated                                 | 5.6       | 3.9       | 3.0       | 4.8          | 3.0       | 4.7       | 3.8       | –            | n/s       | –                         |         |
| Non-NTD malformations <sup>3</sup>       | n/c       | n/c       | –         | n/c          | –         | n/c       | n/c       | –            | n/c       | –                         |         |
| Cranio-inien-rachis-schisis <sup>4</sup> | 3.3       | 5.9       | 1.8       | 2.7          | 1.8       | 4.7       | 2.2       | 2.15         | **        | 1.15, 4.16                |         |
| Isolated                                 | 2.1       | 4.1       | 1.5       | 1.8          | 1.5       | 3.2       | 1.6       | 1.94         | *         | 0.92, 4.27                |         |
| Other malformations                      | n/c       | 1.8       | n/c       | n/c          | n/c       | 1.5       | n/c       | –            | n/s       | –                         |         |
| Spina bifida cervico-thoracic            | 3.3       | 1.6       | n/c       | –            | n/c       | 2.3       | n/c       | 4.29         | **        | 1.40, 17.5                |         |
| Isolated                                 | 2.4       | 1.6       | n/c       | –            | n/c       | 1.9       | n/c       | 3.53         | *         | 1.11, 14.7                |         |
| Other malformations                      | n/c       | –         | –         | –            | –         | n/c       | –         | –            | n/c       | –                         |         |
| Spina bifida lumbo-sacral                | 10.1      | 10.3      | 7.0       | 7.2          | 7.0       | 10.2      | 7.1       | 1.44         | *         | 0.99, 2.09                |         |
| Isolated                                 | 8.9       | 9.3       | 6.5       | 6.0          | 6.5       | 9.1       | 6.3       | 1.45         | *         | 0.98, 2.16                |         |
| Syndromes                                | n/c       | –         | –         | –            | –         | n/c       | –         | –            | n/c       | –                         |         |
| Other malformations                      | n/c       | n/c       | n/c       | n/c          | n/c       | 0.97      | 0.8       | –            | n/s       | –                         |         |
| Spina bifida site unknown                | 3.3       | –         | –         | n/c          | –         | 1.5       | n/c       | –            | n/s       | –                         |         |
| Isolated                                 | 3.3       | –         | –         | n/c          | –         | 1.5       | n/c       | –            | n/s       | –                         |         |
| Spina bifida combined                    | 16.6      | 11.9      | 8.0       | 8.4          | 8.0       | 14.1      | 8.2       | 1.71         | ***       | 1.24, 2.40                |         |
| Encephalocoele                           | 3.0       | 1.6       | 2.0       | 2.1          | 2.0       | 2.2       | 2.1       | –            | n/s       | –                         |         |
| Isolated                                 | 2.1       | 1.3       | 1.5       | 1.5          | 1.5       | 1.7       | 1.5       | –            | n/s       | –                         |         |
| Syndromes                                | n/c       | n/c       | –         | –            | –         | n/c       | n/c       | –            | n/c       | –                         |         |
| Other malformations                      | n/c       | –         | n/c       | n/c          | n/c       | n/c       | n/c       | –            | n/c       | –                         |         |
| Microcephaly <sup>5</sup>                | 5.3       | 6.7       | 3.3       | 3.3          | 3.3       | 6.1       | 3.3       | 1.85         | **        | 1.10, 3.18                |         |
| Isolated                                 | 2.7       | 1.3       | 1.3       | n/c          | 1.3       | 1.9       | 1.1       | –            | n/s       | –                         |         |
| Syndromes                                | n/c       | 2.8       | 1.8       | 2.1          | 1.8       | 2.1       | 1.9       | –            | n/s       | –                         |         |
| Other malformations                      | 1.5       | 2.6       | n/c       | n/c          | n/c       | 2.1       | n/c       | 7.57         | ***       | 1.76, 68.2                |         |
| Microphthalmos <sup>6</sup>              | 1.8       | 3.1       | n/c       | n/c          | n/c       | 2.5       | 0.8       | 3.03         | *         | 1.15, 9.32                |         |
| Isolated                                 | n/c       | 1.6       | n/c       | –            | n/c       | 1.1       | n/c       | –            | n/s       | –                         |         |
| Syndromes                                | –         | n/c       | –         | n/c          | –         | n/c       | n/c       | –            | n/c       | –                         |         |
| Other malformations                      | n/c       | n/c       | –         | n/c          | –         | 1.0       | n/c       | 7.07         | *         | 0.91, 318                 |         |



Table 2 (Continued)

| Categories                             | Polissia  |           |           | Non-Polissia |           |           | Polissia vs. non-Polissia |         |            |
|----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|-----------|---------------------------|---------|------------|
|                                        | 2000–2004 | 2005–2009 | 2000–2004 | 2005–2009    | 2000–2004 | 2005–2009 | OR                        | P-value | CL         |
| Omphalocele <sup>7</sup>               | 1.8       | 1.8       | 2.4       | 4.3          | 1.8       | 1.8       | 0.52                      | (*)     | 0.25, 1.07 |
| Isolated                               | n/c       | n/c       | 1.8       | 2.8          | 0.7       | 0.7       | 0.30                      | (**)    | 0.09, 0.84 |
| Syndromes                              | n/c       | n/c       | n/c       | –            | n/c       | n/c       | –                         | n/c     | –          |
| Other malformations                    | n/c       | n/c       | n/c       | 1.5          | 0.8       | 0.8       | –                         | n/s     | –          |
| Gastroschisis                          | n/c       | 3.4       | 3.3       | 3.0          | 2.3       | 2.3       | –                         | n/s     | –          |
| Isolated                               | n/c       | 3.4       | 3.0       | 3.0          | 2.2       | 2.2       | –                         | n/s     | –          |
| Other malformations                    | n/c       | –         | n/c       | –            | n/c       | n/c       | –                         | n/c     | –          |
| Urinary bladder exstrophy <sup>8</sup> | n/c       | n/c       | n/c       | n/c          | 1.1       | 1.1       | –                         | n/s     | –          |
| Isolated                               | n/c       | n/c       | n/c       | n/c          | 1.1       | 1.1       | –                         | n/s     | –          |
| Other malformations                    | –         | –         | n/c       | –            | –         | –         | –                         | n/c     | –          |
| Conjoined twins <sup>9</sup>           | n/c       | –         | n/c       | n/c          | n/c       | n/c       | –                         | n/s     | –          |
| Isolated                               | n/c       | –         | n/c       | n/c          | n/c       | n/c       | –                         | n/c     | –          |
| Other malformations                    | –         | –         | n/c       | n/c          | –         | –         | –                         | n/c     | –          |
| Teratomas                              | 1.5       | n/c       | n/c       | n/c          | 0.8       | 0.8       | –                         | n/s     | –          |
| Isolated                               | 1.5       | n/c       | n/c       | n/c          | 0.8       | 0.8       | –                         | n/s     | –          |
| Sacro-coccygeal                        | 1.5       | n/c       | n/c       | n/c          | 0.8       | 0.8       | –                         | n/s     | –          |
| Isolated                               | 1.5       | n/c       | n/c       | n/c          | 0.8       | 0.8       | –                         | n/s     | –          |
| All                                    | 42.4      | 39.8      | 29.8      | 28.4         | 41.0      | 41.0      | 1.42                      | ***     | 1.18, 1.70 |
| Isolated                               | 32.6      | 28.2      | 22.3      | 23.3         | 30.3      | 30.3      | 1.33                      | **      | 1.08, 1.63 |
| Syndromes                              | 2.4       | 4.1       | 2.7       | 1.8          | 3.3       | 3.3       | –                         | n/s     | –          |
| Other malformations                    | 7.4       | 7.5       | 4.8       | 3.3          | 7.5       | 7.5       | 1.88                      | **      | 1.18, 3.06 |

<sup>1</sup>Actual counts of unduplicated individuals are found in Table S1b. All births in Rivne are 145 437, in Polissia, 72 379, and in non-Polissia, 73 058 (observations in non-Polissia are in *italics*). Individuals with congenital malformations (CM) are represented only in one category and include those liveborn or not and singletons or not; individuals with holoprosencephaly are excluded from the Tables 1,2, and S1a,b,c series; population rates of CM detected up to one year of age are calculated per 10 000 live births. One-tailed *P*-values are calculated with 95% confidence limits for categories with at least five individuals represented or alternatively are shown as not computed (n/c). *P*-values are denoted by \*\*\*, ≤0.001; \*\*, ≤0.01; \*, ≤0.05, or n/s for non-significant. *P*-values in parentheses indicate a negative association. Odds ratio (OR) and confidence limits (CL) are also shown.

<sup>2</sup>Cephalad includes intencephaly, anencephaly (or acrania) associated or not with rachis-schisis or spina bifida. Encephalocoeles are computed separately.

<sup>3</sup>Microphthalmia (c-1); cleft lip (c-2); omphalocele (c-3); esophageal atresia (d-1).

<sup>4</sup>Includes intencephaly and anencephaly-rachis-schisis.

<sup>5</sup>Excluded are two singletons and one twin with holoprosencephaly (hol-6, 20; tw-1); also excluded is an individual incompletely described (z-2) diagnosed at 20 weeks of gestation with a holoprosencephaly spectrum and a single orbit, who is represented among conjoined twins. Included in this category as isolated microcephaly are two individuals who had microcephaly and microphthalmia not associated with extra-ocular anomalies (ri-8, 12).

<sup>6</sup>Excluded is one individual represented among anencephalics (c-1); four individuals with microcephaly (ri-8, 12; t-8; s-2); and one individual (z-2), who is represented among conjoined twins and further described in footnote (5).

<sup>7</sup>Excluded is one individual represented among anencephalics (c-3); seven individuals with cranio-rachis-schisis (f-2, 4–8; g-4); six individuals with spina bifida (h-1, 3; l-5, m-2, 5, 6); two individuals with microcephaly (t-9, u-2); and two individuals with microphthalmia (v-1; w-1).

<sup>8</sup>Excluded is one individual with spina bifida (h-3).

<sup>9</sup>Excluded is one member of a set of conjoined twins (h-1) with spina bifida and represented among other individuals with spina bifida.

**Table 3** Highest population rates<sup>a</sup> in Europe (2005–2009)<sup>b</sup> of four congenital malformations (including percent of NTD-impacted terminated pregnancies)<sup>c</sup> compared to rates in Polissia and non-Polissia regions of Rivne Province, Ukraine (2000–2009)

| Neural tube defects              | Microcephaly            | Microphthalmia                      | Conjoined twins                      |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 25.96 (51) <sup>c</sup> Polissia | 6.35 Polissia           | 3.57 Polissia                       | 0.55 Rivne                           |
| 16.33 (68) non-Polissia          | 5.35 Wales              | 1.63 Wales                          | 0.49 North England                   |
| 14.47 (81) N. England            | 5.03 South-West England | 1.51 Dublin                         | 0.35 Wales and Wessex                |
| 13.60 (84) Wales                 | 4.52 Valencia           | 1.22 N Netherlands and non-Polissia | 0.31 E. Midlands and South Yorkshire |
| 12.77 (87) Paris                 | 3.88 Basque C. (Spain)  | 1.21 South-West England             | 0.26 Wiekopolska                     |

<sup>a</sup>Rate per 10 000 births of congenital malformations (not individuals) inclusive of live births, fetal deaths of 20 or more weeks of gestation and termination of pregnancies.

<sup>b</sup>Rates reported by full member registries located in Europe who reported at least 30 000 births during the 2006–2008 and at least 30 instances of neural tube defects (NTD). These criteria were met by the 19 registries shown. Excluded were registries from Zagreb (Croatia), Odense (Denmark), Strasbourg (France), Mainz (Germany), Cork and Kerry (Ireland), SE Ireland, Malta, Barcelona (Spain), Vaud (Switzerland); South Portugal. Excluded are registries from Saxony-Anhalt (Germany) and Styria (Austria) whose data are under review. Ukraine is excluded and instead, rates from Rivne province in Ukraine subdivided as Polissia and non-Polissia regions are presented. The rates are calculated adhering to EUROCAT methods. Eurocat data are accessible on the web-site. Note: EUROCAT occasionally introduces data updates. The data shown above was accessed on 29 November 2013.

<sup>c</sup>Percent of pregnancy terminations.

In Rivne, large proportions of pregnancies associated with cCM are detected prenatally and are medically interrupted. In Polissia, during the first and second 5-year study periods, 69% and 88% of NTD were detected prenatally, respectively. In nP the percent was 82–97%. Many of these NTD related pregnancies were medically interrupted; in Polissia, during the first and second 5-year periods, 47% and 55% respectively and in Rivne-nP the percent was 59–75%, respectively (Data Supplement). The above described temporal and Rivne-P-nP contrasts reflect, in our view, a gradual introduction of upgrades of technical resources combined with cognitive enhancements, particularly in the sphere of fetal ultrasonography. These trends spread from the capital city where OMNI-Net is located toward the peripheries such as the most distant northern counties in the Polissia region. The frequency of NTD-related pregnancy terminations across Europe compared with Polissia and Rivne-nP are summarized in Table 3 and in Table S5, which also include observations concerning OM and data from most partners of EUROCAT. The frequency of terminations of OM-related pregnancies is consistently lower than terminations of NTD-related pregnancies. The terminations of NTD-related pregnancies in Rivne-P are the lowest reported to EUROCAT. These comparisons sustain our view that higher rates of prenatal detection are not a basis for the pentad-cCM rates in Polissia to be among the highest in Europe.

Concerning other temporal contrasts of CM frequencies in Rivne-P and Rivne-nP, while the overall frequencies of cCM, NTD, and spina bifida are statistically significantly higher in P during both 5-year study periods, the frequencies of cranio-inien-rachis-schisis, MIC, and mOPH are statistically significantly higher only during the second 5-year study period. However, it is also evident that the frequencies of all of these cCM are higher in P during the first and second study periods. This fact, in our view, is biologically significant although in some instances such contrasts do not reach statistical significance, which is at least in part due to a limited number of observations (Table S1a,b).

## NTD

In Rivne, there are 309 individuals with NTD, of whom 31 (10%) have an encephalocele (Table 1 and S1b). The prevalence of

encephaloceles is similar in Polissia and Rivne-nP. The overall M-F proportion in Rivne among non-syndromic encephaloceles is 7–12 (Table S9). To provide sufficient data to compute subcategories of encephaloceles, an analysis expanded to include encephaloceles observed in Rivne and two adjoining provinces where the t-rates are 2.13 and 1.54, respectively. Among 63 non-syndromic encephaloceles, 41 (65%) were occipital and the M-F proportion was 10–18 (Table S9).

In Rivne, and in contrast to encephaloceles, NTD subcategories are statistically significantly more frequent in Polissia. The overall M : F ratio in Rivne is 1.07 compared to 0.64 among those with cephalad-NTD and 1.09 among those with spina bifida, respectively. Another NTD preferential association is with OM noted in 4.5% of individuals or conversely in 25% of individuals with OM. An analysis of this association noted in Rivne and the two adjoining provinces demonstrates that it is the strongest among instances of cephalad-NTD (Table S7). The association was noted in 1.8%, 29%, 9%, 3.2% and 2.3% among 223, 17, 85, 62 and 280 instances of anencephaly, iniencephaly, cranio-rachis-schisis, “high” spina bifida (above the first lumbar vertebra), and lumbo-sacral spina bifida, respectively. In Rivne, a female prevalence was evident among the cephalad-NTD-OM and absent among those with spina bifida-OM associations where the M-F proportions were 2-9 and 3-2 respectively.

The 14 instances of NTD-OM preferential associations or dyads is indicative of a significantly higher risk for individuals to have this association ( $P < 0.001$ , odds ratio in Rivne-P is 93.12 and the 95% confidence limits are from 23.28 to 273.05; in Rivne-nP, the odds ratio is 268.81 and the 95% confidence limits are from 106.24 to 648.18). The Cochran-Mantel-Haenzel and Breslow-Day tests show that the strength of the NTD-OM association is similar in Polissia and Rivne-nP ( $P$ -value = 0.1157), and that the overall risks are still very significant ( $P$ -value < 0.0001; OR = 174.95; 95% CL, 95.59 to 325.79). Another NTD preferential association is with twinning, which was noted in eight individuals or 2.6% of NTD instances (Table S4). A tendency to engender twinning events is also evident among relatives of NTD patients, in particular if maternal (Fig. 3).

**Table 4** Individuals<sup>a</sup> with prevalent malformation syndromes associated with microcephaly in Rivne Province (2000–2009)

| Category <sup>a</sup>              | Rate <sup>a</sup> | Polissia |    |    | Non-Polissia |     |    | Rivne Province |      |     |    |    |
|------------------------------------|-------------------|----------|----|----|--------------|-----|----|----------------|------|-----|----|----|
|                                    |                   | Sex      |    |    | Sex          |     |    | Sex            |      |     |    |    |
|                                    |                   | All      | M  | F  | Rate         | All | M  | F              | Rate | All | M  | F  |
| FASD <sup>b</sup>                  | 5.1               | 37       | 19 | 18 | 5.7          | 42  | 25 | 17             | 5.4  | 79  | 44 | 35 |
| Included in alternative categories | 1.4               | 10       | 7  | 3  | 1.5          | 11  | 6  | 5              | 1.4  | 21  | 13 | 8  |
| among Microcephaly                 | 1.2               | 9        | 7  | 2  | 1.5          | 11  | 6  | 5              | 1.4  | 20  | 13 | 7  |
| PATAU SYNDROME/TRISOMY 13          | n/c               | 9        | 5  | 4  | n/c          | 11  | 8  | 2              | n/c  | 20  | 13 | 6  |
| Included in alternative categories | n/c               | 8        | 5  | 3  | n/c          | 9   | 6  | 2              | n/c  | 17  | 11 | 5  |
| Holoprosencephaly                  | n/c               | 5        | 3  | 2  | n/c          | 6   | 4  | 1              | n/c  | 11  | 7  | 3  |
| Microphthalmia                     | n/c               | 2        | 1  | 1  | n/c          | 1   | 1  |                | n/c  | 3   | 2  | 1  |
| Omphalocele                        | n/c               | 1        | 1  |    | n/c          | 1   |    | 1              | n/c  | 2   | 1  | 1  |
| Microcephaly                       |                   |          |    |    | n/c          | 1   | 1  |                | n/c  | 1   | 1  |    |
| HOLOPROSENCEPHALY <sup>c</sup>     | n/c               | 13       | 8  | 5  | n/c          | 23  | 12 | 7              | n/c  | 36  | 20 | 12 |
| Associations                       |                   |          |    |    |              |     |    |                |      |     |    |    |
| and Microcephaly <sup>d</sup>      | n/c               | 2        | 2  |    | n/c          | 1   | 1  |                | n/c  | 3   | 3  |    |
| and Microphthalmia <sup>e</sup>    | n/c               | 3        | 2  | 1  | n/c          | 2   | 1  | 1              | n/c  | 5   | 3  | 2  |
| and Teratoma <sup>f</sup>          | n/c               | 1        |    | 1  |              |     |    |                | n/c  | 1   |    | 1  |

<sup>a</sup>In contrast to Table 2 and its derivatives where individuals are only represented once, in this table the rate is calculated as total impacted individuals who may be represented in several malformation categories (shown in capital letters). Individuals represented in sub-categories are mutually exclusive. Also note an alternative presentation of similar data in Table 4,5 and clinical summaries of all individuals contained in the Data Supplement. M indicates males and F indicates females.

<sup>b</sup>FASD, Fetal Alcohol Spectrum Disorders.

<sup>c</sup>Includes Patau syndrome (see above).

<sup>d</sup>Includes one individual (hol-6) with holoprosencephaly-microcephaly-microphthalmos association.

<sup>e</sup>Excludes above individual (hol-6).

<sup>f</sup>Included one individual with cervico-faringeal teratoblastoma (neo-1).

n/c, not computed.

Microcephaly u-rates and t-rates are summarized in Tables 1,2,4,5 and S1b,2. The Rivne u-rate of 4.7 reflects the ascertainment of 68 unique individuals with microcephaly inclusive of instances of concurrent mOPH and exclusive of instances associated with holoprosencephaly or NTD. The u-rates in Polissia and Rivne-nP are 6.1 and 3.3, respectively, which represents a statistically significant contrast (Table 2 above). Among individuals with microcephaly, female prevalence is most evident in instances of isolated microcephaly where the M-F proportion is 6–16 (Table 1). In contrast, there is no female prevalence among those with syndromic microcephaly including instances of FASD or Patau or trisomy 13 syndromes. There are 30 individuals with mOPH who are not concurrently microcephalic, 12 of whom have no associated CM. Among these 30 individuals, 22 and eight are from Polissia and Rivne-nP, respectively, which represents a statistically significant contrast. Concerning sex prevalence, the observed M-F proportions are equivocal. In Table 4, syndromes and CM complexes often associated with microcephaly and/or mOPH are shown.

In Table 5, we present the instances and t-rates of microcephaly and/or mOPH associated with holoprosencephaly, FASD and Patau-trisomy 13 complexes.

Among 71 individuals with microcephaly, 28% represent instances of FASD and 1.4% represent Patau syndrome. From a perspective of FASD, 75% of individuals did not meet the strict definition of microcephaly adopted for this investigation (3 SD below norm). However, these individuals may have lesser degrees

of microcephaly or reductions of head circumferences. Among 36 individuals with holoprosencephaly, 22% had concurrent microcephaly, mOPH or both and furthermore, nearly 50% of individuals with Patau syndrome had concurrent holoprosencephaly. These observations are among the reasons for the exclusion of holoprosencephaly from computations of microcephaly u-rates reported in Tables 1,2. In summary, instances of isolated microcephaly represent 32% and instances associated with non-syndromic CM represent another 25% (Table S1b and Data Supplement).

Regarding alcohol teratogenesis, a survey of alcohol consumption by pregnant women demonstrated, as summarized in Table 6, that alcohol consumption during pregnancy was least prevalent in Polissia and most prevalent in the eponymous capital cities of Rivne and Khmelnytsky. Furthermore, as shown in Table S3 the frequency of instances of FASD is higher in Rivne-nP than in Polissia.

Microcephaly may be caused by autosomal recessive and other genetic mutations as well as by teratogenic impacts such as from IR or alcohol, among other environmental insults. In anticipation of prospective investigations oriented to determine the pathogenesis and etiology of microcephaly and other cCM, there are several ongoing surveys in Rivne. Concerning genetic mutations, initial results of a survey of isonomy rates of family surnames assigned to all neonates in every county in Rivne are summarized in Figure S1 where the highest rates are evident in the most northern counties of Polissia.

**Table 5** All individuals with microcephaly and associated anomalies in Rivne Province, Ukraine (2000–2009)<sup>a</sup>

| Category <sup>a</sup>                | Polissia |       |     |    | Non-Polissia |      |     |    | Rivne Province |      |       |
|--------------------------------------|----------|-------|-----|----|--------------|------|-----|----|----------------|------|-------|
|                                      | All      | Rate* | Sex |    | All          | Rate | Sex |    | All            | Rate | M : F |
| MIC (all individuals) <sup>b</sup>   | 46       | 6.4   | 22  | 24 | 25           | 3.4  | 13  | 12 | 71             | 4.9  | 0.97  |
| MIC (no HOLOP, no mOPH) <sup>c</sup> | 26       | 3.6   | 10  | 16 | 10           | 1.4  | 4   | 6  | 36             | 2.5  | 0.64  |
| Isolated                             | 12       | 1.7   | 3   | 9  | 8            | 1.1  | 3   | 5  | 20             | 1.4  | 0.43  |
| MIC and HOLOP (no mOPH) <sup>c</sup> | 1        | n/c   | 1   |    | 1            | n/c  | 1   |    | 2              | n/c  | n/c   |
| Isolated                             |          |       |     |    | 1            | n/c  | 1   |    | 1              | n/c  | n/c   |
| MIC and mOPH (no HOLOP) <sup>c</sup> | 3        | n/c   |     | 3  |              |      |     |    | 3              | n/c  | n/c   |
| Isolated                             | 2        | n/c   |     | 2  |              |      |     |    | 2              | n/c  | n/c   |
| MIC and mOPH and HOLOP <sup>c</sup>  | 1        | n/c   | 1   |    |              |      |     |    | 1              | n/c  | n/c   |
| Syndromic MIC                        | 15       | 2.1   | 10  | 5  | 14           | 1.9  | 8   | 6  | 29             | 2.0  | 1.64  |
| Patau Syndrome                       |          |       |     |    | 1            | n/c  | 1   |    | 1              | n/c  | n/c   |
| FASD <sup>d</sup>                    | 9        | 1.2   | 7   | 2  | 11           | 1.5  | 6   | 5  | 20             | 1.4  | 1.86  |
| mOPH (no MIC) (all individuals)      | 22       | 3.0   | 10  | 12 | 8            | 1.1  | 4   | 4  | 30             | 2.1  | 0.88  |
| mOPH (no HOLOP) <sup>c</sup>         | 16       | 2.2   | 7   | 9  | 5            | 0.7  | 2   | 3  | 21             | 1.4  | 0.75  |
| Isolated                             | 8        | 1.1   | 5   | 3  | 4            | n/c  | 1   | 3  | 12             | 0.8  | 1.00  |
| mOPH and HOLOP <sup>c</sup>          |          |       |     |    | 2            | n/c  | 1   | 1  | 2              | n/c  | n/c   |
| Isolated                             |          |       |     |    | 1            | n/c  | 1   |    | 1              | n/c  | n/c   |
| Syndromic mOPH                       | 6        | 0.8   | 3   | 3  | 1            | n/c  | 1   |    | 7              | 0.5  | n/c   |
| mOPH and Patau Syndrome <sup>e</sup> | 5        | 0.7   | 3   | 2  | 1            | n/c  | 1   |    | 6              | 0.4  | n/c   |

\*Statistically significantly higher t-rates in Polissia are noted among all MIC individuals ( $P$ -value 0.008; OR 1.86; CL 1.12, 3.16); among MIC excluding HOLOP and mOPH ( $P$ -value 0.005; OR 2.63; CL 1.23, 6.10); among mOPH excluding MIC ( $P$ -value 0.008; OR 2.78; CL 1.19, 7.21); among mOPH excluding HOLOP ( $P$ -value 0.01; OR 3.23; CL 1.13, 11.3); and nearly significantly higher rates among syndromic mOPH ( $P$ -value 0.06; OR 6.06; CL 0.73, 278.6).

<sup>a</sup>Individuals may be represented in various categories. Unduplicated individuals are presented in Table 2 and further information is given in the Data Supplement.

<sup>b</sup>Includes 4 individuals with mOPH.

<sup>c</sup>Excludes associated syndromic malformations.

<sup>d</sup>Includes one individual ( $s$ -2) with concurrent MIC-FASD-mOPH.

<sup>e</sup>Includes two individuals with mOPH-Patau-HOLOP combination (hol-22, 23).

F, female; FASD, fetal alcohol spectrum disorder; HOLOP, holoprosencephaly; M, male; M : F, male : female ratio; MIC, microcephaly; mOPH, microphthalmia; n/c, not computed.

Concerning IR, an analysis of whole body counts of incorporated <sup>137</sup>Cs obtained from 6026 pregnant women shows that the highest levels are found among those who reside in the same three northernmost counties of Rivne-P with the highest isonomy rates. The actual IR levels incorporated by pregnant women, by site of residence, are illustrated in Table 7 and in Figure S2 of the Data Supplement. In terms of official IR protection standards, 48% of pregnant women residing in northern counties of Polissia incorporated <sup>137</sup>Cs above the maximum permissible level. The analysis of 12 327 and 6706 recordings obtained from ambulatory pediatric and adult male patients demonstrates that 12% and 6%, respectively, incorporated <sup>137</sup>Cs above official norms.

Taking into consideration the high consumption by the Polissia population of locally grown potatoes, the results of a survey of incorporated IR by these plants shown in Table 8 are of interest. An analysis of dry stems of potato plants shows <sup>137</sup>Cs and <sup>90</sup>Sr incorporated levels by these plants in approximately 2:1 proportions.

Table 9 illustrates major sources of incorporation of nuclides by pregnant women in Polissia. Main sources of inhalation are from

smoke and dust and sources of ingestion are from the use of water from shallow water-wells and consumption of locally produced nutrients. The calculated levels of <sup>137</sup>Cs ingested daily are 268 Bq or above the declared daily upper limit of 210 Bq by the Ministry of Health (Decree 106, 1991).

The current analysis of microcephaly defined as an occipito-frontal circumference (OFC) at least 3 SD below norms excludes lesser degrees of head size reductions. To assess this omission, we analyzed birth weights and at-birth OFC measurements obtained from all infants born in a Polissia county (Zarichne) and Rivne city located in Rivne-nP. The analysis compared 2476 male and 2305 female infants born in Zarichne county with 13 086 male and 12 155 female infants born in Rivne city. The physiologic slightly larger birth weights of male infants were evident among infants from the Rivne-P and Rivne-nP sites. As shown in Figure S3, sex-specific birth weights in Rivne-nP and Rivne-P were similar. On the other hand, the occipito-frontal head circumferences (OFC) of the same infants were smaller among those from Polissia (Fig. 2). Analyses limited to infants born after at least 38 weeks of gestation

**Table 6** Alcohol consumption by pregnant women (%)

| Area of Residence | Women | AE <sup>1</sup> | OR   | P      | CL         |
|-------------------|-------|-----------------|------|--------|------------|
| Polissia          | 852   | 13 (1.53)       | –    | –      | –          |
| Non-Polissia      | 1417  | 67 (4.73)       | 0.31 | <0.001 | 0.16, 0.58 |
| Rivne City        | 566   | 36 (6.36)       | 0.23 | <0.001 | 0.11, 0.45 |
| Khmelnysky City   | 1062  | 47 (4.43)       | 0.33 | <0.001 | 0.17, 0.63 |

Data from Rivne (2009–2010) and Khmelnytsky (2010–2011).

<sup>1</sup>“Alcohol Exposed” implies occasional consumption prior or during pregnancy of at least  $\geq 5$  standard drinks (sd), three times, or 3–4 sd, four times, or 1–2 sd,  $\geq 10$  times or alternatively almost daily consumption of small amounts or alternatively, a positive answer to at least two questions that follow: “in the past year”.

“Has a friend or family member ever told you about things you said or did while drinking that you could not remember?”.

“Have close friends or relatives worried or complained about your drinking?”.

“Have you had a drink first thing in the morning to steady your nerves or to get rid of a hangover?”.

“Have you felt you ought to cut down on your drinking?”.

“Have people annoyed you by criticizing your drinking?”.

“Have you felt bad or guilty about your drinking?” (adapted from *Kfir M, Yevtushok L, Onishchenko S et al. in Ultrasound ObstetGynecol* 2009;33:683–689; *Bakhireva L, Wilsnack S, Kristjanson A et al. in J Stud Alcohol Drugs* 2011;72(4):536–544).

**Table 7** Whole body counts of incorporated ionizing radiation in Rivne diagnostic center’s ambulatory outpatients

|                                | Distant<br>Polissia <sup>a</sup> | Non-Distant<br>Polissia <sup>b</sup> | Non-<br>Polissia <sup>c</sup> |
|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Pregnant Women <sup>d</sup>    | 1156                             | 2534                                 | 2336                          |
| Above Bq norm <sup>e</sup> (%) | 557 (48.2)                       | 155 (6.1)                            | 3 (0.1)                       |
| Children <sup>f</sup>          | 1338                             | 3671                                 | 1697                          |
| Above Bq norm (%)              | 162 (12.1)                       | 50 (1.4)                             | 1 (0.1)                       |
| Adult Males <sup>f</sup>       | 2117                             | 5885                                 | 4325                          |
| Above Bq norm (%)              | 136 (6.4)                        | 22 (0.4)                             | –                             |

<sup>a</sup>Includes Zarichne, Dubrovysia, and Rokytne counties.

<sup>b</sup>Includes Volodymyrets, Sarny, Berezne, and Kostopil counties.

<sup>c</sup>Includes remaining Rivne counties not mentioned in (a) or (b).

<sup>d</sup>Pregnant women seeking prenatal ultrasound examinations at the Rivne Regional Diagnostic Center (2008–2011) who volunteered to undergo the procedure.

<sup>e</sup>Official limits (norms) are 3700 and 14 800 Bq of <sup>137</sup>Cs for subjects under 15 years of age and adults respectively.

<sup>f</sup>2000–2011 data.

**Table 9** Water, fuel and food sources consumed in Polissia<sup>a,b</sup>

|                                          | Well | Spring | Bottled  | Piped |
|------------------------------------------|------|--------|----------|-------|
| Water (%) <sup>b</sup>                   | 85.4 | 9.4    | 50.0     | 5.3   |
| Fuel (%)                                 | Wood | Gas    | Central  | Peat  |
| Heating                                  | 76.7 | 17.5   | 9.0      | 1.8   |
| Cooking                                  | 52.3 | 48.9   | –        | –     |
| Food (%)                                 | Own  | Local  | Imported |       |
| Pork                                     | 91.3 | 9.9    | 0        |       |
| Chicken                                  | 77.3 | 16.2   | 2.0      |       |
| Milk                                     | 71.8 | 15.1   | 0        |       |
| Vegetables                               | 98.0 | 6.4    | 1.2      |       |
| Apples                                   | 91.6 | 17.2   | 3.2      |       |
| Estimated daily <sup>137</sup> Cs intake |      |        | Bq       |       |
| Polissia                                 |      |        | 268.25   |       |
| Upper permissible limit <sup>c</sup>     |      |        | 210.00   |       |

<sup>a</sup>Extract from Dancause et al. (2010).

<sup>b</sup>Mixed use, not additive percents.

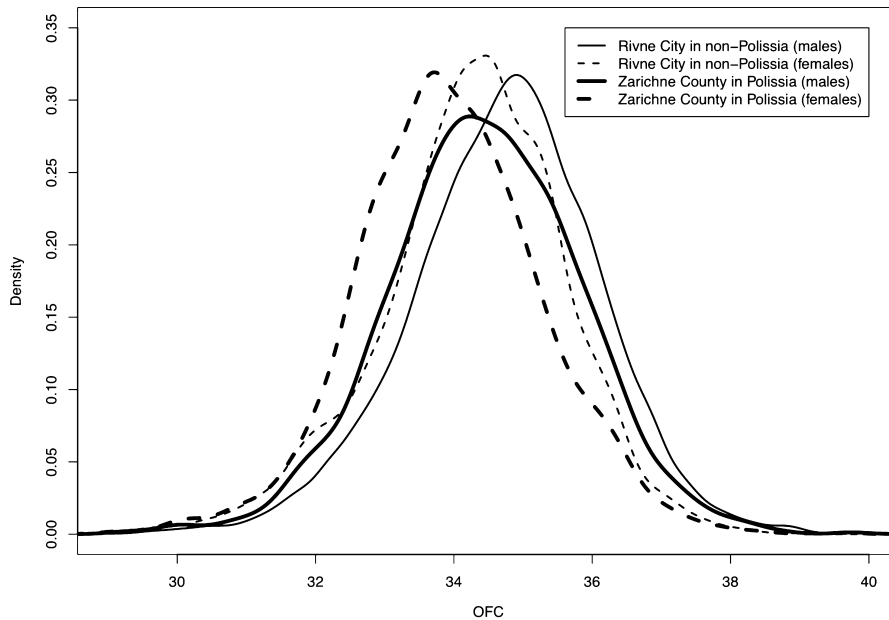
<sup>c</sup>Ministry of Health 1997 guidelines.

**Table 8** Radiometry of dried stems of potato plants from Rivne Polissia region

| Sample | Measurements            |              |                          |
|--------|-------------------------|--------------|--------------------------|
|        | <sup>90</sup> Sr, Bq/kg |              | <sup>137</sup> Cs, Bq/kg |
|        | Initial                 | Repeat       |                          |
| A      | 43.4 ± 17.2             | 46.8 ± 21.4  | 88.3 ± 36.4              |
| B      | 49.9 ± 17.9             | 32.1 ± 24.1  | 63.6 ± 39.3              |
| C      | 41.3 ± 19.9             | 46.4 ± 19.2  | 24.0 ± 22.0              |
| D      | 82.3 ± 21.3             | 72.2 ± 20.0  |                          |
| E      | 88.3 ± 23.1             | 84.4 ± 28.1  | 46.1 ± 34.6              |
| F      | 95.6 ± 23.1             | 143.2 ± 29.6 |                          |
| G      | 327.2 ± 86.6            | 87.3 ± 25.1  | 54.8 ± 31.4              |

or limited to the same infants and free from anomalies detected at birth showed the same contrast. The average OFC values, from largest to smallest, were 34.57 (males from Rivne-nP), 34.31 (males from Polissia), 34.11 (females from Rivne-nP), and 33.84 cm (females from Polissia), respectively. The average OFC values of the same infants born after  $\geq 38$  weeks of gestation were 34.74, 34.45, 34.27, 33.96 cm, respectively. Statistically, the differences of OFC between infants of the same sex from Polissia and Rivne-nP are significant ( $P$ -value <0.0001). Clinically, the significance of these observations remains to be determined.

In contrast to pentad-cCM, the triad-cCM (OM, GASTR and BLEXT) are neither more frequent in Rivne-P nor more prevalent among females (Tables 1,2 and Table 10). Aside from 18 instances of OM associated with NTD (14 instances), MIC (two instances) or with mOPH (two instances), there are 38 other instances of OM (Table 10). The M-F proportion among those of known sex is 20-6.



**Fig. 2** Occipito-frontal circumferences (OFC in cm) of infants born after at least 38 weeks of gestation. Measurements were obtained from 2398 males and 2240 females from Zarichne county in the Polissia region compared to those of 12 542 males and 11 649 females from Rivne city located in the non-Polissia region of the Rivne province. The OFC values of males and females are smaller in Zarichne county. The contrast is statistically significant ( $P$ -value  $<0.0001$  using permutation test and other) (Wang and Wertenleki 2013).

**Table 10** All individuals with omphaloceles or gastroschisis (2000–2009)

| Category <sup>a</sup>  | Rate | Polissia |     |    | Non-Polissia     |     |    | Rivne Province |     |       |      |
|------------------------|------|----------|-----|----|------------------|-----|----|----------------|-----|-------|------|
|                        |      | All      | Sex |    | All              | Sex |    | Rate           | All | M : F |      |
|                        |      |          | M   | F  |                  | M   | F  |                |     |       |      |
| OMPHALOCELE            | 3.5  | 25       | 14  | 5  | 4.2              | 31  | 14 | 5              | 3.9 | 56    | 2.80 |
| Isolated               | 0.7  | 5        | 4   |    | 2.3 <sup>b</sup> | 17  | 7  | 3              | 1.5 | 22    | 3.67 |
| Not isolated           | 2.8  | 20       | 10  | 5  | 1.9              | 14  | 7  | 2              | 2.3 | 34    | 2.43 |
| Syndromic <sup>c</sup> | n/c  | 3        | 3   |    | n/c              | 2   | 1  | 1              | 0.3 | 5     | n/c  |
| Non-Syndromic          | 2.3  | 17       | 7   | 5  | 1.6              | 12  | 6  | 1              | 2.0 | 29    | 2.17 |
| Neural tube defects    | 1.4  | 10       | 2   | 4  | n/c              | 4   | 2  |                | 1.0 | 14    | n/c  |
| Microcephaly           | n/c  | 1        | 1   |    | n/c              | 1   | 1  |                | n/c | 2     | n/c  |
| Other Anomalies        | 0.8  | 6        | 4   | 1  | 1.0              | 7   | 3  | 1              | 0.9 | 13    | 3.50 |
| GASTROSCHISIS          | 2.3  | 17       | 5   | 12 | 3.1              | 23  | 11 | 7              | 2.8 | 40    | 0.84 |
| Isolated               | 2.2  | 16       | 5   | 11 | 3.0              | 22  | 10 | 7              | 2.6 | 38    | 0.83 |

<sup>a</sup>Individuals represented in sub-categories are mutually exclusive.

<sup>b</sup>A statistically significantly higher rate ( $P$ -value 0.009; OR 0.30; CL 0.09, 0.84).

<sup>c</sup>Includes four individuals (v-1; aa-2; w-1; bb-1) with Patau syndrome; includes two individuals (v-1; w-1) with omphalocele-Patau syndrome-microphthalmos.

F, females; M, males; M : F, male : female ratio; n/c, not computed.

Among these 38 instances, 12 (32%) were detected before the 15th week of gestation. Such early detections often limit the depth of clinical descriptions necessary to fully categorize OM as representing particular patterns of CM such as syndromes or complexes such as the OEIS (omphalocele-exstrophy of the cloaca-imperforate anus-low lumbo-sacral spina bifida). Among these 38 individuals with OM, 16 (42%) had associated CM including two instances of Patau or trisomy 13-like syndrome (aa-2, bb-1) and one instance of Wiedemann Beckwith syndrome (aa-1). One individual had a concurrent skeletal dysplasia (dd-6). The remaining 12 individuals we dichotomized into those with cephalad or caudad associated CM, 10 had cephalad and two had caudad CM.

The OM-cephalad CM associations included a twin (dd-1) with ectopia cordis (suspected as an instance of a pentalogy of Cantrell complex), CL/P (cc-2); cleft lip-hypoplastic heart (dd-3); truncus arteriosus (cc-1); A-V septal defect (dd-4), a-v canal-upper limbs reductions (cc-5); stenotic pulmonary artery (dd-5); dextrocardia (dd-7), and diaphragmatic hernia (cc-4, dd-2); the caudad array of OM-CM associations included one individual with cloacal exstrophy (cc-6) and another with male genital anomalies and an accessory spleen (cc-3). We found this schematic cephalad-caudad dichotomization of OM-CM associations to be simpler and easier to implement and to be more acceptable to fetal ultrasonographers than alternative categorizations of celosomias calling for

categorizations such as OEIS or other complexes referred to by other acronyms. The comparison of OM rates in Polissia vs. Rivne-nP is based upon u-rates which are 1.8 and 3.4, respectively, and are indicative of a statistically significantly higher frequency in Rivne-nP. In terms of isolated OM, u-rates in Polissia vs. Rivne-nP are 0.7 and 2.3, respectively, which demonstrates a higher prevalence in Rivne-nP. The overall M-F proportion among OM individuals is 20-6, a clear demonstration of a statistically significant male prevalence, which is likewise evident among subcategories of OM.

Regarding gastroschisis, among 40 individuals, 38 (95%) did not have associated CM, one had associated duodenal atresia (ff-1) and another (ff-2) had renal anomalies. The u-rates in Polissia and Rivne-nP are 2.3 and 3.1, respectively, and the M : F are 0.42 and 1.57, respectively. If confirmed by follow-up monitoring, the female prevalence in Polissia and male prevalence in Rivne-nP will be surprising. We also note that in 23 (58%) of individuals had birth weights under 2500 g. The association of gastroschisis with younger maternal ages is evident in Rivne as well as in the adjoining two provinces. In Rivne, 40% of mothers of gastroschisis infants were under the age of 20 years compared to an overall frequency of 9.45% (Table S8).

Concerning a group of 12 individuals with urinary bladder exstrophy, which excludes one individual (h-3) included in the NTD category and suspected to represent an OEIS complex – the noted CM include spina bifida, OM, anomalous male genitals and anal atresia. Another excluded individual (arj-2) has abdomino-caudal complex anomalies described later. Nearly half of the 12 individuals with urinary bladder exstrophy have a concurrent epispadias, while no instances of epispadias occurred in Rivne that were not associated with an exstrophy of the bladder. Four of the five individuals with epispadias were males. Among this group of 12 individuals, the M-F proportion was 3-5 among individuals from Polissia and 4-0 among those from Rivne-nP. None of the 12 individuals had other concurrent CM, except for one who had undescended testicles. Noteworthy is that all 12 individuals were liveborn and that their birth weights were above 3000 g with the exception of two instances whose birth weight was nearly 3000 g (Data Supplement). It may be of interest to note that in contrast to individuals with urinary bladder exstrophies, the birth weights of infants born near term with isolated microcephaly or recto-anal anomalies are frequently reduced. Among 22 individuals with isolated microcephaly and 20 individuals with isolated recto-anal anomalies delivered at  $\geq 38$  weeks of gestation, 12 (55%) and five (25%) had birth weights  $\leq 3000$  g, respectively, (Data Supplement).

The t-rates of CM in Rivne can be compared with the t-rates observed elsewhere in Europe and reported by EUROCAT. As summarized in Table 3 and reported in more detail in Table S5 in the Data Supplement, the pentad-cCM rates in Rivne are among the highest in Europe. On the other hand, the triad-cCM t-rates in Rivne fall within the range of those reported to EUROCAT.

Salient cCM inter-associations and associations with other CM are illustrated in Table 11. The most salient dyads are: cephalad NTD-OM, recto-anal-renal anomalies, renal-limb anomalies, CL/P-OM, spina bifida-OM, spina bifida-limb anomalies, microcephaly-mOPH; CL/P-renal anomalies; and CL/P-limb anomalies.

To complete a perspective of body wall schises or celosomias, we describe seven additional individuals with ectopia cordis, two of which are included among individuals with other cCM. These two individuals with ectopia cordis associated with cCM include one (q-3) who had an encephalocele and was included in the NTD category and another (dd-1) who had complex associated CM suggestive of a pentalogy of Cantrell and was included among other

instances of OM. The remaining five individuals with ectopia cordis (ect-1–5) include individual ect-3 who had severe spinal deformities and reduction anomalies of the left arm and individual ect-4 who had a retroflexed spine and eviscerated organs adjoining the placenta, anomalies that probably represent an instance of a body stalk anomaly complex. Regarding four other individuals with thoraco-abdomino-schises not associated with ectopia cordis, the patterns of associated CM were similar to those associated with ectopia cordis. One of these four individuals was an anencephalic (g-2) with severe “s-like” spine deformity; a second individual (thab-1) was detected by ultrasonographic fetal examination during the 16th week of gestation that failed to visualize the body stalk and demonstrated a fetal spine adjacent to the uterine wall and severe reduction of a lower limb. A third individual (thab-2) had body stalk anomalies detected during the 12th week of gestation and a fourth individual (thab-3) was detected by prenatal ultrasound during the 19th week of gestation and had evisceration without a membranous envelope and amniotic bands not connected to the fetal body. These four individuals with thoraco-abdomino-schisis associated with other CM and feto-placental anomalies illustrate the difficulties inherent in the categorization of early celosomias. On the basis of a total of 11 instances of thoraco-abdomino-schisis, associated or not with ectopia cordis, the t-rate in Rivne, at a minimum is 0.76 or the t-rate of ectopia cordis at a minimum is 0.48. The computation of M-F proportions was unfeasible due to limitations inherent in early gestational prenatal ultrasonographic examinations.

Among other caudal malformation complexes is included a sole individual (cc-6) with an exstrophy of the cloaca, a large male infant (3900 g) whose mother was not diabetic. One stillborn of ambiguous sex (arj-1) had body stalk anomalies, a caudal regression sequence, absent kidneys, adrenals, spleen, urinary bladder, rectum, and one foot. A liveborn female (arj-2) had urinary bladder exstrophy and absent left kidney, hemipelvis, lower limb, and recto-anal agenesis. She survived and demonstrated normal intellectual and social skills by finishing standard high school and being bi-lingual. Two individuals, both stillborns, had sirenomelia and inherently recto-anal agenesis. The first individual (sir-1) had a nephroblastoma, renal hypoplasia and the second individual (sir-2) was a di-amniotic, di-chorionic twin who had bilateral renal agenesis, absence of the left arm and ambiguous sexual development. His co-twin was a stillborn male whose legs were not visualized by ultrasound.

Regarding recto-anal anomalies, among 45 individuals, six had associated cCM, the first (h-3) had an OM-spina bifida-urinary bladder exstrophy and is included in the NTD group; a second individual (cc-6) had OM-exstrophy of the cloaca; a third individual (m-4) had a spina bifida-diaphragmatic hernia; a fourth (s-5) had Down syndrome-microcephaly; a fifth individual (clr-4) had a CL/P-ectopic kidney dyad; and a sixth individual (hol-29) had holoprosencephaly-mOPH association. Excluding the above-mentioned six individuals and two other individuals with sirenomelia (implicitly associated with recto-anal anomalies), there are 37 instances of recto-anal anomalies in Rivne, 14 of which are from Polissia and 23 are from Rivne-nP, which translates in corresponding u-rates, at a minimum, of 1.93 and 3.15, respectively (Table S2). Among these 37 individuals, 20 had isolated recto-anal urinary bladder exstrophy except that 14 had concurrent fistulas. The u-rates of isolated recto-anal CM in Rivne, Polissia and Rivne-nP are, at a minimum, 1.38, 0.97 and 1.78 respectively (Data Supplement). It is also evident that the birth weight of infants born near term with non-syndromic recto-anal anomalies is often diminished – 25% of such infants had birth weights under 3000 g. Another contrast concerns M-F among infants with and without



**Table 11** Non-syndromic associations of congenital malformations<sup>a</sup>, Rivne Province, Ukraine (2000–2009)

| Category           | CTW | CEPH | SB  | MIC | mOPH | CL/P | OM | GSTR | ESOPH | DIAPH | RENAL <sup>b</sup> | BLEXTR | RECTAN | LIMB |
|--------------------|-----|------|-----|-----|------|------|----|------|-------|-------|--------------------|--------|--------|------|
| P                  | 3   | 71   | 102 | 46  | 26   | 78   | 25 | 17   | 26    | 24    | 62                 | 9      | 16     | 31   |
| nP                 | 5   | 45   | 60  | 25  | 9    | 79   | 31 | 23   | 17    | 26    | 63                 | 5      | 29     | 49   |
| LB                 | 1   | 0    | 72  | 69  | 30   | 129  | 20 | 17   | 32    | 27    | 85                 | 14     | 39     | 58   |
| S                  | 1   | 19   | 10  | 2   | 3    | 3    | 7  | 2    | 3     | 9     | 14                 | 0      | 6      | 4    |
| ToP                | 5   | 87   | 70  | 0   | 2    | 21   | 24 | 19   | 7     | 13    | 23                 | 0      | 0      | 15   |
| SA                 | 1   | 10   | 10  | 0   | 0    | 4    | 5  | 2    | 1     | 1     | 3                  | 0      | 0      | 3    |
| U                  | 2   | 34   | 22  | 0   | 0    | 2    | 18 | 5    | 3     | 6     | 11                 | 0      | 3      | 9    |
| M                  | 1   | 32   | 73  | 35  | 16   | 100  | 28 | 16   | 22    | 26    | 69                 | 8      | 22     | 37   |
| F                  | 5   | 50   | 67  | 36  | 19   | 55   | 10 | 19   | 18    | 18    | 45                 | 6      | 20     | 34   |
| Twin               | 0   | 5    | 3   | 1   | 0    | 0    | 1  | 1    | 1     | 0     | 2                  | 0      | 1      | 4    |
| CTW                | 8   | 0    | 1   | 0   | 0    | 0    | 1  | 0    | 0     | 0     | 0                  | 0      | 0      | 0    |
| CEPH               | 0   | 116  |     |     |      |      |    |      |       |       |                    |        |        |      |
| SB                 | 1   | 0    | 162 |     |      |      |    |      |       |       |                    |        |        |      |
| MIC                | 0   | 0    | 0   | 71  |      |      |    |      |       |       |                    |        |        |      |
| mOPH               | 0   | 1    | 0   | 5   | 35   |      |    |      |       |       |                    |        |        |      |
| CL/P               | 0   | 2    | 2   | 4   | 4    | 157  |    |      |       |       |                    |        |        |      |
| OM                 | 1   | 8    | 6   | 2   | 2    | 6    | 56 |      |       |       |                    |        |        |      |
| GSTR               | 0   | 0    | 0   | 0   | 0    | 0    | 0  | 40   |       |       |                    |        |        |      |
| ESOPH              | 0   | 4    | 0   | 2   | 2    | 3    | 0  | 0    | 43    |       |                    |        |        |      |
| DIAPH              | 0   | 3    | 1   | 1   | 2    | 3    | 3  | 0    | 2     | 50    |                    |        |        |      |
| RENAL <sup>b</sup> | 0   | 2    | 3   | 4   | 2    | 5    | 3  | 1    | 4     | 3     | 125                |        |        |      |
| BLEXTR             | 0   | 0    | 1   | 0   | 0    | 0    | 1  | 0    | 0     | 0     | 1                  | 14     |        |      |
| RECTAN             | 0   | 0    | 2   | 1   | 1    | 1    | 2  | 0    | 5     | 2     | 8                  | 2      | 45     |      |
| LIMB               | 0   | 1    | 5   | 4   | 2    | 5    | 2  | 0    | 1     | 1     | 7                  | 1      | 4      | 80   |

<sup>a</sup>The regional and perinatal observations are presented above the diagonal of grey cells. In the grey cells are given the total numbers of individuals with the particular malformation (including those with holoprosencephaly). The numbers below the diagonal of grey cells reflect the associations with other malformations. Individuals with multiple malformations may be represented in multiple cells.

Associations with other unlisted congenital malformations are not included in the table.

<sup>b</sup>Included are individuals with renal agenesis, hypoplasia, cystic kidneys and excluded are hydronephroses and ureteral obstructions.

ANOR, anorectal anomalies; BLEXTR, urinary bladder exstrophy; CEPH, cephalic neural tube defects; CL/P, cleft lip/palate; CTW, conjoined twins; DIAPH, diaphragmatic defects; ESOPH, esophageal anomalies; F, female; GSTR, gastroschisis; LB, live birth; LIMB, limb reduction defects; M, male; MIC, microcephaly; mOPH, microphthalmia; nP, non-Polissia region; OM, omphalocele; P, Polissia region; RENAL, renal anomalies; S, stillbirth; SA, spontaneous abortion; SB, spina bifida; ToP, termination of pregnancy; U, unknown sex.

concurrent fistulas – among those with fistulas, males were prevalent 5-1 and among those without fistulas, the M-F was 6-8. Among 15 individuals with recto-anal anomalies associated with other CM, the M : F was 1.03 and the most salient associations were with esophago-gastro-intestinal anomalies (ari-24, 26, 27, 28, 30, 33, 34) in particular esophageal (ari-24, 27, 33, 34). Other individuals with recto-anal anomalies include one individual with body stalk anomalies (arj-1), and another individual with caudal dysplasia and lower limb reduction anomalies (arj-2).

### Conjoined twins, teratomas

Among 145 437 births, there were 347 MF, 423 MM and 419 FF twin pairs (Table S4). The MM : FF pairs ratio is 1.01 and is virtually the same in Polissia and Rivne-nP as is the overall frequency of twin pairs. There were five instances of acardia among the 842 same-sex pairs (0.59%). Four of the five acardics were noted among 415 same-sex twin pairs in Polissia (0.96%). Eight conjoined twin pairs were born in Rivne during the 2000-2009 period, a ninth set was born during 2010 and five other pairs of conjoined twins were born in the two adjoining provinces of Rivne. The u-rate in Rivne is 0.55 and in the two adjoining provinces combined is 0.19 (Table S6). Family histories of conjoined twins show a considerable frequency of twinning events (Fig. S4).

An analysis of teratomas also included observations in the two provinces adjoining Rivne. The u-rate in Rivne is 0.76, which is similar to the 0.77 u-rate in the two adjoining provinces combined (Table S6). Among a total of 29 teratomas in the three provinces, 25 (86%) were sacro-coccygeal and the M-F proportions in Rivne and adjoining provinces were similar, 7-19 and 7-15 respectively. Among the 29 teratomas, two (7%) included tissues characteristic of teratoblastomas, one was a sacro-coccygeal (vter-11) and the other a cervico-pharyngeal teratoma (neo-1).

Concerning CM-neoplasia associations, in addition to a pharyngeal congenital teratoblastoma (neo-1) mentioned above, there were two other instances: an ependymoma (clr-5) associated with cataracts and a nephroblastoma (sir-1) associated with renal hypoplasia and sirenomelia.

## DISCUSSION

This investigation seeks to document population-based rates of congenital malformations (CM) computed with adherence to EUROCAT and international standards in the Rivne province of Ukraine, which was impacted by the IR following the 1986 Chernobyl disaster. The investigation concerns eight CM visually evident at birth and collectively referred to as core-CM (cCM) as well as surveys concerned with three prominent teratogenic risk factors in Rivne; consanguinity rates, alcohol, and ionizing radiation (IR). The object of this discussion is to emphasize contrasts of the frequencies and patterns of cCM in Rivne compared with those in the rest of Europe as well as to compare observations in Polissia with those in the rest of the province. The nature of each of the cCM noted is consonant with reports by recognized experts (Willis 1962; Warkany 1971; Stevenson & Hall 2006). Concerning the health effects of exposure to low levels of IR, this subject is expertly summarized by the Committee on Biological Effects of Ionizing radiation, which was established by the National Research Council (BEIR V Report 1990). The object of this discussion is focused on rates and patterns of cCM in Rivne in the context of related observations elsewhere.

### Blastopathies

“Blastopathy” and “celosomia” are notions we find useful to convey an overview of the cCM observed in Rivne. Blastopathies are

anomalies that arise prior to embryonal implantation and organogenesis and the term “celosomia” refers to blastopathies characterized by a failure of closure of the anterior body wall reflecting abnormalities of the embryonal folding process (Schinzel et al. 1979; Czeizel and Opitz 1981; Martinez-Frias et al. 1997; Opitz et al. 2002). The array of blastopathies includes monozygotic twinning, conjoined twinning, acardia, teratomas, NTD, OM and urinary bladder exstrophy, which are emphasized in this report as well as thoraco-abdomino-schisis-ectopia-cordis, body stalk defects, diaphragmatic anomalies, renal agenesis, esophageal-gastric-intestinal-colonic-recto-anal anomalies, cloacal dysgenesis-exstrophy, recto-anal-sacral and other caudal anomalies including sirenomelia and lower limb dysgenesis, among other complexes. The unifying notion implicit in blastopathies, in particular celosomias, is that these CM are the result of an altered process of embryonic folding (Duhamel 1963; Stevenson & Hall 2006). In brief, prior to the onset of embryonic folding process, during gastrulation, the embryonic disc develops in a cephalad-caudad and dorsal-ventral axes followed by the emergence of embryonic ecto-endo-meso-blast layers. The mesoblast becomes interposed between the expanding ecto and endoblast layers of the embryonic disc with the exception of two didermic sites, the oral and cloacal membranes. Dorsally, the ectoblast forms a medial notochord. Somites and nephrotomes develop laterally and extend peripherally to give rise to lateral laminae, which divide to form dorsally the amniotic and ventrally the celomic cavities. The embryonal folding process results from a more vigorous dorso-cephalic growth of the tri-laminar germ disc, which induces the transformation of a flat embryonal plate into a cylindrical ventrally bent embryo. The faster growth of the cephalad-dorso-cephalic area induces a cephalic folding from which the ventral zone will give rise to the heart, foregut and anterior diaphragm. Normally, the concurrent cephalad, lateral, and caudad embryonic folding converge to form an apex or omphalon preceded by a body stalk that evolves into an umbilical stalk to become the base of the umbilical cord. Altered growth and closure of the dorsal neural tube may impede normal embryonal ventral folding and result in celosomias, as is probably reflected in the preferential cephalad-NTD-omphalocele associations observed in Rivne. Symmetric anterior body wall growth failures give rise to a “middle celosomia” or omphaloceles (OM). Less symmetric folding failures may result in “upper” (cephalad) or “low” (caudad) celosomias. The “upper” celosomia group, for example, includes the pentalogy of Cantrell complex and the “low” group includes complexes like the OEIS defined earlier. Generally, celosomias are detected in early gestation and impacted infants are non-viable, which enhances a tendency for prenatal diagnosis detection to be promptly followed by terminations of pregnancy and descriptions of the anomalies noted to be limited. Often, descriptions allude to “suspected” instances of OEIS or other CM complexes without substantiation of such conclusions. One alternative is to rely on schematic descriptions such as outlined above, which prompt the actual description of anomalies noted during fetal ultrasound or post-mortem examinations. “Tail end” embryonal anomalies arise after the formation of the embryonal axis and closure of the posterior neuropore during the 4th week. The tail-bud during the 5-6th week, the Hensen’s node and the caudal end of the cord are in continuity with the notochord and the post-anal dimple marks the site of the final closure of the posterior neuropore and site of post-anal sinuses. As the retrogression of the tail occurs during the 7-8th weeks, duplications and secondary posterior neuropores and other anomalies are relatively common in human embryos. These malformations of the hind end of the embryo show little constancy of patterns and include absence of one or both lower limbs and

sirenomelia. Our observations in Rivne demonstrate an excess of “cephalad” cCM and no evidence of an excess of “caudad” or “tail end” malformations.

### **Rates**

A perspective highlighting frequencies of cCM demonstrates that those of pentad-cCM in Rivne are among the highest reported to EUROCAT. Also, the rates in Polissia are statistically higher than in the rest of Rivne (Tables 3 and S5). After Polissia, the next highest rates of conjoined twins, NTD, microcephaly and mOPH noted in Europe are reported from Northern England, South West England and Wales. Two other independent investigations determined that in Finland the rates of conjoined twins and sacro-coccygeal teratomas also are among the highest in Europe although they are not higher than in Polissia (Mutchinick et al. 2011; Pauniah et al. 2013). The mentioned regions in the UK and the central regions of Norway and Sweden are, like Polissia, particularly impacted by Chornobyl IR (Gillett et al. 2001). Although teratoma rates are not reported to EUROCAT, other investigations in Northern England demonstrated a prevalence of sacro-coccygeal teratomas of 0.37 compared to that in Rivne of 0.62 (Table S6). The frequency of triad-cCM in Polissia or Rivne is not distinct from elsewhere in Europe.

The frequency of NTD and NTD-OM preferential associations in Rivne and in Polissia in particular, is among the highest in Europe. On the other hand, an extensive review of OM in Europe by Calzolari et al. (1995, 1997) determined that the total OM prevalence is 2.52 or nearly the same as that in Rivne. The NTD-OM preferential association, as presented later, is more frequent in regions with high NTD rates, particularly in Polissia and the British Isles. Regarding individuals with “para-omphaloceles” or gastroschisis, this cCM represents a localized aplasia or dysplasia of the abdominal wall lateral and generally to the right of the umbilicus and is unrelated to the formation of the umbilicus or amniotic sac. In Rivne, 43% of instances of gastroschisis were liveborn and as noted in the Data Supplement another 48% of instances were associated with induced pregnancy terminations. A worldwide survey of 3322 instances of gastroschisis showed that 86% had no associated CM compared to 95% in Rivne. The 2.34 and 3.13 t-rates of gastroschisis in Polissia and Rivne-nP are within the range of 0.89–6.22 t-rates reported to EUROCAT from across Europe (Table S5). Another celosomia in the cCM triad is urinary bladder exstrophy, which is discussed later jointly with other caudad or “tail end” blastopathies.

Among “high” celosomias are included instances of thoraco-schisis, which often is associated with ectopia cordis, and both of these anomalies are included in the spectrum of the pentalogy of Cantrell complex. In Rivne, thoraco-abdomino-schisis-ectopia-cordis complexes are nearly as frequent as urinary bladder exstrophies. Recto-anal anomalies are the most frequent category of caudal or “low” celosomias, followed in frequency by urinary bladder exstrophies. Urinary bladder exstrophy rates in Rivne fall within the range of rates in Europe reported to EUROCAT. In contrast to individuals who are liveborn near term with isolated urinary bladder exstrophies and birth weights near the norm, those with isolated recto-anal anomalies who are born near term have reduced birth weights (Data Supplement).

### **Twinning and female prevalence**

Many investigations demonstrated that children from multiple births, in particular monozygotic twins, are at a higher risk to have CM. A population-based cohort study by Li et al. (2003) demonstrated a relative risk ratio increase for CM of 1.9 for twins, 2.7 for triplets and 4.6 for quadruplets and higher. The rate of anencephaly

among singletons and multiple births was 1.1 and 2.9, respectively, and equivalent to a statistically significant risk ratio of 2.64 in contrast to spina bifida without anencephaly, which had a similar frequency among singletons and twins. The proposition forwarded by Schinzel et al. (1979) and grounded in solid clinical observations holds that blastopathies reflect mechanisms in common with those of the monozygotic twinning process. Experts assert that twinning impacts approximately 1 in 40 (2.5%) individuals and therefore, in Rivne, an estimated 3636 twin infants were expected to have been born, in contrast to the 2378 (1.94%) observed (Phelan and Hall 2006). This contrast suggests that the frequency of twinning in Rivne is unlikely to be elevated. Experts also assert that population rates of dizygotic twinning are higher in proportion to the number of pregnancies reflecting advanced maternal age or reliance on IVF-ART (in vitro fertilization – assisted reproductive technology) procedures. IVF-ART procedures are rarely performed in Rivne and although maternal ages at delivery tend to be higher in Polissia than in Rivne-nP, we conclude that these factors are unlikely to significantly impact the observed twinning patterns in the province. Regarding conjoined twinning, the association with an altered monozygotic twinning process is self-evident, a process that may also be associated with the pathogenesis of sacro-coccygeal teratomas. The NTD-twinning association is also well established (Table S4) (Windham and Sever 1982; Garabedian and Fraser 1994; Kallen et al. 1994). The degrees of twinning associations with various subcategories of NTD and among relatives of conjoined twins, teratoma and NTD individuals are discussed below along with other aspects of the nosology of cCM.

In humans, the proportion of males at birth is generally slightly above 0.51 and is remarkably consistent among different populations over time. The sex proportion is slightly lower among twins and higher-order multiple births than among single births. Among monozygotic twins the M : F is lower than among dizygotic twins. Among monozygotic twins, the frequency of male pairs and even more so among conjoined twins is lower. A prevalent interpretation is that dichorionic, monoamniotic and conjoined twins reflect increasingly late embryonic duplications resulting in conjoined or twins pairs (Derom et al. 1988; James 1988; Phelan and Hall 2006). The question arises whether females are more prone to embryonic splitting since during early embryonic formation their development is slower, a point elaborated upon later.

Among the leading investigations of sex differences in the prevalence of CM are those by Lary and Paulozzi (2001) and Shaw et al. (2003). Both studies demonstrated, as observed in Rivne, a female prevalence among instances of NTD as well as among instances of microcephaly. Female prevalence among microcephalic individuals was also demonstrated by two independent investigations in Hungary (Abdel-Salam and Czeizel 2000; Szabo et al. 2010). It is provocative that several reviews of reports of microcephalia vera demonstrating female prevalence fail to stress this phenomenon (Warkany et al. 1981, chapter 1). The study by Shaw et al. (2003) included an analysis of individuals with mOPH among whom females were likewise prevalent in contrast to Kallen et al. (1996) who found no evidence of sex preference. Female prevalence among conjoined twins and teratomas, as noted in Rivne, is also well known (Table S2) (Warkany 1971; Phelan and Hall 2006). A repeatedly demonstrated phenomenon, also evident in Rivne, is a provocative shift away from the female prevalence among cephalad-NTD compared to spina bifida. An analysis of 226 fetuses with NTD demonstrated clear contrasts of M : F ratios among NTD reflecting their location. Among anencephalics (exclusive of mero-acrania), spina bifida above the lumbar spine and spina bifida below the thoracic spine the M : F ratio was <0.6, 0.4 and >1.4. Among

individuals with mero-acrania (intact posterior skull and foramen magnum) the M : F ratio was 1.08 (Tapper and Lack 1983; Seller 1987, 1995). Another shift of M-F proportions is noted among encephaloceles when subdivided as occipital and non-occipital. In Rivne and two adjoining provinces there were 31 and 36 instances of encephaloceles among which 20 and 21, respectively, were non-syndromic occipital encephaloceles. The M-F proportions in Rivne and the two adjoining provinces were 9–12 and 12–12, respectively, compared to non-syndromic occipital encephaloceles which were 5–9 and 5–9, respectively. The total encephalocele population-based rates in Rivne and two adjoining provinces combined were 2.13 and 1.54, respectively; and the respective non-syndromic occipital encephaloceles were 1.38 and 0.90 (Table S9). Another shift away from a female prevalence evident among sacro-coccygeal teratomas is noted among individuals with teratomas in other locations (Tapper and Lack 1983; Stevenson & Hall 2006). An analysis of death certificates of children with teratomas by Fraumeni et al. (1973) determined that among 198 instances, 56 were malignant and that the M-F proportions reflected their location. The M-F proportions were 24–60, 5–17, 15–14 and 4–5 among instances of sacro-coccygeal, retroperitoneal, cranial and cervico-pharyngeal teratomas, respectively. These investigators also noted a high frequency of anomalies associated with sacro-coccygeal teratomas, in particular of the lower vertebrae and pelvic anomalies attributable to twinning or duplications of the hind gut. Among the 198 teratoma patients investigated by Fraumeni et al. (1973), five individuals were twins and one was a triplet.

Both in Rivne and Denmark, investigations did not produce evidence of an OM-twinning association (Bugge 2010). However, OM as a component of the OEIS complex is associated with twinning and likewise with body stalk anomalies (Bugge 2012). Furthermore, two investigations led by Mastroiacovo et al. (1992, 2007) and by Lee et al. (1999) summarized autopsy and clinical findings of the OEIS complex with an emphasis on its association with monozygotic twinning. The cited studies by Mastroiacovo noted that large body wall defects may be reported as body stalk anomalies or as a large gastroschisis. Perhaps this possibility may be reflected in observations by Hwang and Kousseff (2004) of an elevated frequency of twins among patients with OM and gastroschisis. Reid et al. (1986) also noted elevated twinning rates among patients with gastroschisis when associated with amyoplasia-related anomalies. Also, Moore and Nur (1986) noted an OM-twinning association and not with gastroschisis. These complexities probably reflect the heterogeneity of OM and inadequacies of the current classifications.

Of note is that among recto-anal anomalies, instances with and without fistulas have different M-F proportions, which in Rivne are 5–1 and 6–8, respectively. In Rivne and among 1846 cases of anal atresia surveyed by Cushieri (2001), 44% and 36% of instances were isolated anomalies, respectively (Table S2). Among recto-anal anomalies, 10% are above the level of the levator ani muscle and are prevalent among males. In Rivne, the M : F ratio among those with supralelevator and infralevator anal atresias was 6.2 and 2.3, respectively.

### Preferential associations of CM

Non-syndromic CM associations are illustrated in Table 11. The most frequent CM dyads are: cephalad-NTD-OM, renal-recto-anal; renal-limbs; spina bifida-OM; and CL/P-OM. An expanded analysis of NTD-OM dyads in Rivne and in two adjoining provinces showed 27 instances – two were encephaloceles (ov-2, 5). This group of 27 individuals included 17 (63%) instances of cephalad-NTD, among which eight (47%) had cranio-rachis-schisis, and the overall M-F

proportion was 2-9 (Table S7). These preferential OM associations with cephalad-NTD and the prevalence among females are similar to observations by McKeown et al. (1953), Smithells et al. (1964), Windham and Sever (1982), and Doyle et al. (1990). An extensive analysis by Calzolari et al. (1995, 1997) showed that in the British Isles (UK and Ireland) among 70 OM-NTD dyads, 48 were associated with cephalad-NTD, 21 with spina bifida and six with encephaloceles. In Continental Europe, only 18 individuals had an OM-NTD dyad and among these, 12 had spina bifida and five had cephalad-NTD, a reversed proportion from that observed among instances in the British Isles. In this context, the number of NTD-OM dyads observed in Rivne and two adjoining provinces is probably greater than in the rest of Continental Europe combined. The studies by Calzolari et al. (1995, 1997) demonstrate that the high frequency of NTD-OM dyads in the British Isles reflects high frequency of NTD and are not correlated with the frequency of OM.

In Rivne there were 38 other instances of OM, not associated with NTD, 13 of which represent non-syndromic OM-CM associations. Schematically, most of these associated CM were cephalad with respect to the OM (Data Supplement). Regarding celosomias, these are increasingly detected by prenatal ultrasonography during early stages of pregnancy and often are incompatible with postnatal survival, thus terminations of pregnancies frequently follow. These circumstances foster relatively limited clinical descriptions. There also is a tendency to categorize early complex celosomias as suspected instances of complexes such as OEIS rather than description of actual visualized anomalies. An example of an alternative approach was used by Mastroiacovo et al. (1992) who studied a large number of “Gross Body Wall Defects” and categorized these as OM or gastroschisis inclusive of all degrees of limb reductions or the presence of sirenomelia. Among the 215 infants, 19% had NTD and 5.6% had a twin. Other investigators point out that an OM-twinning association is a landmark of OEIS (Martinez-Frias et al. 2000; Keppler-Noreuil et al. 2007). In our analysis, we tested a schematic categorization of OM-CM associations and found that the proportion of OM-cephalad CM and OM-caudal CM was 9-2. To what extent such topologic categorization of OM associations with other CM is nosologically informative remains to be seen. Of interest is that Russo et al. (1993) proposed that the Limb-Body-Wall complex consists of at least two distinguishable phenotypes. The first phenotype, which we refer to as cephalad-LBW includes encephalocele or anencephaly associated with facial cleft and a second phenotype, we refer to as caudal-LBW, which excludes cranio-facial defects and includes urogenital, recto-anal, lumbosacral meningocele, feto-placental attachments, short cord, and lower limb anomalies. Representative clinical observations in Rivne of the caudal-LBW complex are two infants (arj-1, arj-2) the second of which survived and is the high-school graduate described earlier.

In Rivne and elsewhere, gastroschisis is for the most part an isolated anomaly. However, Reid et al. (1986) demonstrated an association with twinning and amyoplasia. These investigators noted that in a series of 216 patients with amyoplasia, 5% had gastroschisis and another 6% had other defects, mainly bowel atresia and/or trunk wall musculature anomalies. In Rivne, the above associations have not been documented thus far. On the other hand, the well-known association of gastroschisis with younger maternal age at delivery is evident in Polissia, Rivne-nP as well as in the provinces adjoining Rivne (Table S8) (Curry et al. 2006). Also, gastroschisis is reported to be prevalent among males (Boyadjev et al. 2004; Gambhir et al. 2007), although in Rivne, the M-F proportion is 16-19 and in Polissia and Rivne-nP is 5-12 and 11-7, respectively.

The array of cCM investigated, based on the number of observations, should be expanded to include instances of thoraco-abdomino-schises and ectopia cordis. The estimated rate of ectopia cordis in Rivne is, at a minimum 0.48 or several-folds higher than those reported by other studies (Carmi and Boughman 1992; Botto et al. 2011). Regarding caudal blastopathies, the perspective is complex. In addition to exstrophy of the urinary bladder, recto-anal anomalies and sacro-coccygeal teratomas, also noted are instances of combinations of exstrophy of the cloaca, sacral dysgenesis, sirenomelia, and lower limb dysgenesis. Furthermore, an analysis by Kallen et al. (1991) underscores that sirenomelia and cyclopia are prevalent among females and twins, which is conducive to considerations concerning holoprosencephaly, which was excluded from this analysis.

A salient characteristic, probably of most blastopathies, is that survivors, including individuals with the most severe CM complexes, can develop their full intellectual potential (Opitz et al. 2002). This fact is illustrated by a girl with severe caudal dysplasia (arj-2) and by an individual with sirenomelia studied by Pinette et al. (2005).

### Teratogenic risks

This descriptive epidemiology study is not designed to investigate cause-effect relationships although it does provide some clues to orient prospective cause-effect investigations and prevention interventions. Three categories of teratogenic risk factors were addressed by surveys included in this analysis: gene mutations, alcohol, and IR. Regarding gene mutations, our concern is that Polishchuks represent a population isolate, a condition that would result in higher rates of consanguinity and homozygosity. This view is sustained by the survey of isonomy rates of county-specific family surnames of newborns. Isonomy rates are an indirect index of endogamy and consanguinity and the analysis summarized in Figure S1 shows that isonomy rates are highest in three northern counties of Polissia (Colantonio et al. 2003). The implications of this observation are described further in the context of nosology considerations.

Regarding alcohol teratogenesis, a survey of alcohol consumption by pregnant women and an analysis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders frequencies demonstrated that neither is prevalent in Polissia. The results indicate that alcohol is unlikely to be a main teratogenic cause of the higher rates of microcephaly and mOPH noted in Polissia (Tables 4,5,S2 and S3).

Regarding IR, it is undeniable that since 1986, pregnant women and children in Polissia continue to be exposed to IR. Official estimates of levels of IR are based on measurements reflecting  $^{137}\text{Cs}$ , and reports rarely emphasize contrasts between Polissia and the rest of Rivne. Estimates of ingestion of  $^{137}\text{Cs}$  are, with few exceptions, not based on diets consumed in Polissia. With these considerations in mind, our past surveys demonstrated that in addition to ingestion, inhalation is an additional mode of incorporation of IR. In Polissia, smoke from frequent forest fires, incineration of biomass after harvests, and burning wood for cooking and heating are prevalent. Another prominent source of exposure to IR in Polissia is consumption of water from shallow wells, local fish, wild mushrooms and berries, and locally produced potatoes and dairy products (Dancause et al. 2010). We calculated the daily intake of  $^{137}\text{Cs}$  by pregnant women to be 268 Bq. Other investigators calculated a daily intake in Rivne at 571 Bq, the highest among 25 regions investigated in Ukraine, including Kyiv and Zhytomyr, which are most proximal to the Chernobyl site (Shiraishi et al. 2008). Such estimates are above the recommended 210 Bq daily upper limit for adults advocated by the Ukrainian Ministry of

Health (Tables 7,9) (Decree 106, 1991). In Ukraine, the highest index of soil-to-food chain transfer of  $^{137}\text{Cs}$  is in Polissia (Likhtarev et al. 1996, 2000). Our surveys also show that in fact, nearly 50% of pregnant women residing in northern (distant) Polissia have incorporated levels of  $^{137}\text{Cs}$  above the upper limits considered as safe by the Ukrainian Ministry of Health (Table 7 and Fig. S2). Furthermore, these measurements of incorporated  $^{137}\text{Cs}$  do not account for additional incorporated nuclides such as  $^{90}\text{Sr}$  found in Polissia plants as demonstrated by our survey of potato plants, which represent a major dietary staple.

Skepticism and denials of teratogenic impacts of Chernobyl IR are centered on matters of dosimetry. The official view of many agencies is summarized in a 2006 Joint News Release by WHO/IAEA/UNDP (World Health Organization, International Atomic Energy Agency and the United Nations Development Programs) which asserts “. . . Because of the relatively low doses to residents of contaminated territories, no evidence or likelihood of . . . effect on the number of stillbirths, adverse pregnancy outcomes, delivery complications or overall health of children . . . A modest but steady increase in reported congenital malformations . . . appears related to better reporting, not radiation” (Hoffman and Fleming 2005; IAEA 2006). Until the present, such assertions remained untested by independent population-based investigations of well-defined populations living in relative proximity to the Chernobyl site and using established international methods. This report takes into account the manifest pervasive skepticism and presents the observations in Rivne in detail, which is further expanded in a Data Supplement.

Official assertions generally rest upon interpretation of investigations sponsored by ABCC (Atomic Bomb Casualty Commission) in Hiroshima and Nagasaki. Among the most influential ABCC sponsored investigations are the classic reports by Professor J. Neel and associates. Virtually all such investigations were focused on genetic rather than teratogenic impacts of the atomic blasts. The studies were initiated nearly 5 years after the blasts and concerned children unexposed to radiation whose parents survived the post-war circumstances. The investigation showed that the radiation impacts on parents were not statistically significantly associated with higher rates of congenital malformations in their offspring (Neel 1958, 1994; Neel and Schull 1991). We know of two sets of ABCC sponsored investigations focused on teratogenic impacts of the atomic bombs. The first investigation concerned 205 nearly 5-year-old children exposed *in utero* to the bomb blasts. Clinical examinations without a concurrent control group showed that 24 (12%) had anomalies including two instances of Down syndrome, six (3%) instances of microcephaly associated with mental subnormality, four instances of dislocations of the hip, three children were suspected of having congenital heart alterations; and nine others who had a variety of anomalies, some of which would currently not be categorized as CM (Plummer 1952). Another set of investigations was focused on mental retardation. The corresponding reports include information on microcephaly but do not focus on concurrent CM (Wood et al. 1967a, 1967b, 1967c; Otake and Schull 1984, 1998; Schull and Otake 1999). The study group consisted of 1613 children who were exposed to the atomic blasts during various states of gestation. The study group was subdivided according to the distance of the parent from the hypocenter of the blasts. The subjects were grouped as proximal to the blast (within 2000 m) and distal (beyond 3000 m). Children exposed in the 2001–2999 m category were excluded from the study “to create a distinct distance between the proximal and distal groups”. Significant effects were evident among those who survived infancy and were exposed at 8–15 and 16–25 weeks after ovulation, namely, reduction of cognitive function, severe mental retardation, and reduction of head

size or frank microcephaly defined as head circumferences less than two SD from the mean. In 1987, it became possible to assign updated DS86 dose estimates to individual cases. Such an analysis estimated a decrease in IQ score at 25–29 IQ points per GY estimated uterine absorbed dose. The authors noted that doses as low as 10 cGY can impact migration of neocortical neurons. These investigations also established the widely accepted notion that the period of maximum sensitivity to radiation induced human cerebral anomalies is between 8 and 15 weeks of gestation. However, the investigators also point out that with respect to microcephaly, such a generalization did not hold.

Following the 1986 Chernobyl disaster, a series of clinical observations indicated a rise of the frequency of CM, in particular anencephaly. The impact of these reports was reviewed and eclipsed by an analysis of CM rates among populations residing in regions of Western Europe remote from Chernobyl. No evidence of a generalized detectable increase of the prevalence on CM within 2 years following the Chernobyl disaster was evident (Dolk and Nichols 1999). Regarding IR exposures from nuclear power plants, three investigations are of particular interest. Two independent and nearly concurrent investigations sponsored by the CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) sought to determine teratogenic impacts of IR stemming from the Hanford Nuclear complex in Washington State. One investigation detected higher NTD rates in two counties proximal to the nuclear complex and the second investigation demonstrated higher rates of NTD associated with parental occupational exposures to low-level IR. The investigators considered the research results to be sound but rejected them as “falsely positive conclusions”. The results of the first study were rejected mainly because they could not be explained by reported patterns of IR emissions from the plant. The results of the second investigations were rejected because they were contradictory to conclusions drawn from the cited ABCC investigations (Sever et al. 1988a, 1988b). A third investigation concerned fathers employed at the Sellafield Nuclear Complex in the Cumbria region of Northern England. The results showed a positive association between total exposure to external IR before conception and a higher risk for stillbirths with congenital anomaly and highest for stillbirths with NTD (Parker et al. 1999). To our knowledge, this investigation has not been repeated. However, we note that the rates of NTD, microcephaly, mOPH, and conjoined twin rates in Northern England and Wales reported to EUROCAT are concurrently among the highest in the UK and Europe and approach the rates noted in Rivne (Table S5). It is relevant to note that the impact of the Chernobyl fallout on the UK was particularly significant on regions in Cumbria in Northern England, Wales, and Southwest England (Gillett et al. 2001). In the context of slightly reduced head circumferences among neonates born in Polissia compared to those born in Rivne city, two independent studies in Scandinavia, another region of Europe significantly impacted by Chernobyl IR, drew our attention. Both investigations, one in Norway and the other in Sweden, note that individuals most exposed *in utero* to Chernobyl IR show significant negative impacts on their cerebral functions (Almond et al. 2009; Heiervang et al. 2010). The observations in Scandinavia combined with those in Polissia indicate that further investigation of OFC measurements among Rivne neonates and children need to be expanded.

### Pathogenesis

The nature of the cCM observed in Rivne is expertly reviewed and summarized by Warkany (1971) and Stevenson and Hall (2006). Likewise, a review concerning the impact of twinning is elegantly presented by Phelan and Hall (2006). A large study by Windham

and Sever (1982) explored in detail the NTD-female and NTD-twinning preferential associations. The notion that blastopathies reflect an altered process of twinning was advanced by Schinzel et al. (1979), and this has been sustained by other investigators (Czeizel and Opitz 1981; Carmi and Boughman 1992; Martinez-Frias et al. 1997). This notion is rooted in embryologic observations summarized by Newman (1917, 1923). Newman and other students of embryogenesis established that in vertebrates, early cleavage cells appear to be totipotent and essentially are germinal in character and able to become a new apical point to establish new axes of polarity and symmetry. Newman highlighted experiments by Spemann and Falkenberg (1919) demonstrating that twins may be produced experimentally by various means that lower the embryonic developmental rate. Clinical observations combined with the notion of “arrested or delayed development” led to propositions of impacts of anomalous X chromosome inactivation patterns proposed by James (1988) and more recently reviewed by Curry et al. (2006, chapter 23).

In the context of failures of neural tube closure being more prevalent among females, Seller (1987, 1995) points out that the neural tube is formed before gonadal differentiation and that although both sexes start to cleave concurrently, males reach the blastocysts stage before females which may result in a greater propensity for NTD among females. There is evidence that in the mouse, males reach the blastocysts stage before females and that in bovine embryos, females develop slightly slower than males, observations that led to the notion of “epigenetic lag” or “developmental drag” which impact the process of neural folding and may be attributed to the inactivation of an X chromosome in females. Further investigations suggest that the female excess among human instances of anencephaly or cranial-NTD probably are not due to gonadal hormones or slower overall female developmental rate or an excess of male deaths, but instead, probably reflect the presence of two X chromosomes, a cause of what is referred to as an “inactive X sink”. This proposition points out that females methylate most of the DNA in the inactive X chromosome after every cell division (“inactive X sink”), which reduces methylation elsewhere (Juriloff and Harris 2012). Some investigators speculate that the “inactive X sink” relates to the female “development drag”. Currently, such issues are in the research domain of molecular embryology and planar cellular polarity (PCP) concerned with epithelial cellular signaling mechanisms controlling early developmental stages. Disturbances of the PCP process are conducive to neoplasia and prenatally, to alterations of the gastrulation process, twinning, somite and cilia development, duplications, anomalies of usual symmetry or asymmetry patterns, failures of NTD or body wall closures, and CM syndromes such as Meckel-Gruber and *situs inversus*, among others (Ueno and Greene 2003; Wallingford 2006; Wu et al. 2011; Vandenberg and Levin 2012; Yang 2012). Investigations show that impacts on PCP may alter patterning and polarity of neurons, perhaps a point relevant to the observed elevated rates of microcephaly in Polissia. In any case, the Polissia high rates of pentad-cCM are not associated with an increased frequency of monozygotic twinning, while higher rates of conjoined twins are associated with high rates of pentad-cCM. It appears that the causes of monozygotic twinning per se and alterations of the process giving rise to conjoined twins and blastopathies may reflect distinct risk factors.

Female prevalence among instances of sacro-coccygeal teratomas and conjoined twins is well established. There are occasional observations of individuals with an incorporated conjoined-twin or fetus-in-fetu and a concurrent teratoma. It is unlikely that such concurrent anomalies represent independent

events particularly in instances where DNA markers were identical (Du Plessis et al. 1974; Spencer 2001; Gilbert-Barness et al. 2003; Higgins and Coley 2005). The notion of “fetus-fetus” as a destructive process was elaborated upon by Knox (1974) who proposed that it is a cause of NTD reflecting the destruction of one fetus with the surviving fetus having NTD anomalies. A linkage of anencephaly, spina bifida, twins and teratoma was proposed by Rogers (1976) who, in brief, notes that twins may develop epithelial defects that may be conducive to embryonic adhesions and destruction of the interamniotic partition resulting in a secondary mono-amniotic pregnancy. Thus monozygotic or dizygotic pregnancies are liable to undergo fetus-fetus destructive interactions. Under such circumstances, one embryo may be reabsorbed or “vanish” and the remaining twin become malformed or a teratoma. Such hypotheses are consistent with observations that NTD affected twins are usually discordant for the anomaly and generally sex-concordant. This assertion is sustained by observations in Rivne where among eight twin-NTD discordant pairs, six were concordant for sex (Table S4). Edmonds and Hawkins (1941) noted that the incidence of twinning whether measured by the percentage of families with twins or by the ratio of twin births to total births is similar and consistently high in families with childhood teratomas – a suggestion that the pathogenesis of teratomas and twinning includes shared elements. This observation is also consistent with observations in Rivne of high frequency of twinning events among relatives of NTD and conjoined twins individuals (Figs 3 and S4). These hypotheses were framed with awareness that the frequency of NTD and dizygotic twins among populations are highly variable and that the rates of both are correlated. Most provocatively, a significant and unexplained correlation in frequencies of NTD and dizygous twinning was detected by one of the earliest investigations of these anomalies implemented by the World Health Organization in 24 centers in 16 countries (Stevenson et al. 1966). Another large investigation by Windham and Sever (1982) demonstrated that: NTD were more frequent among twins than among singletons among whom the M : F ratios were 0.55 and 0.77, respectively; that among female twins, NTD were more frequent than among singleton females; that the lowest M : F ratio was 0.36 observed among anencephalic twins; and that a reversal toward male prevalence was evident among twins with spina bifida among whom the M : F ratio was 5.0 compared to 0.93 among singletons with spina bifida. The female sex bias does not apply to all sites of the NTD axis, which led Seller (1987) and later Hall et al. (1988) to underscore that among putative pathogenic mechanisms of cephalad-NTD (defects above the first lumbar vertebra and including encephaloceles) reflect defects of neurulation in contrast to lumbo-sacral spina bifidas, which are anomalies of canalization of the neural caudal cord. Garabedian and Fraser (1994) proposed a maternal factor as a cause of a higher frequency of NTD among maternal than paternal relatives of patients with “high” (above the first lumbar vertebra) NTD. According to these investigators, NTD among relatives may reflect a maternal factor since such instances are more common among maternal relatives. A similar pattern is evident in Rivne (Fig. 3) and was also noted by Marriman and Hamel (1992). Familial twinning is also evident among relatives of conjoined twins (Fig. S4).

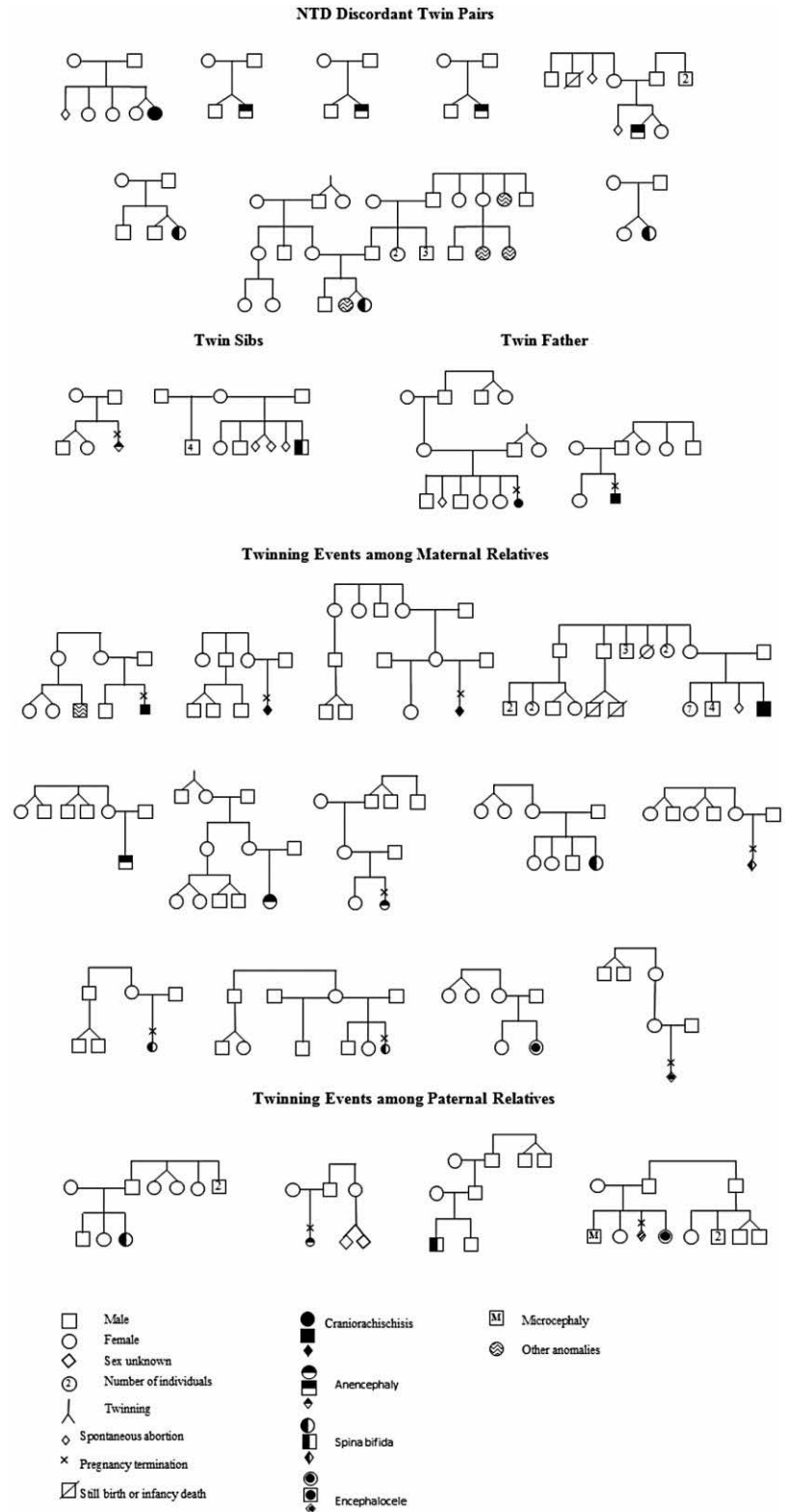
An analysis of 16 instances of sirenomelia by Thottungal et al. (2010) led to their conclusion that caudal dysplasia and sirenomelia have a single pathogenesis. A review by Orioli et al. (2011) confirmed such a view and noted a sirenomelia-twinning association in 9% of patients. A review by Siebert et al. (2005) correlated caudal duplications with the vanishing twin phenomenon, conjoined twinning, caudal dysplasia, sirenomelia, and OEIS. A clinical illustration of this concept was reported by Fowler (1998) who studied

an individual with a large OM, duplicated lower spine, and an intra-abdominal sack containing a skin covered “leg”. An analysis of monozygotic twins discordant for body stalk anomalies led Daskalakis et al. (1997) and Daskalakis and Nicolaides (2002) to postulate an early amnion rupture before obliteration of the celomic cavity. The rupture allows parts of the fetal body to pass through the membranes out of the amniotic cavity into the celomic cavity leading to structural defects and amniotic bands associated with body wall defects, encephalocele, CL/P and limb amputations as well as a short umbilical cord and a fetus almost attached to the placenta. Among alternative hypotheses, an abnormal embryonic folding and persistence of the celomic cavity may render the amniotic cavity prone for rupturing. Such twins, if incorporated, may have characteristics of conjoined twins, fetus-in-fetu, fetiform tumor or teratoma (Phelan and Hall 2006; Dhingra et al. 2008; Fuentes et al. 2010). A demised twin may result in the “vanishing twin” phenomenon or be incompletely resorbed by the host and disrupt the development of the surviving twin. Daskalakis and Nicolaides (2002) suggest that incorporated blighted conjoined twins may be a cause of cloacal exstrophy, which are strongly associated with OM and twinning (Martinez-Frias et al. 2001; Casale et al. 2004; Siebert et al. 2005). A female prevalence among patients with exstrophy of the cloaca was also observed by Caton et al. (2007). A concordant view was formulated by Feldkamp et al. (2011), who noted that cloacal exstrophy is etiologically heterogeneous, more frequent among monozygotic twins, and recurrent in families.

In summary, the observations in Rivne sustain the view that conjoined twins, sacro-coccygeal teratomas, cephalad-NTD, isolated microcephaly and their association with female prevalence and among twins probably are outcomes of shared mechanisms.

### **Etiology**

The teratogenic risk factors manifesting in the reported rates and patterns of cCM remain unknown. Among three principal teratogenic risk factors and the higher rates of cCM in Polissia, our surveys indicate that alcohol is an unlikely candidate. Concerning genomic mutations associated with higher sensitivity to teratogens, in particular IR, their frequency in Polissia may be higher but have not been directly investigated (Ziolkowska et al. 2006). The impact of folate deficiencies on DNA repair and rates of NTD remain to be investigated in Polissia and Ukraine in general. Recent observations of radiation induced transgenerational inheritance of genomic instability have focused attention on the role of hypomethylation of DNA. Such discoveries, as summarized below, provide an increasingly complete framework linking modest IR exposures and other environmental factors with twinning and blastopathies as well as associations with preferential sex. Studies show that the NTS1 Slavic or NBN (c.657\_651del5) mutation is more prevalent in regions proximal to Polissia. Carriers of this mutation associated with the Nijmegen chromosome breakage syndrome (NBS) are more sensitive to IR DNA damage and suffer the consequences of impeded double-stranded DNA repair manifested as a large array of CM and higher cancer risks. The frequency of this mutation in the eastern part of Wielkopolska province in Poland and in adjoining Ukraine is estimated at 1.3% (Ziolkowska et al. 2006; Chrazanowska et al. 2012). Also, among a plethora of reports and reviews, of direct interest are those of Dubrova et al. (1996) and Pils et al. (1999) who noted that exposure to low dose radiation resulted in minisatellite DNA mutations and could be followed by teratogenic effects in the subsequent generation; Morgan et al. (2002) proposed that radiation induces factors that stimulate production of reactive oxygen species that induce genomic and chromosomal



**Fig. 3** Twin individuals with neural tube defects (NTD) and twinning events among their relatives (2000–2009).

instability over multiple cell cycles; Kovalchuk and Baulch (2008) noted that bystander IR effects can span several generations and influence the progeny of exposed parents associated with altered DNA methylation patterns; Filkowski et al. (2010) noted

hypomethylation and genome instability in the germ line of exposed parents (paternal germ lines are more sensitive) associated with altered miRNA expression; the integration in Developmental Biology of epigenetic transgenerational inheritance with genetics is



reviewed by Skinner (2011) in particular, regulatory DNA methylation such as X chromosome inactivation as well as impacts of environmental disruptors of erasure of DNA methylation during gonadal sex determination; Hales et al. (2011) reviewed the epigenetic marks, DNA methylation, histone modifications and noncoding RNAs critical role in cell memory during the development of gametes to blastocysts; excess risk for monozygotic twinning after IVF (*in vitro* fertilization) was noted by Ericson and Kallen (2001); increased risk of blastogenesis related malformations after ART (assisted reproductive technologies) procedures was demonstrated by Ben-Ami et al. (2011). These hypotheses and those alluded to earlier are generally consistent with the view that blastopathies result from embryonal developmental “delays”. This notion was proposed as early as 1651 by William Harvey in his “*De Generatione Animalium*” which followed his teacher’s Fabricius ab Aquapentende (1537–1610) report on “*De Formato Foetu*”. During the second half of the eighteenth century, von Haller and C. F. Wolff applied the principle of arrested development to explain ectopia cordis and exomphalos along with experimental studies of “duplicity” and twinning, which strengthened the notion of arrested development as epigenetic in nature. One landmark is the 1921 voluminous monograph “*Developmental rate and Structural Expression*” by Stockard and given a wider perspective by Newman (1923). It was Ballentyne (1904, chapter XI, page 158) who described human blastopathies and asserted that embryologic theories dealt with pathogenesis and not etiology. The incorporation and expansion of the notion of arrested development in Medical Teratology and Pathology is reviewed by Willis (1962, chapter 4, page 132) and in Clinical and Experimental Teratology by Warkany (1971, chapter 2, page 17). A review of current molecular hypotheses of epigenetic mechanisms impacting neural fold development conducive to elevated rates and female excess of NTD as observed in Polissia, is presented, among others, by Juriloff and Harris (2012).

The persistent learned debate of *in utero* exposures to low-levels of IR impacts on human health became invigorated by the investigations of Alice Stewart (2000). Her studies led her to conclude that the ABCC sponsored investigations of the acute injuries of atomic bomb survivors “are biased in favor of exceptionally low levels of radiosensitivity”. Such a conclusion poses a challenge to official assertions concerning health impacts related to Chornobyl IR exposures. This view is underscored by an early classic investigation by MacMahon (1962) who noted that *in utero* exposure to diagnostic doses of X-ray increased subsequent mortality from neoplastic disease during childhood. A cluster of childhood leukemia noted in the vicinity of the Krummel nuclear plant near Hamburg, Germany, led the government to sponsor an investigation that in 1992 found a statistically significant threefold increase of leukemia risk for children below age 5 residing in the 5 km zone of 20 German nuclear facilities. In 1997, a second official study reported a 50% increased leukemia risk for this target group, which was only marginally significant ( $P = 0.060$ ). In 1999, Korblein and Hoffmann (1999) re-analyzed the same data but only for the 15 sites of operating German nuclear power plants, omitting five small research facilities and decommissioned plants. They discovered a significant 76% increased risk at the  $P < 0.01$  level. These controversial results prompted the German government to sponsor the “Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken” known by the acronym KiKK. The results of this case-control study, a 120% increase relative leukemia risk for children under five in the 5 km zone, were published by Kaatasch et al. in 2008 (Kaatasch et al. 2008). But they also state that “based on the available information about radiation emissions from German

nuclear power plants, a direct relation to radiation seems implausible. Many factors may conceivably cause leukemia . . .”. Fairlie (2009) suggests that leukemia in children under five is induced *in utero* and that the effect could be teratogenic in nature rather than stochastic. In Polissia, until proven otherwise, it is prudent to view the persistent incorporation of nuclides by pregnant women, both as teratogenic and oncogenic.

In the field of radiobiology, dilemmas such as those mentioned above are relatively common and call for adherence to the “precautionary principle” endorsed by the majority of the scientific community. Under this principle, those who dictate or advocate policies in the absence of scientific evidence or consensus have the responsibility to demonstrate that their proposed, imposed, or advocated policies, including those by silence or unresponsiveness, are not harmful to the public or the environment. Arguably, official assertions that Chornobyl IR is not teratogenic contradict this precautionary principle. In any case, the repeated unsubstantiated official denials of teratogenic impacts or even the possibility of such impacts posed by Chornobyl had a chilling effect on initiatives to investigate their validity. In terms of the Fukushima disaster, it is self-evident that the circumstances, ecology and populations are distinct from those in Rivne. On the other hand, it is also evident that IR is a measurable teratogen that impacts in a similar manner human embryos anywhere. It is prudent to assume that whatever is learned concerning the teratogenic impacts in Polissia may be relevant in the context of Fukushima and elsewhere.

## Prevention

In Rivne, specific prevention interventions are needed to reduce the high rates of NTD and other CM, to reduce the high levels of incorporated IR by pregnant women and others, and to reduce exposures to alcohol teratogenesis. The existing population-based CM monitoring program can facilitate concurrent investigations of synergistic impacts of risk factors and effectiveness of their interruption by prevention-interventions. Likewise, such initiatives can expand conclusions of prior investigations including those that have shown that maternal alcohol consumption impedes absorption of folates and has no impact on NTD rates (Halsted et al. 2002; Makelarski et al. 2013). Assessment of the proven reduction of NTD rates by folic acid supplementation programs, in the context of IR exposures in Polissia, are likewise of considerable interest (Berry et al. 2010).

## CONCLUSIONS

The results of this descriptive epidemiological study provide a starting point for prospective investigations of cause-effect associations. The strengths and weaknesses of this investigation can be described with consideration of the well-known principles set by Sir Austin Bradford Hill (1965) as criteria defining causal relationships from observed associations, in this instance, the association in Polissia of high rates of pentad-cCM with Chornobyl IR. Among the strengths of this study are: (i) adherence to prevalent international methods; (ii) concurrent study of two distinct large populations of similar size, only one of which is chronically exposed to IR; (iii) concurrent statistically significantly elevated population-based rates of cCM; (iv) the array of elevated cCM in Polissia includes those known to result from experimental and human exposures to IR; and (v) elevated incorporated IR levels in pregnant women are detected solely among those living in Polissia. Concerning plausibility, three teratogenic risks are of concern in Rivne: alcohol, genomic mutations, and IR. As noted earlier, alcohol teratogenesis

is not prevalent in Polissia and genomic mutations are unlikely to cause the blastopathies observed. The concurrence of elevated rates of cCM with elevated IR levels in Polissia lends coherence to a hypothetical cause-effect association. Advances in molecular biology and embryology suggest that the cCM-IR association may reflect altered methylation processes associated with sex, greater sensitivity of paternal germ lines to some teratogens, and potential causes of genomic instability. Among the weaknesses of this investigation are: (i) lack of CM data prior to the onset of this investigation; (ii) lack of data of actual levels of parental incorporated IR of infants with cCM compared to matched controls; (iii) limited data concerning prenatal loss of conceptions; and (iv) limited data concerning cCM, microcephaly and reduced head size beyond 12 months of age.

In summary, the present descriptive investigation documents higher population-based rates of some CM in a population isolate impacted by Chernobyl IR. In our view, prospective cause-effect investigations by national and international scientists are warranted.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Drs Ralf M. Garruto (Biomedical Anthropology program, Binghamton University, SUNY, Binghamton, NY) and Yuri S. Korzhynskyy (Department of Pediatrics, Lviv School of Medicine) for their helpful discussion. These studies were supported by the OMNI-Net for Children International Charitable Fund.

## REFERENCES

- Abdel-Salam G, Czeizel A. 2000. A case-control etiologic study of microcephaly. *Epidemiology* 11:571–575.
- Almond D, Edlund L, Palme M. 2009. Chernobyl's subclinical legacy: prenatal exposure to radioactive fallout and school outcomes in Sweden. *Quart J Econ* 124:1729–1772.
- Arenson A, Bakhireva L, Chambers C et al. 2010. Implementation of a shared data repository and common data dictionary for fetal alcohol spectrum disorders research. *Alcohol* 44:643–647.
- Ballentyne JW. 1904. Manual of antenatal pathology and hygiene. The embryo. Edinburgh: W. Green & Sons. 697 p.
- BEIR V Report. 1990. Biologic effects of ionizing radiations. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. Committee on Biological Effects of Ionizing Radiations. Board on Radiation Effects Research Commission on Life Sciences. National Research Council. Washington, DC: National Academy Press.
- Ben-Ami I, Edel Y, Vaknin Z, Herman A, Maymon R. 2011. Do assisted conception twins have an increased risk for anencephaly? *Hum Reprod* 26:3466–3471.
- Berry RJ, Bailey L, Mulinare J, Bower C. 2010. Fortification of flour with folic acid. *Food Nutr Bull* 27:522–530.
- Botto LD, Feldkamp ML, Amar E et al. 2011. Acardia: epidemiologic findings and literature review from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157C:262–273.
- Boyadjiev SA, Dodson JL, Radford CL et al. 2004. Clinical and molecular characterization of the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of 232 families. *BJU Int* 94:1337–1343.
- Bugge M. 2010. Twins with omphalocele in Denmark (1970–1989). *Am J Med Genet A* 152A:2048–2052.
- Bugge M. 2012. Body stalk anomaly in Denmark during 20 years (1970–1989). *Am J Med Genet A* 158A:1702–1708.
- Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M. 1995. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980–1990. EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet* 58:187–194.
- Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Stone D, Milan M. 1997. Are omphalocele and neural tube defects related congenital anomalies?: data from 21 registries in Europe (EUROCAT). EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet* 72:79–84.
- Carmi R, Boughman J. 1992. Pentalogy of Cantrell and associated midline anomalies: a possible ventral midline developmental field. *Am J Med Genet* 42:90–95.
- Casale P, Grady R, Waldhausen J, Joyner B, Wright J, Mitchell M. 2004. Cloacal exstrophy variants. Can blighted conjoined twinning play a role? *J Urol* 172:1103–1107.
- Caton A, Bloom A, Druschel C, Kirby R. 2007. Epidemiology of bladder and cloacal exstrophies in New York state, 1983–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79:781–787.
- Chrazanowska K, Gregork H, Dembowska-Baginska B, Kalina M, Digweed M. 2012. Nijmegen breakage syndrome (NBS) [online]. Orphanet J Rare Dis 7:1–19. Available at: <http://www.ijrd.com/content/7/1/13> [September 17, 2013].
- Colantonio SE, Lasker GW, Kaplan BA, Fuster V. 2003. Use of surname models in human population biology: a review of recent developments. *Hum Biol* 75:785–807.
- Curry C, Boyd E, Stevenson RE. 2006. Ventral wall of the trunk. In: Stevenson R, Hall JG, editors. Human malformations and related anomalies, 2nd edn, Chapter 23. New York: Oxford University Press Inc. p 1377–1407.
- Cushieri A, EUROCAT Working Group. 2001. Descriptive epidemiology of isolated anal anomalies: a survey of 4.6 million births in Europe. *Am J Med Genet* 103:207–215.
- Czeizel A, Opitz J. 1981. Schisis-association. *Am J Med Genet* 10:25–35.
- Dancause K, Yevtushok L, Lapchenko S, Shevchenko G, Wertelecki W, Garruto R. 2010. Chronic radiation exposure in the Rivne-Polissia Region of Ukraine: implications for births defects. *Am J Hum Biol* 22:657–674.
- Daskalakis G, Nicolaides K. 2002. Monozygotic twins discordant for body stalk anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:79–81.
- Daskalakis G, Sebire N, Jurkovic D, Snijders R, Nicolaides K. 1997. Body stalk anomaly at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10:416–418.
- Decree 106. 1991. Regarding Realization of Decrees of Supreme Soviet of Ukrainian Soviet Socialist Republic about Realization of Laws of Ukrainian Soviet Socialist Republic concerning the Legal Status of Territories Polluted by the Chernobyl Catastrophe Radiation and regarding the Status and Social Protection of People Suffered from the Chernobyl Catastrophe. Decree Number 106 of Cabinet of Ministers of Ukrainian Soviet Socialist Republic of July 23, 1991 [online]. Available at: <http://zakon.rada.gov.ua:80/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=106%E0-91-%EF&p=1236860994819643> [September 17, 2013] (in Ukrainian).
- Derom C, Vlietinck R, Derom R, Van den Berghe H, Thiery M. 1988. Population-based study on sex proportion in monoamniotic twins. *N Engl J Med* 319(2):119–120.
- Dhingra K, Mandal S, Roy S, Khurana N, Sarin Y. 2008. A Sacrococcygeal teratoma or conjoint parasitic twin: a diagnostic dilemma. *Pathology* 40:532–534.
- Dolk H, Nichols R, EUROCAT Working Group. 1999. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe. *Int J Epidemiol* 28:941–948.
- Doyle P, Beral V, Botting B, Wale C. 1990. Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 45:43–48.
- Du Plessis J, Winship W, Kirshtein J. 1974. Fetus in fetu and teratoma. *S Afr Med J* 48:2119–2122.
- Dubrova Y, Nesterov V, Kruochinsky N et al. 1996. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. *Nature* 380:683–686.
- Duhamel B. 1963. Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child* 38:142–147.
- Edmonds H, Hawkins J. 1941. The relationship of twins, teratomas, and ovarian dermoids. *Cancer Res* 1:896–899.
- Ericson A, Kallen B. 2001. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 16:504–509.
- Fairlie I. 2009. Commentary: childhood cancer near nuclear power stations. *Environ Health* 8:43.

- Feldkamp M, Botto L, Amar E et al. 2011. Cloacal exstrophy: an epidemiologic study from the international clearinghouse for birth defects surveillance and research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157: 333–343.
- Filkowski J, Ilnytsky Y, Tamminga J et al. 2010. Hypomethylation and genome instability in the germline of exposed parents and their progeny is associated with altered miRNA expression. *Carcinogenesis* 31:1110–1115.
- Fowler C. 1998. Intraabdominal leg: unique variant of split notochord syndrome. *J Pediatr Surg* 33:522–524.
- Fraumeni J, Li F, Dalager N. 1973. Teratomas in children: epidemiologic features. *J Natl Cancer Inst* 51:1425–1430.
- Fuentes S, Moreno C, Tejedor R, Cabozali D, Benavent M, Gomez A. 2010. Highly differentiated sacrococcygeal teratoma [online]. *Internet J Pediatr Neonatol* 12(1). Available at: <http://ispub.com/IJPN/12/1/3204> [September 17, 2013].
- Gambhir L, Holler T, Muller M et al. 2007. Epidemiological survey of 214 families with exstrophy-epispadias complex (BEEC). *J Urol* 179:1539–1543.
- Garabedian B, Fraser C. 1994. A familial association between twinning and upper-neural tube defects. *Am J Hum Genet* 55:1050–1053.
- Garruto R, Little M, James G, Brown D. 1999. Natural experimental models: the global search for biomedical paradigms among traditional, modernizing, and modern populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10 536–10 543.
- Gilbert-Barness E, Opitz J, Debich-Spicer D, Mueller T, Arnold S, Quintero R. 2003. Fetus-in-fetu form of monozygotic twinning with retroperitoneal teratoma. *Am J Med Genet* 120A:406–412.
- Gillett A, Crout N, Absalom J et al. 2001. Temporal and spatial prediction of the radiocaesium transfer to food products [online]. *Radiat Environ Biophys* 40:227–235. Available at: <http://nora.nerc.ac.uk/17750/> [September 17, 2013].
- Hales B, Grenier L, Lolancette C, Robaire B. 2011. Epigenetic programming: from gametes to blastocyst. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91:642–665.
- Hall J, Friedman J, Kenna A, Popkin J, Jawanda M, Arnold W. 1988. Clinical, genetic, and epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet* 43:827–837.
- Halsted C, Villanueva J, Devlin A, Chandler C. 2002. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr* 132:2367S–2372S.
- Heiervang K, Mednick S, Sundet K, Rund B. 2010. Effect of low dose ionizing radiation exposure in utero on cognitive function in adolescence. *Scand J Psychol* 51:210–215.
- Higgins K, Coley B. 2005. Fetus in fetu and fetaform teratoma in 2 neonates. An embryologic spectrum? *J Ultrasound Med* 25:259–273.
- Hill A. 1965. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58:295–300.
- Hoffman M, Fleming M. 2005. Chernobyl: the true scale of the accident: 20 years later, UN report provides definitive answers and ways to repair lives (press release) [online]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr38/en/index1.html>. [September 17, 2013].
- Hwang P, Kousseff B. 2004. Omphalocele and gastroschisis: an 18 year review study. *Genet Med* 6:232–236.
- IAEA. 2006. Report Chernobyl's legacy: health, environmental and socio-economic impacts and recommendations to the governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine [online]. Technical Report, International Atomic Energy Agency. Available at: <http://www.iaea.org/Publications/Booklets/Chernobyl/chernobyl.pdf> [September 17, 2013].
- James W. 1988. Anomalous X chromosome inactivation: the link between female zygotes, monozygotic twinning, and neural tube defects? *J Med Genet* 25:213–216.
- Juriloff D, Harris J. 2012. Hypothesis: the female excess in cranial neural tube defects reflects and epigenetic drag of the inactivating X chromosome on the molecular mechanisms of neural fold elevation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94:849–855.
- Kaatash P, Spix C, Jung I, Blettner M. 2008. Childhood leukemia in the vicinity of Nuclear Power Plants in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 105: 725–732.
- Kallen B, Castilla EE, Lancaster PA et al. 1991. The Cyclops and the mermaid: and epidemiological study of two types of rare malformations. *J Med Genet* 29:30–35.
- Kallen B, Cocchi G, Knudsen LB et al. 1994. International study of sex ratio and twinning of neural tube defects. *Teratology* 50:322–331.
- Kallen B, Robert E, Harris J. 1996. The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. *Int J Epidemiol* 25:1009–1016.
- Keppler-Noreuil K, Gorton S, Foo F, Yankowitz J, Keegan C. 2007. Prenatal ascertainment of OEIS Complex/Cloacal Exstrophy – 15 new cases and Literature review. *Am J Med Genet A* 143A:2122–2128.
- Knox E. 1974. Twins and neural tube defects. *Br J Prev Soc Med* 28:73–80.
- Korblein A, Hoffmann W. 1999. Childhood cancer in the vicinity of German nuclear power plants. *Med Glob Surviv* 6:18–23.
- Kovalchuk O, Baulch J. 2008. Epigenetic changes and nontargeted radiation effects – is there a link? *Environ Mol Mutagen* 49:16–25.
- Lary J, Paulozzi L. 2001. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology* 64:237–251.
- Lee D, Cottrell J, Sanders R, Meyers C, Wulfsberg E, Sun C-CJ. 1999. OEIS complex (omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects) in monozygotic twins. *Am J Med Genet* 84:29–33.
- Li S, Ford N, Meister K, Bodurtha J. 2003. Increased risk of birth defects among children from multiple births. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67:879–885.
- Likhtarev I, Kovgan L, Vavilov S et al. 2000. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by 137Cs after the Chernobyl accident. Report 2. Ingestion doses of the rural population of Ukraine up to 12 y after the accident (1986–1997). *Health Phys* 79:341–357.
- Likhtarev IA, Kovgan LN, Vavilov SE et al. 1996. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by 137Cs after the Chernobyl accident. Report 1. General model: ingestion doses and countermeasure effectiveness for the adults of Rovno Oblast of Ukraine. *Health Phys* 70:297–317.
- MacMahon B. 1962. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* May(28):1173–1191.
- Makelarski J, Romitti P, Sun L et al. 2013. Periconceptional maternal alcohol consumption and neural tube defects. *Birth defects research (Part A)*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 97:152–160.
- Marriman E, Hamel B. 1992. Sex ratios of affected and transmitting members of multiple case families with neural tube defects. *J Med Genet* 29:695–698.
- Martinez-Frias M, Frias J, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Urioste M. 1997. Epidemiologic analysis of the schisis association in the Spanish Registry of Congenital Malformations. *Am J Med Genet* 70:16–23.
- Martinez-Frias M, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E. 2000. Body stalk defects, body wall defects, amniotic bands with and without body wall defects, and gastroschisis: comparative epidemiology. *Am J Med Genet* 92:13–18.
- Martinez-Frias M, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias J. 2001. Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: two different expressions of a primary developmental field defect. *Am J Med Genet* 99:261–269.
- Mastroiacovo P, Kallen B, Knudsen L et al. 1992. Absence of limbs and gross body wall defects: an epidemiological study of related rare malformation conditions. *Teratology* 46:455–464.
- Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla E et al. 2007. Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A* 143A:660–671.
- Mattson SN, Foroud T, Sowell ER et al. 2010. Collaborative initiative on fetal alcohol spectrum disorders: methodology of clinical projects. *Alcohol* 44:635–641.
- McKeown T, MacMahon B, Record R. 1953. An investigation of 69 cases of exomphalos. *Am J Hum Genet* 5:168–175.
- Moore T, Nur K. 1986. An international survey of gastroschisis and omphalocele (490 cases). *Pediatr Surg Int* 1:105–109.
- Morgan W, Hartmann A, Limoli C, Nagar S, Ponnaiya B. 2002. Bystander effects in radiation-induced genomic instability. *Mutat Res* 504:91–100.
- Mutchinick O, Luna-Munoz L, Amar E et al. 2011. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157C:274–287.

- Neel J. 1958. A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Genet* 10:398–445.
- Neel JV. 1994. Physician to the gene pool: genetic lessons and other stories. New York: John Wiley and Sons Inc. 457 p.
- Neel JV, Schull WJ. 1991. The children of atomic bomb survivors – a genetic study. Washington, DC: National Academy Press. 511 p.
- Newman HH. 1917. The biology of twins. Chicago, IL: University of Chicago Press.
- Newman HH. 1923. The physiology of twinning. Chicago, IL: University of Chicago Press.
- Opitz J, Zanni G, Reynolds J Jr, Gilbert-Barnes E. 2002. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet* 115:269–286.
- Orioli I, Amar E, Arteaga-Vazquez J et al. 2011. Sirenomelia: an epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157:358–373.
- Otake M, Schull W. 1984. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation; a reassessment. *Br J Radiol* 57:409–414.
- Otake M, Schull W. 1998. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 74:159–171.
- Parker L, Pearce M, Dickinson H, Aitkin M, Craft A. 1999. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 354:1407–1414.
- Pauniao S, Heikinheimo O, Vetteranta K et al. 2013. High prevalence of sacrococcygeal teratoma in Finland – a nationwide population-based study. *Acta Paediatr* 102:e251–e256.
- Phelan MC, Hall JG. 2006. Twins. In: Stevenson R, Hall JG, editors. Human malformations and related anomalies, 2nd edn, Chapter 34. New York: Oxford University Press Inc. p 1377–1407.
- Pils S, Muller W, Streffer C. 1999. Lethal and teratogenic effects in two successive generations of the HLG mouse strain after radiation exposure of zygotes – association with genomic instability? *Mutat Res* 429: 85–92.
- Pinette M, Hand M, Hunt R, Blackstone J, Wax J, Cartin A. 2005. Surviving sirenomelia. *J Ultrasound Med* 24:1555–1559.
- Plummer G. 1952. Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. *Pediatrics* 10:687–693. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/10/6/687> [September 17, 2013].
- Reid CO, Hall JG, Anderson C et al. 1986. Association of amyoplasia with gastroschisis, bowel atresia, and defects of the muscular layer of the trunk. *Am J Med Genet* 24:701–710.
- Rogers SC. 1976. Anencephalus, spina bifida, twins and teratoma. *Br J Prev Soc Med* 30:20–28.
- Russo R, D'Armiento M, Angrisani P, Vecchione R. 1993. Limb body wall complex: a critical review and a nosological proposal. *Am J Med Genet* 47:892–900.
- Schinzl A, Smith D, Miller J. 1979. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr* 95:921–930.
- Schull W, Otake M. 1999. Cognitive function and prenatal exposure to ionizing radiation. *Teratology* 59:222–226.
- Seller M. 1987. Neural tube defects and sex ratios. *Am J Med Genet* 26:699–707.
- Seller M. 1995. Sex, neural tube defects, and multisite closure of the human neural tube. *Am J Med Genet* 58:332–336.
- Sever L, Hessel N, Gilbert E, McIntyre J. 1988a. The prevalence at birth of congenital malformations in communities near the Hanford site. *Am J Epidemiol* 127:243–254.
- Sever L, Gilbert E, Hessel N, McIntyre J. 1988b. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation. *Am J Epidemiol* 127:226–242.
- Shaw G, Carmichael S, Kaidarova Z, Harris J. 2003. Differential risks to males and females for congenital malformations among 2.5 million California births, 1989–1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67: 953–958.
- Shiraishi K, Ko S, Ban-nai T et al. 2008. Dietary intakes of radioactive cesium for Ukrainians. *J Radioanal Nucl Chem* 275:411–415.
- Siebert J, Rutledge J, Kapur R. 2005. Association of cloacal anomalies, caudal duplication, and twinning. *Pediatr Dev Pathol* 8:339–354.
- Skinner M. 2011. Role of epigenetics in developmental biology and transgenerational inheritance. *Birth Defects Res C Embryo Today* 93: 51–55.
- Smithells R, Chinn E, Franklin D. 1964. Anencephaly in Liverpool. *Dev Med Child Neurol* 6:231–240.
- Spemann H, Falkenberg H. 1919. Ubersymmetrische Entwicklung und Situs inversus viscerum bei Zwillingen und Doppelbildungen. *Arch Entwick Org* 45:371–422.
- Spencer R. 2001. Parasitic conjoined twins: external, internal (fetuses in fetu and teratomas), and detached (acardiacs). *Clin Anat* 14:428–444.
- Stevenson A, Johnston H, Stewart M, Golding D. 1966. Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 centres. *Bull World Health Organ* 34(Suppl):9–127.
- Stevenson RE, Hall JC, editors. 2006. Human malformations and related anomalies, 2nd edn. New York: Oxford University Press Inc. 1495 p.
- Stewart A. 2000. The Role of Epidemiology in the detection of harmful effects of radiation. *Environ Health Perspect* 108:93–96.
- Szabo N, Pap C, Kobor J, Svekus A, Turi S, Sztrihai L. 2010. Primary microcephaly in Hungary: epidemiology and clinical features. *Acta Paediatr* 99:690–693.
- Tapper D, Lack E. 1983. Teratomas in infancy and childhood. *Ann Surg* 198:398–409.
- Thottungal A, Charles A, Dickinson J, Bower C. 2010. Caudal dysgenesis and sirenomelia-single centre experience suggests common pathogenic basis. *Am J Med Genet A* 152A:2578–2587.
- Ueno N, Greene N. 2003. Planar cell polarity genes and neural tube closure. *Birth Defects Res C Embryo Today* 69(4):318–324.
- Vandenberg LN, Levin M. 2012. Polarity proteins are required for left-right axis orientation and twin-twin instruction. *Genesis* 50(3):219–234.
- Wallingford J. 2006. Planar cell polarity, ciliogenesis and neural tube defects. *Hum Mol Genet* 15 Review No. 2: R227–R234.
- Wang B, Wertelecki W. 2013. Density estimation for data with rounding errors [online]. *Comput Stat Data Anal* 65:4–12. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167947312000989> [September 17, 2013].
- Warkany J. 1971. Congenital malformations: notes and comments. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers Inc. 1495 p.
- Warkany J, Lemire RJ, Cohen MM. 1981. Mental retardation and congenital malformations of the central nervous system. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers Inc. 459 p.
- Wertelecki W. 2006. Birth defects surveillance in Ukraine: a process. *J Appl Genet* 47:143–149.
- Wertelecki W. 2010. Malformations in a Chernobyl-impacted region. *Pediatrics* 125:836–843.
- Willis RA. 1962. The borderland of embryology and pathology, 2nd edn. Washington, DC: Batterworth Inc. 641 p.
- Windham G, Sever L. 1982. Neural tube defects among twin births. *Am J Hum Genet* 34:988–998.
- Wood J, Johnson K, Omori Y, Kawamoto S, Keehn R. 1967a. Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health Nations Health* 57:1381–1390.
- Wood J, Keehn R, Kwamoto S, Johnson K. 1967b. The growth and development of children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health Nations Health* 57:1374–1380.
- Wood J, Johnson K, Omori Y. 1967c. *In utero* exposure to the Hiroshima Atomic bomb: an evaluation of head size and mental retardation: twenty years later. *Pediatrics* 39:385–392.
- Wu G, Huang X, Hua Y, Mu D. 2011. Roles of planar cell polarity pathways in the development of neural [correction of neural] tube defects. *J Biomed Sci* 18:66.
- Yang Y, editor. 2012. Planar cell polarity during development. New York: Academic Press. 360 p.
- Yuskiv N, Andelin C, Polishuk S et al. 2004. High rates of neural tube defects in Ukraine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70:400–402.
- Zamostian P, Moysich KB, Mahoney MC et al. 2002. Influence of various factors on individual radiation exposure from the Chernobyl disaster. *Environ Health* 1:4. Available at: <http://www.ehjournal.net/content/1/1/4> [September 17, 2013].

Ziolkowska I, Mosor M, Nowak J. 2006. Regional distribution of heterozygous 657del5 mutation carriers of the NBS1 gene in Wielkopolska province (Poland). *J Appl Genet* 47:269–272.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site:

**Fig. S1** County Isonomy Rates of Neonates (Aggregate Frequency of Five Most Common Family Names).

**Fig. S2** Whole Body Counts of incorporated ionizing radiation (Bq <sup>137</sup>Cs) among 6026 pregnant women residing in Rivne Province (2008–2011). The (\*) indicates the official upper norm for children under the age of 15 years (3700 Bq). (Decree #106 of Cabinet of Ministers of Ukrainian Soviet Socialist Republic of July 23, 1991. – See references).

**Fig. S3** Birth weight of liveborns of all gestational ages (2000–2009) in Polissia and non-Polissia regions of Rivne province of Ukraine.

**Fig. S4** Twinning Events among Relatives of Conjoined Twins (2000–2010).

**Table S1a** Temporal Contrasts between Polissia (POL) and non-Polissia (nPOL)<sup>(1)</sup> of Population-Based Rates of Core Congenital Malformations.

**Table S1b** Temporal Contrasts within Polissia and non-Polissia<sup>(1)</sup> of the Number of Observed Individuals with Core Congenital Malformations.

**Table S1c** Unduplicated Individuals with Core Congenital Malformations after Exclusion of Those with Clinically Recognizable Malformation Syndromes, Genomic Mutations, Cytogenetic Anomalies and Recognizable Teratogenic Effects<sup>(1)</sup>.

**Table S1d** Overview of Unduplicated Individuals in Polissia and non-Polissia with Non-Syndromic Congenital Malformations<sup>(1)</sup> or Sentinel Anomalies (2000–2009).

**Table S2** Total Number of Malformations and Rates per se (not Unique Individuals) and Male-Female (MF) Proportions and Ratios (M : F) in Polissia and non-Polissia<sup>(a)</sup>.

**Table S3** All Individuals with Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD). Non-Population-Based Observations.

**Table S4** All Non-Singletons Including Those with Congenital Malformations (2000–2009)<sup>(1)</sup>.

**Table S5** Population Rates of Neural and Other Malformations (not Individuals) in the Polissia and non-Polissia Regions of Ukraine and other regions of Europe.

**Table S6** Teratomas – Rivne, Volyn (2000–2009) and Khmelnytsky (Kh) Provinces (2002–2009)<sup>(a)</sup>.

**Table S7** Non-Syndromic NTD Associated with Omphaloceles (OM), Body Wall and Other Anomalies in Rivne, Khmelnytsky and Volyn Provinces (2000–2009)<sup>(a)</sup>.

**Table S8** Gastroschisis and Maternal Age at Delivery: Rivne and Volyn Provinces (2000–2009) and Khmelnytsky Province (2002–2009).

**Table S9** Encephaloceles and Male-Female (M-F) Proportions.



## **DATA SUPPLEMENT**

### **BLASTOPATHIES AND MICROCEPHALY IN A CHORNOBYL IMPACTED REGION OF UKRAINE**

NOTICE: The following was edited by the authors and differs from the version posted on the internet by the “Congenital Anomalies” journal. The changes introduced seek to facilitate a review by readers. The contents of tables and figures are identical to the electronic version posted on the internet.

## THE POLISSIA REGION IN RIVNE, UKRAINE

Polissia is the largest forested wet-land region in Europe, roughly the size of Bavaria. The region is also known as Prypiat Marshlands which extend across northern Ukraine and southern Belarus from its start in eastern Poland to its end in western Russia. The “Polishchuks” or “forest dwellers” live in isolated scattered villages. The environment, in particular poor soils, result in subsistence patterns emphasizing consumption of water from shallow wells, locally produced potatoes, eggs, lactic products and pork meat as well as local fish, wild mushrooms, berries, and wood for heating and cooking. The Polishchuks are viewed in Ukraine as representing a distinct ethnic group with characteristics of a population isolate (Kovalchuk et al. 2009; Dancause et al. 2010).

The Rivne province is located in northern Ukraine, some 250 km to the west from the Chornobyl disaster site (see report, Figure 1). The northern half of the province is Rivne-Polissia, henceforth referred to as Rivne-P. The Rivne-P is divided into seven counties, six of which are officially recognized as being impacted by Chornobyl IR. No other counties in Rivne are officially considered as Chornobyl IR polluted. Impacted areas are defined as those with average deposition density of  $^{137}\text{Cs}$  in excess of  $37 \text{ kBq/m}^2$ . The USSR and international agencies initially failed to include Rivne-P among regions officially designated as Chornobyl IR impacted. In 1991, among actions that culminated in the Ukrainian declaration of independence from the USSR, the omission of Rivne-P was corrected (Decree 106, 1991). The Chornobyl IR pollution in Rivne-P is not uniform due to “hot spots” of high levels of IR scattered across the territory. Another source of variability relates to soils. In Polissia, most soils are rich in peat which translates into a high index of transfer of  $^{137}\text{Cs}$  from soil to the food chain. This index is among the highest in Ukraine (Zamostian et al. 2002). This is an important factor resulting in higher levels of incorporation of IR in Rivne-P than in other areas more proximal to Chornobyl. Official estimates and scientific reports concerning Rivne that do not distinguish Rivne P from the rest of the province may implicitly under-estimate the incorporation levels of ionizing radiation by the Polishchuk population. Most exposure risks to IR are calculated solely in terms of estimates of dietary ingestion of  $^{137}\text{Cs}$ . Not reflected in such estimates are inhalation and the presence of  $^{90}\text{Sr}$  and other nuclides. In Rivne-P, infants, children, and pregnant women are regularly exposed to IR polluted smoke from forest fires and burning of biomass following harvests. In addition, chronic exposure to wood smoke in dwellings is another source of inhalation of IR. About 50% of dwellings burn wood for heating and cooking. In such a context it is preferable to rely on individual whole body counts of incorporated  $^{137}\text{Cs}$  expressed in Bq than on extrapolations based on averaged estimated  $^{137}\text{Cs}$  contents in soil and diets. An analysis of individual whole body Bq counts of incorporated  $^{137}\text{Cs}$  are found in the companion report. A prior survey of 344 women from each Rivne-P county estimated the dietary average daily intake of  $^{137}\text{Cs}$  at 268 Bq which is above the upper limit advocated by the authorities (Dancause et al. 2010).

In addition to the Chornobyl disaster, other sources of IR in Rivne are two nuclear power plants complexes (NPP). Both NPP complexes were built concurrently with the Vladimir Lenin NPP complex now known as the Chornobyl-Prypiat complex. Each NPP complex is adjacent to urban areas and the Rivne-NPP is adjacent to Kuznetsovsk city in Polissia. The Khmelnytsky-NPP is located in Khmelnytsky province just across the southern limit of the Ostroh county in Rivne (see report, Figure 1). This NPP-complex adjoins the sister-cities Ostroh-Netishyn in Rivne and Khmelnytsky provinces respectively.

The isolation and small settlements inhabited by Polishchuks are associated with localized predominance of characteristic family names. High frequencies of family names or isonymy rates typical of particular counties suggest higher endogamy rates as well as higher levels of genomic homozygosity (Colantonio et al. 2003). The isonymy and life-style surveys are consistent with general notions in Ukrainian that Polishchuks represent a large, stable, culturally distinct population isolate who have been exposed to protracted IR exposures since 1986. The circumstances in Polissia



represent a “natural experiment” offering an opportunity for long term investigations of health effects of an anthropogenic environmental insult on the health of a defined large human population (Garruto et al. 1999).

## SUPPLEMENTAL TABLES

Table S-1a. Temporal Contrasts between Polissia (POL) and non-Polissia (nPOL)<sup>(1)</sup> of Population-Based Rates of Core Congenital Malformations

|                                            | 2000-2004 |       |      |     |            | 2005-2009 |       |      |      |            |
|--------------------------------------------|-----------|-------|------|-----|------------|-----------|-------|------|------|------------|
|                                            | POL       | nPOL  | OR   | P   | CL         | POL       | nPOL  | OR   | P    | CL         |
| Live Births                                | 33703     | 33205 |      |     |            | 38676     | 39853 |      |      |            |
| Neural Tube Defects (NTD)                  | 98        | 61    | 1.59 | **  | 1.14, 2.22 | 91        | 59    | 1.59 | **   | 1.13, 2.25 |
| Cephalad <sup>(2)</sup>                    | 32        | 26    | -    | n/s | -          | 39        | 19    | 2.12 | **   | 1.19, 3.88 |
| Anencephaly                                | 21        | 17    | -    | n/s | -          | 16        | 12    | -    | n/s  | -          |
| Isolated                                   | 19        | 16    | -    | n/s | -          | 15        | 12    | -    | n/s  | -          |
| Non-NTD Malformations <sup>(3)</sup>       | 2         | 1     | -    | n/c | -          | 1         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Cranio-inien-rachis-schisis <sup>(4)</sup> | 11        | 9     | -    | n/s | -          | 23        | 7     | 3.39 | **   | 1.41, 9.35 |
| Isolated                                   | 7         | 6     | -    | n/s | -          | 16        | 6     | 2.75 | *    | 1.02, 8.58 |
| Other Malformations                        | 4         | 3     | -    | n/c | -          | 7         | 1     | 7.21 | *    | 0.93, 325  |
| Spina Bifida Cervico-Thoracic              | 11        | 0     | -    | *** | -          | 6         | 4     | -    | n/s  | -          |
| Isolated                                   | 8         | 0     | -    | **  | -          | 6         | 4     | -    | n/s  | -          |
| Other Malformations                        | 3         | 0     | -    | n/c | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Spina Bifida Lumbo-Sacral                  | 34        | 24    | -    | n/s | -          | 40        | 28    | -    | n/s  | -          |
| Isolated                                   | 30        | 20    | -    | n/s | -          | 36        | 26    | -    | n/s  | -          |
| Syndromes                                  | 1         | 0     | -    | n/c | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Other Malformations                        | 3         | 4     | -    | n/c | -          | 4         | 2     | -    | n/s  | -          |
| Spina Bifida site not reported             | 11        | 4     | -    | n/s | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Isolated                                   | 11        | 4     | -    | n/s | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Spina Bifida combined                      | 56        | 28    | 1.97 | **  | 1.23, 3.23 | 46        | 32    | 1.48 | *    | 0.92, 2.41 |
| Encephalocele                              | 10        | 7     | -    | n/s | -          | 6         | 8     | -    | n/s  | -          |
| Isolated                                   | 7         | 5     | -    | n/s | -          | 5         | 6     | -    | n/s  | -          |
| Syndromes                                  | 2         | 0     | -    | n/c | -          | 1         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Other Malformations                        | 1         | 2     | -    | n/c | -          | 0         | 2     | -    | n/c  | -          |
| Microcephaly <sup>(5)</sup>                | 18        | 11    | -    | n/s | -          | 26        | 13    | 2.06 | *    | 1.02, 4.37 |
| Isolated                                   | 9         | 3     | -    | n/s | -          | 5         | 5     | -    | n/s  | -          |
| Syndromes                                  | 4         | 7     | -    | n/s | -          | 11        | 7     | -    | n/s  | -          |
| Other Malformations                        | 5         | 1     | -    | n/s | -          | 10        | 1     | 10.3 | **   | 1.47, 447  |
| Microphthalmos <sup>(6)</sup>              | 6         | 2     | -    | n/s | -          | 12        | 4     | 3.09 | *    | 0.94, 13.2 |
| Isolated                                   | 2         | 0     | -    | n/c | -          | 6         | 4     | -    | n/s  | -          |
| Syndromes                                  | 0         | 1     | -    | n/c | -          | 3         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Other Malformations                        | 4         | 1     | -    | n/c | -          | 3         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Omphalocele <sup>(7)</sup>                 | 6         | 8     | -    | n/s | -          | 7         | 17    | 0.42 | (*)  | 0.15, 1.08 |
| Isolated                                   | 3         | 6     | -    | n/s | -          | 2         | 11    | 0.19 | (**) | 0.02, 0.86 |
| Syndromes                                  | 1         | 1     | -    | n/c | -          | 1         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Other Malformations                        | 2         | 1     | -    | n/c | -          | 4         | 6     | -    | n/s  | -          |
| Gastroschisis                              | 4         | 11    | -    | n/s | -          | 13        | 12    | -    | n/s  | -          |
| Isolated                                   | 3         | 10    | 0.30 | (*) | 0.05, 1.15 | 13        | 12    | -    | n/s  | -          |
| Other Malformations                        | 1         | 1     | -    | n/c | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Urinary Bladder Exstrophy <sup>(8)</sup>   | 4         | 3     | -    | n/c | -          | 4         | 2     | -    | n/c  | -          |
| Isolated                                   | 4         | 2     | -    | n/c | -          | 4         | 2     | -    | n/c  | -          |
| Other Malformations                        | 0         | 1     | -    | n/c | -          | 0         | 0     | -    | n/c  | -          |
| Conjoined Twins <sup>(9)</sup>             | 2         | 2     | -    | n/c | -          | 0         | 3     | -    | n/c  | -          |
| Isolated                                   | 2         | 1     | -    | n/c | -          | 0         | 2     | -    | n/c  | -          |
| Other Malformations                        | 0         | 1     | -    | n/c | -          | 0         | 1     | -    | n/c  | -          |

|                     |     |    |      |     |            |     |     |      |     |            |
|---------------------|-----|----|------|-----|------------|-----|-----|------|-----|------------|
| Teratomas           | 5   | 1  | -    | n/s | -          | 1   | 3   | -    | n/c | -          |
| Isolated            | 5   | 1  | -    | n/s | -          | 1   | 3   | -    | n/c | -          |
| Sacro-coccygeal     | 5   | 1  | -    | n/s | -          | 1   | 2   | -    | n/c | -          |
| Isolated            | 5   | 1  | -    | n/s | -          | 1   | 2   | -    | n/c | -          |
| All                 | 143 | 99 | 1.43 | **  | 1.10, 1.86 | 154 | 113 | 1.41 | **  | 1.10, 1.81 |
| Isolated            | 110 | 74 | 1.47 | **  | 1.08, 2.00 | 109 | 93  | -    | n/s | -          |
| Syndromes           | 8   | 9  | -    | n/s | -          | 16  | 7   | 2.36 | *   | 0.92, 6.77 |
| Other Malformations | 25  | 16 | -    | n/s | -          | 29  | 13  | 2.30 | **  | 1.16, 4.82 |

For footnotes see Table 2.

Table S-1b. Temporal Contrasts within Polissia and non-Polissia<sup>(1)</sup> of the Number of Observed Individuals with Core Congenital Malformations

|                                            | Polissia  |                   |       | Non-Polissia |                  |       | Overall Rivne |                    |        |
|--------------------------------------------|-----------|-------------------|-------|--------------|------------------|-------|---------------|--------------------|--------|
|                                            | 2000-2004 | 2005-2009         | Total | 2000-2004    | 2005-2009        | Total | 2000-2004     | 2005-2009          | Total  |
| Live Births                                | 33703     | 38676             | 72379 | 33205        | 39853            | 73058 | 66908         | 78529              | 145437 |
| Neural Tube Defects (NTD)                  | 98        | 91                | 189   | 61           | 59               | 120   | 159           | 150 <sup>(a)</sup> | 309    |
| Cephalad <sup>(2)</sup>                    | 32        | 39                | 71    | 26           | 19               | 45    | 58            | 58                 | 116    |
| Anencephaly                                | 21        | 16                | 37    | 17           | 12               | 29    | 38            | 28 <sup>(b)</sup>  | 66     |
| Isolated                                   | 19        | 15                | 34    | 16           | 12               | 28    | 35            | 27 <sup>(c)</sup>  | 62     |
| Non-NTD Malformations <sup>(3)</sup>       | 2         | 1                 | 3     | 1            | 0                | 1     | 3             | 1                  | 4      |
| Cranio-inien-rachis-schisis <sup>(4)</sup> | 11        | 23                | 34    | 9            | 7                | 16    | 20            | 30                 | 50     |
| Isolated                                   | 7         | 16                | 23    | 6            | 6                | 12    | 13            | 22                 | 35     |
| Other Malformations                        | 4         | 7                 | 11    | 3            | 1                | 4     | 7             | 8                  | 15     |
| Spina Bifida Cervico-Thoracic              | 11        | 6                 | 17    | 0            | 4                | 4     | 11            | 10                 | 21     |
| Isolated                                   | 8         | 6                 | 14    | 0            | 4                | 4     | 8             | 10                 | 18     |
| Other Malformations                        | 3         | 0                 | 3     | 0            | 0                | 0     | 3             | 0                  | 3      |
| Spina Bifida Lumbo-Sacral                  | 34        | 40                | 74    | 24           | 28               | 52    | 58            | 68                 | 126    |
| Isolated                                   | 30        | 36                | 66    | 20           | 26               | 46    | 50            | 62                 | 112    |
| Syndromes                                  | 1         | 0                 | 1     | 0            | 0                | 0     | 1             | 0                  | 1      |
| Other Malformations                        | 3         | 4                 | 7     | 4            | 2                | 6     | 7             | 6                  | 13     |
| Spina Bifida site unknown                  | 11        | 0 <sup>(d)</sup>  | 11    | 4            | 0 <sup>(e)</sup> | 4     | 15            | 0 <sup>(f)</sup>   | 15     |
| Isolated                                   | 11        | 0                 | 11    | 4            | 0                | 4     | 15            | 0                  | 15     |
| Spina Bifida combined                      | 56        | 46                | 102   | 28           | 32               | 60    | 84            | 78                 | 162    |
| Encephalocele                              | 10        | 6                 | 16    | 7            | 8                | 15    | 17            | 14                 | 31     |
| Isolated                                   | 7         | 5                 | 12    | 5            | 6                | 11    | 12            | 11                 | 23     |
| Syndromes                                  | 2         | 1                 | 3     | 0            | 0                | 0     | 2             | 1                  | 3      |
| Other Malformations                        | 1         | 0                 | 1     | 2            | 2                | 4     | 3             | 2                  | 5      |
| Microcephaly <sup>(5)</sup>                | 18        | 26                | 44    | 11           | 13               | 24    | 29            | 39                 | 68     |
| Isolated                                   | 9         | 5                 | 14    | 3            | 5                | 8     | 12            | 10                 | 22     |
| Syndromes                                  | 4         | 11                | 15    | 7            | 7                | 14    | 11            | 18                 | 29     |
| Other Malformations                        | 5         | 10                | 15    | 1            | 1                | 2     | 6             | 11                 | 17     |
| Microphthalmos <sup>(6)</sup>              | 6         | 12                | 18    | 2            | 4                | 6     | 8             | 16                 | 24     |
| Isolated                                   | 2         | 6                 | 8     | 0            | 4                | 4     | 2             | 10 <sup>(g)</sup>  | 12     |
| Syndromes                                  | 0         | 3                 | 3     | 1            | 0                | 1     | 1             | 3                  | 4      |
| Other Malformations                        | 4         | 3                 | 7     | 1            | 0                | 1     | 5             | 3                  | 8      |
| Omphalocele <sup>(7)</sup>                 | 6         | 7                 | 13    | 8            | 17               | 25    | 14            | 24                 | 38     |
| Isolated                                   | 3         | 2                 | 5     | 6            | 11               | 17    | 9             | 13                 | 22     |
| Syndromes                                  | 1         | 1                 | 2     | 1            | 0                | 1     | 2             | 1                  | 3      |
| Other Malformations                        | 2         | 4                 | 6     | 1            | 6                | 7     | 3             | 10                 | 13     |
| Gastroschisis                              | 4         | 13 <sup>(h)</sup> | 17    | 11           | 12               | 23    | 15            | 25                 | 40     |
| Isolated                                   | 3         | 13 <sup>(h)</sup> | 16    | 10           | 12               | 22    | 13            | 25                 | 38     |
| Other Malformations                        | 1         | 0                 | 1     | 1            | 0                | 1     | 2             | 0                  | 2      |

|                                          |     |     |     |    |     |     |     |     |     |
|------------------------------------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Urinary Bladder Exstrophy <sup>(8)</sup> | 4   | 4   | 8   | 3  | 2   | 5   | 7   | 6   | 13  |
| Isolated                                 | 4   | 4   | 8   | 2  | 2   | 4   | 6   | 6   | 12  |
| Other Malformations                      | 0   | 0   | 0   | 1  | 0   | 1   | 1   | 0   | 1   |
| Conjoined Twins <sup>(9)</sup>           | 2   | 0   | 2   | 2  | 3   | 5   | 4   | 3   | 7   |
| Isolated                                 | 2   | 0   | 2   | 1  | 2   | 3   | 3   | 2   | 5   |
| Other Malformations                      | 0   | 0   | 0   | 1  | 1   | 2   | 1   | 1   | 2   |
| Teratomas                                | 5   | 1   | 6   | 1  | 3   | 4   | 6   | 4   | 10  |
| Isolated                                 | 5   | 1   | 6   | 1  | 3   | 4   | 6   | 4   | 10  |
| Sacro-coccygeal                          | 5   | 1   | 6   | 1  | 2   | 3   | 6   | 3   | 9   |
| Isolated                                 | 5   | 1   | 6   | 1  | 2   | 3   | 6   | 3   | 9   |
| All                                      | 143 | 154 | 297 | 99 | 113 | 212 | 242 | 267 | 509 |
| Isolated                                 | 110 | 109 | 219 | 74 | 93  | 167 | 184 | 202 | 386 |
| Syndromes                                | 8   | 16  | 24  | 9  | 7   | 16  | 17  | 23  | 40  |
| Other Malformations                      | 25  | 29  | 54  | 16 | 13  | 29  | 41  | 42  | 83  |

(1-8) Please, see the same footnotes (1-9) in Table 2.

(a-h) Statistical analysis results:

|   | OR       | P      | CL             |
|---|----------|--------|----------------|
| a | 1.25     | ≤0.03  | 0.99, 1.57     |
| b | 1.59     | ≤0.04  | 0.95, 2.70     |
| c | 2.42     | 0.003  | 1.32, 4.60     |
| d | Infinity | 0.0002 | 3.67, Infinity |
| e | Infinity | 0.04   | 1.08, Infinity |
| f | Infinity | 0.0001 | 5.31, Infinity |
| g | 0.24     | 0.046  | 0.03, 1.10     |
| h | 0.26     | 0.02   | 0.05, 0.96     |

\*, \*\*, \*\*\*, indicate P-values of ≤0.05, 0.01, 0.001 (two-tail test\*\*\*).

(d, e, h) Within Polissia and within non-Polissia, during the first and second study periods, there are no statistically significant contrasts except: (d) odds ratio (OR) = Infinity, P-value (P) = 0.0002, 95% confidence limits (CL): 3.67 to Infinity; (e) OR = Infinity, P-value = 0.04, CL: 1.08 to Infinity; (h), OR 0.26, P-value = 0.02, CL 0.05, 0.96. For further comments see text.

(a-c, f, g) In terms of the overall Rivne province, the statistically significant contrasts of the number of individuals observed during the first and second study periods are: (a), OR 1.25, P-value ≤0.03, CL 0.99, 1.57; (b), OR 1.59, P-value ≤0.04, CL 0.95, 2.70; (c) OR 2.42, P-value 0.003, CL 1.32-4.60; (f) OR = Infinity, P-value > 0.0001, CL: 5.31 to Infinity; (g) OR = 0.235, P-value = 0.046, CL 0.03-1.10. For further comments see text.

Table S-1c. Unduplicated Individuals with Core Congenital Malformations after Exclusion of Those with Clinically Recognizable Malformation Syndromes, Genomic Mutations, Cytogenetic Anomalies and Recognizable Teratogenic Effects<sup>(1)</sup>

| Categories                | Polissia  | Non-Polissia | Polissia vs. non-Polissia |         |            |
|---------------------------|-----------|--------------|---------------------------|---------|------------|
|                           | 2000-2009 | 2000-2009    | OR                        | P-value | CL         |
| Live Births               | 72379     | 73058        |                           |         |            |
| Neural Tube Defects (NTD) | 185       | 120          | 1.56                      | ***     | 1.23, 1.98 |
| Cephalad <sup>(2)</sup>   | 71        | 45           | 1.59                      | **      | 1.08, 2.37 |
| Anencephaly               | 37        | 29           | -                         | n/s     | -          |
| Isolated                  | 34        | 28           | -                         | n/s     | -          |

|                                            |     |    |      |       |             |
|--------------------------------------------|-----|----|------|-------|-------------|
| Cranio-inien-rachis-schisis <sup>(4)</sup> | 34  | 16 | 2.15 | **    | 1.15, 4.16  |
| Isolated                                   | 23  | 12 | 1.94 | *     | 0.92, 4.27  |
| Spina Bifida Cervico-Thoracic              | 17  | 4  | 4.29 | **    | 1.40, 17.5  |
| Isolated                                   | 14  | 4  | 3.53 | *     | 1.11, 14.8  |
| Spina Bifida Lumbo-Sacral                  | 73  | 52 | 1.42 | *     | 0.98, 2.06  |
| Isolated                                   | 66  | 46 | 1.45 | *     | 0.98, 2.16  |
| Spina Bifida site unknown                  | 11  | 4  | 2.78 | 0.057 | 0.82, 12.0  |
| Isolated                                   | 11  | 4  | 2.78 | 0.057 | 0.82, 12.0  |
| Spina Bifida combined                      | 101 | 60 | 1.70 | ***   | 1.22, 2.38  |
| Encephalocele                              | 13  | 15 | -    | n/s   | -           |
| Isolated                                   | 12  | 11 | -    | n/s   | -           |
| Microcephaly <sup>(5)</sup>                | 29  | 10 | 2.93 | **    | 1.39, 6.74  |
| Isolated                                   | 14  | 8  | -    | n/s   | -           |
| Microphthalmos <sup>(6)</sup>              | 15  | 5  | 3.03 | *     | 1.05, 10.65 |
| Isolated                                   | 8   | 4  | -    | n/s   | -           |
| Omphalocele <sup>(7)</sup>                 | 11  | 24 | 0.46 | *     | 0.20, 0.98  |
| Isolated                                   | 5   | 17 | 0.30 | **    | 0.09, 0.84  |
| Gastroschisis                              | 17  | 23 | -    | n/s   | -           |
| Isolated                                   | 16  | 22 | -    | n/s   | -           |
| Urinary Bladder Exstrophy <sup>(8)</sup>   | 8   | 5  | -    | n/s   | -           |
| Isolated                                   | 8   | 4  | -    | n/s   | -           |
| Conjoined Twins <sup>(9)</sup>             | 2   | 5  | -    | n/s   | -           |
| Isolated                                   | 2   | 3  | -    | n/c   | -           |
| Teratomas                                  | 6   | 4  | -    | n/s   | -           |
| Isolated                                   | 6   | 4  | -    | n/s   | -           |
| Sacro-coccygeal                            | 6   | 3  | -    | n/s   | -           |
| Isolated                                   | 6   | 3  | -    | n/s   | -           |

For footnotes see Table 2.

Table S-1d. Overview of Unduplicated Individuals in Polissia and non-Polissia with Non-Syndromic Congenital Malformations<sup>(1)</sup> or Sentinel Anomalies (2000-2009).

| Categories                             | Polissia | Rate | Non-Polissia | Rate | Polissia vs. Non-Polissia |         |             |
|----------------------------------------|----------|------|--------------|------|---------------------------|---------|-------------|
|                                        |          |      |              |      | OR                        | P-value | CL          |
| <b>Core-Malformations</b>              |          |      |              |      |                           |         |             |
| Neural Tube Defects                    | 185      | 25.6 | 120          | 16.4 | 1.56                      | <0.001  | 1.23, 1.98  |
| Cephalad <sup>(2)</sup>                | 71       | 9.8  | 45           | 6.2  | 1.59                      | <0.01   | 1.08, 2.37  |
| Microcephaly <sup>(5)</sup>            | 29       | 4.0  | 10           | 1.4  | 2.93                      | <0.01   | 1.39, 6.74  |
| Microphthalmia <sup>(6)</sup>          | 15       | 2.1  | 5            | 0.7  | 3.03                      | <0.05   | 1.05, 10.65 |
| <b>Sentinel Anomalies</b>              |          |      |              |      |                           |         |             |
| Cleft Lip and/or Palate <sup>(a)</sup> | 67       | 9.3  | 69           | 9.4  | -                         | n/s     | -           |
| Down Syndrome <sup>(b)</sup>           | 101      | 14.0 | 97           | 13.3 | -                         | n/s     | -           |

For footnotes (1, 2, 5-6) see Table 2.

(2) Includes anencephaly and iniencephaly.

(a) Non-syndromic.

(b) Includes one individual with microcephaly and recto-anal atresia (s-5).

Table S-2. Total Number of Malformations and Rates per se (not Unique Individuals) and Male-Female (MF) Proportions and Ratios (M:F) in Polissia and non-Polissia<sup>(a)</sup>.

| Categories <sup>(a)</sup>                             | Rate           | Polissia |          |          |                    | Rate           | non-Polissia |          |          |       |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------|----------|----------|--------------------|----------------|--------------|----------|----------|-------|
|                                                       |                | Unk      | Sex<br>M | Sex<br>F | M:F <sup>(b)</sup> |                | Unk          | Sex<br>M | Sex<br>F | M:F   |
| Rivne Live Births <sup>(c)</sup>                      |                | 12       | 37576    | 34791    | 1.08               |                | 16           | 37716    | 35326    | 1.07  |
| NEURAL TUBE DEFECTS (NTD)                             | 26.1           | 30       | 71       | 88       | 0.81*              | 16.4           | 36           | 43       | 41       | 1.05  |
| CEPHALAD <sup>(d)</sup>                               | 9.8            | 15       | 21       | 35       | 0.60*              | 6.2            | 19           | 11       | 15       | 0.73  |
| NTD – TWIN INDIVIDUALS                                | n/c            | -        | 1        | 2        | n/c                | 0.7            | -            | 3        | 2        | n/c   |
| NTD – OMPHALOCELE                                     | 1.4            | 4        | 2        | 4        | n/c                | n/c            | 2            | 2        | -        | n/c   |
| ANENCEPHALY                                           | 5.1            | 9        | 12       | 16       | 0.75               | 4.0            | 12           | 8        | 9        | 0.89  |
| Isolated                                              | 4.7            | 7        | 12       | 15       | 0.80               | 3.8            | 12           | 8        | 8        | 1.00  |
| INIENCEPHALY                                          | 0.8            | 2        | 1        | 3        | n/c                | n/c            | 1            | 1        | -        | n/c   |
| Isolated                                              | n/c            | 1        | 1        | 2        | n/c                | n/c            | -            | 1        | -        | n/c   |
| CRANIO-RACHIS-SCHISIS                                 | 3.9            | 4        | 8        | 16       | 0.50*              | 1.9            | 6            | 2        | 6        | 0.33  |
| Isolated                                              | 2.6            | 2        | 6        | 11       | 0.55               | 1.5            | 5            | 2        | 4        | n/c   |
| SPINA BIFIDA <sup>(e)</sup>                           | 14.1           | 12       | 46       | 44       | 1.05               | 8.2            | 10           | 27       | 23       | 1.17  |
| Cervical                                              | 0.8            | 2        | 3        | 1        | n/c                | n/c            | -            | -        | -        | n/c   |
| Isolated                                              | 0.7            | 2        | 2        | 1        | n/c                | n/c            | -            | -        | -        | n/c   |
| Thoracic                                              | 1.5            | -        | 7        | 4        | 1.75               | n/c            | -            | 3        | 1        | n/c   |
| Isolated                                              | 1.2            | -        | 5        | 4        | 1.25               | n/c            | -            | 3        | 1        | n/c   |
| Lumbo-sacral                                          | 10.2           | 9        | 34       | 31       | 1.10               | 7.1            | 7            | 24       | 21       | 1.14  |
| Isolated                                              | 9.1            | 6        | 31       | 29       | 1.07               | 6.3            | 6            | 20       | 20       | 1.00  |
| Site unknown                                          | 1.5            | 1        | 2        | 8        | 0.25*              | n/c            | 3            | -        | 1        | n/c   |
| Isolated                                              | 1.5            | 1        | 2        | 8        | 0.25*              | n/c            | 3            | -        | 1        | n/c   |
| ENCEPHALOCELE                                         | 2.2            | 3        | 4        | 9        | 0.44               | 2.1            | 7            | 5        | 3        | 1.67  |
| Isolated                                              | 1.7            | 2        | 1        | 9        | 0.11**             | 1.5            | 5            | 4        | 2        | n/c   |
| MICROCEPHALY-MICROPTHALMIA                            | 9.4            | -        | 32       | 36       | 0.89               | 4.7            | -            | 18       | 16       | 1.13  |
| Isolated                                              | 3.0            | -        | 8        | 14       | 0.57               | 1.6            | -            | 4        | 8        | 0.50  |
| both Microcephaly-Microphthalmia                      | n/c            | -        | -        | 2        | n/c                | n/c            | -            | -        | -        | n/c   |
| only Microcephaly                                     | 1.7            | -        | 3        | 9        | 0.33               | 1.1            | -            | 3        | 5        | 0.60  |
| only Microphthalmia                                   | 1.1            | -        | 5        | 3        | 1.67               | n/c            | -            | 1        | 3        | n/c   |
| and Anencephaly <sup>(f)</sup>                        | n/c            | -        | -        | 1        | n/c                | n/c            | -            | -        | -        | n/c   |
| and Conjoined Twin with a single orbit <sup>(g)</sup> | n/c            | -        | -        | -        | n/c                | n/c            | -            | 1        | -        | n/c   |
| and Holoprosencephaly <sup>(h)</sup>                  | 0.7            | -        | 4        | 1        | n/c                | n/c            | -            | 2        | 1        | n/c   |
| Fetal Alcohol Syndrome <sup>(i)</sup>                 | 1.2            | -        | 7        | 2        | 3.50               | 1.5            | -            | 6        | 5        | 1.20  |
| Other syndromes <sup>(j)</sup>                        | 1.2            | -        | 4        | 5        | 0.80               | n/c            | -            | 3        | 1        | n/c   |
| Other non syndromic <sup>(k)</sup>                    | 3.0            | -        | 9        | 13       | 0.69               | n/c            | -            | 2        | 1        | n/c   |
| OMPHALOCELE                                           | 3.5            | 6        | 14       | 5        | 2.80*              | 4.2            | 12           | 14       | 5        | 2.80* |
| Isolated                                              | 0.7            | 1        | 4        | -        | n/c                | 2.3            | 7            | 7        | 3        | 2.33  |
| and NTD <sup>(l)</sup>                                | 1.4            | 4        | 2        | 4        | n/c                | n/c            | 2            | 2        | -        | n/c   |
| and Microcephaly-mOPH <sup>(m)</sup>                  | n/c            | -        | 2        | -        | n/c                | n/c            | -            | 2        | -        | n/c   |
| and other malformations <sup>(n)</sup>                | 1.1            | 1        | 6        | 1        | 6.00               | 1.1            | 3            | 3        | 2        | n/c   |
| GASTROSCHISIS                                         | 2.3            | -        | 5        | 12       | 0.42*              | 3.1            | 5            | 11       | 7        | 1.57  |
| Isolated                                              | 2.2            | -        | 5        | 11       | 0.45               | 3.0            | 5            | 10       | 7        | 1.43  |
| URINARY BLADDER EXSTROPHY <sup>(o)</sup>              | 1.2            | -        | 4        | 5        | 0.80               | 0.7            | -            | 4        | 1        | n/c   |
| CONJOINED TWINS (CTW) <sup>(p)</sup>                  | n/c            | 1        | -        | 2        | n/c                | 0.8            | 1            | 2        | 3        | n/c   |
| CTW – Spina Bifida – Omphalocele                      | n/c            | -        | -        | 1        | n/c                | n/c            | -            | -        | -        | -     |
| CTW, single orbit, no oral opening                    | n/c            | -        | -        | -        | -                  | n/c            | -            | 1        | -        | n/c   |
| TERATOMA <sup>(q)</sup>                               | 1.0            | 3        | 1        | 3        | n/c                | n/c            | -            | -        | 4        | n/c   |
| Sacro-coccygeal                                       | 0.8            | 3        | 1        | 2        | n/c                | n/c            | -            | -        | 3        | n/c   |
| HOLOPROSENCEPHALY <sup>(r)</sup>                      | <sup>(r)</sup> | -        | 8        | 5        | 1.60               | <sup>(r)</sup> | 4            | 12       | 7        | 1.71  |
| and Patau syndrome                                    | <sup>(r)</sup> | -        | 3        | 2        | n/c                | <sup>(r)</sup> | 1            | 4        | 1        | n/c   |
| FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORD.                        | 5.1            | -        | 19       | 18       | 1.06               | 5.7            | -            | 25       | 17       | 1.47  |
| PATAU SYNDROME / TRISOMY 13 <sup>(r)</sup>            | <sup>(r)</sup> | -        | 5        | 4        | 1.25               | <sup>(r)</sup> | 1            | 8        | 2        | 4.00  |
| DOWN SYNDROME                                         | 14.0           | -        | 54       | 47       | 1.15               | 13.3           | 2            | 54       | 41       | 1.32  |

|                               |      |   |    |    |        |      |   |    |    |         |
|-------------------------------|------|---|----|----|--------|------|---|----|----|---------|
| CLEFT LIP/PALATE              | 10.8 | 2 | 45 | 31 | 1.45   | 10.8 | - | 55 | 24 | 2.29*** |
| Isolated                      | 7.6  | - | 38 | 17 | 2.24** | 7.9  | - | 42 | 16 | 2.63*** |
| Not Isolated                  | 3.2  | 2 | 7  | 14 | 0.50   | 2.9  | - | 13 | 8  | 1.63    |
| Syndromes                     | n/c  | - | 1  | 3  | n/c    | 1.2  | - | 7  | 2  | 3.50    |
| Non-Syndromic                 | 2.6  | 2 | 6  | 11 | 0.55   | 1.6  | - | 6  | 6  | 1.00    |
| ECTOPIA CORDIS                | n/c  | 2 | -  | -  | n/c    | 0.7  | 4 | 1  | -  | n/c     |
| THORACO-ABDOMINAL WALL DEFEC. | n/c  | 3 | -  | -  | n/c    | n/c  | 6 | 1  | 1  | n/c     |
| RECTO-ANAL ANOMALIES          | 2.2  | 1 | 9  | 6  | 1.50   | 4.0  | 1 | 13 | 15 | 0.87    |
| Isolated <sup>(s)</sup>       | 1.0  | - | 4  | 3  | n/c    | 1.8  | - | 7  | 6  | 1.17    |
| Not Isolated                  | 1.2  | 1 | 5  | 3  | 1.67   | 2.2  | 1 | 6  | 9  | 0.67    |
| SIRENOMELIA                   | n/c  | - | -  | -  | -      | n/c  | 2 | -  | -  | n/c     |

- (a) In contrast to other tables where individuals are only represented once, in this table an individual may be represented in several malformation categories (shown in capital letters). However, within a malformation category (in capital letters) an individual is represented only once.
- (b) M:F is shown only if five individuals of either sex are represented. P-value is denoted by \*\*\*, \*\*, \*, which are equivalent to P-values  $\leq 0.001$ ,  $\leq 0.01$ ,  $\leq 0.05$ .
- (c) Excludes 28 individuals of unknown or undetermined (unk) sex.
- (d) Cephalad-NTD includes anencephaly (or acrania), cranio-rachis-schisis, iniencephaly with or without associated spina bifida.
- (e) Excludes cephalic NTDs. Spina bifida locations indicate the highest impacted level of the vertebral column with disregard of the caudal extent.
- (f) One individual is represented among anencephalies (c-1).
- (g) One individual is a conjoined twin with a single orbit (z-2).
- (h) Includes one individual with Holoprosencephaly-Microcephaly-Microphthalmia (hol-6); three individuals with Patau syndrome (hol-22, 23, 25).
- (i) Includes one individual with Fetal Alcohol Spectrum Disorder-Microcephaly-microphthalmia (s-2).
- (j) Includes four individuals with Patau syndrome (v-1, 3; s-11; w-1).
- (k) Includes one individual with Microcephaly-microphthalmia (t-8).
- (l) Includes fourteen individuals also shown separately as a NTD-Ompalocele category (c-3; f-2, 4-8; h-1; h-3, l-5; g-4; m-2; m-5, 6).
- (m) Includes four individuals also represented in the Microcephaly and/or Microphthalmia category (t-9; u-2; v-1; w-1); two of them have Patau syndrome (v-1; w-1).
- (n) Includes sixteen individuals (aa-1, 2; cc-1-6; bb-1; dd-1-7), two of whom have Patau syndrome (aa-2; bb-1) and one of whom had pentalogy of Cantrel (dd-1).
- (o) Includes one individual with Spina Bifida-Ompalocele (h-3).
- (p) Includes 2000-2010 data.
- (q) Includes one individual with cervical teratoblastoma and Holoprosencephaly (neo-1).
- (r) Non-population-based observations.
- (s) Includes fistulas.

Table S-3. All Individuals with Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD). Non-Population-Based Observations.

| Category                        | Polissia          | non-Polissia     | Combined          |
|---------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| FASD <sup>(a)</sup>             | 37 <sup>(a)</sup> | 42               | 79 <sup>(b)</sup> |
| and Microcephaly <sup>(c)</sup> | 9                 | 11               | 20                |
| Males                           | 7 <sup>(e)</sup>  | 6 <sup>(g)</sup> | 13                |
| Females                         | 2 <sup>(f)</sup>  | 5 <sup>(h)</sup> | 7                 |
| No microcephaly                 | 27                | 31               | 58                |

|                                        |    |    |    |
|----------------------------------------|----|----|----|
| Males                                  | 12 | 19 | 31 |
| Females                                | 15 | 12 | 27 |
| Gestational age (weeks) <sup>(d)</sup> |    |    |    |
| <35                                    | 8  | 10 | 18 |
| 35-37                                  | 9  | 14 | 23 |
| ≥38                                    | 9  | 6  | 15 |
| Birth weight (grams)                   |    |    |    |
| <2500                                  | 21 | 25 | 46 |
| ≥2500                                  | 6  | 6  | 12 |
| Prenatal diagnosis                     | 6  | 6  | 12 |

(a) Includes one female from Polissia with NTD (k-1).

(b) Includes 31 instances detected during 2000-2004 and 48 during 2005-2009.

(c) Occipital-frontal circumference ≤3 SD for sex and age.

(d) Excludes two individuals due to lack of information.

(e) Individuals (r-1-5, 8, 15).

(f) Individuals (r-11, 12).

(g) Individuals (s-1, 2, 7, 8, 12, 13).

(h) Individuals (s-3, 4, 6, 9, 10).

Table S-4. All Non-Singletons Including Those with Congenital Malformations (2000-2009)<sup>(1)</sup>

| Category                           | Polissia <sup>(a)</sup>      |                  |                  |     | Non-Polissia <sup>(b)</sup>         |                   |                   |                   |                   | Rivne Province         |        |        |     |     |
|------------------------------------|------------------------------|------------------|------------------|-----|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|--------|--------|-----|-----|
| Quadruplets                        | -                            |                  |                  |     | M-M-F-F                             |                   |                   |                   |                   | M-M-F-F                |        |        |     |     |
| Triplets                           | M-M-M; F-F-F                 |                  |                  |     | M-M-M; five F-F-F <sup>(c)</sup>    |                   |                   |                   |                   | Two M-M-M; six F-F-F   |        |        |     |     |
| Conjoined twin sets <sup>(d)</sup> | Two F-F <sup>(e)</sup> ; U-U |                  |                  |     | M-M; three F-F <sup>(e)</sup> ; U-U |                   |                   |                   |                   | M-M; five F-F; two U-U |        |        |     |     |
|                                    | M-M                          | F-F              | M-F              | U-U | M-M                                 | F-F               | M-F               | U-U               | U-M               | M-M                    | F-F    | M-F    | U-U | U-M |
| All Twin Pairs                     | 216                          | 199              | 164              | 1   | 207                                 | 220               | 183               | 2                 | 1                 | 423                    | 419    | 347    | 3   | 1   |
| (per 10,000 live births)           | (59.7)                       | (55.0)           | (45.3)           | (-) | (56.7)                              | (60.2)            | (50.4)            | (-)               | (-)               | (58.2)                 | (57.6) | (47.9) | (-) | (-) |
| Malformed twin <sup>(f)</sup>      | 18                           | 9                | 6                | -   | 13                                  | 7                 | 6                 | 2                 | 1                 | 31                     | 16     | 12     | 2   | 1   |
| Holoprosencephaly                  | 1 <sup>(g)</sup>             | -                | -                | -   | -                                   | -                 | -                 | -                 | -                 | 1                      | -      | -      | -   | -   |
| Neural tube defects                | 1 <sup>(h)</sup>             | 2 <sup>(i)</sup> | -                | -   | 2 <sup>(j)</sup>                    | 1 <sup>(k)</sup>  | 2 <sup>(l)</sup>  | -                 | -                 | 3                      | 3      | 2      | -   | -   |
| Ectopia cordis                     | -                            | -                | -                | -   | -                                   | -                 | -                 | 1 <sup>(m)</sup>  | -                 | -                      | -      | -      | 1   | -   |
| Acardia                            | 3 <sup>(n)</sup>             | 1 <sup>(o)</sup> | -                | -   | 1 <sup>(p)</sup>                    | -                 | -                 | -                 | -                 | 4                      | 1      | -      | -   | -   |
| Cardiac malformations              | 8 <sup>(q)</sup>             | 3 <sup>(r)</sup> | 1 <sup>(s)</sup> | -   | 4 <sup>(t)</sup>                    | 3 <sup>(u)</sup>  | 2 <sup>(v)</sup>  | -                 | -                 | 12                     | 6      | 3      | -   | -   |
| Gastroschisis                      | -                            | -                | 1 <sup>(w)</sup> | -   | -                                   | -                 | -                 | -                 | -                 | -                      | -      | 1      | -   | -   |
| Other malformations                | 5 <sup>(x)</sup>             | 3 <sup>(y)</sup> | 4 <sup>(z)</sup> | -   | 6 <sup>(aa)</sup>                   | 3 <sup>(bb)</sup> | 2 <sup>(cc)</sup> | 1 <sup>(dd)</sup> | 1 <sup>(ee)</sup> | 11                     | 6      | 6      | 1   | 1   |

(1) Includes individuals with holoprosencephaly or thoraco-abdomino-schises.

(a, b) Excluded subjects whose co-twin was not found, is a vanishing co-twin or deceased without further information provided (21 and 16 instances in Polissia and non-Polissia respectively).

(c) Excluded is one triplet set (*trpl-9*): first co-twin has bilateral cataract and hydrocephaly; second co-twin died at 1 day of age; and third co-twin vanished after 9 weeks of gestation.

(d) All sets are conjoined at some point of the anterior body wall.

(e) Cranio-thoraco-pagus with thoraco-lumbar spina bifida and omphalocele (h-1); thoraco-omphalo-pagus with bilocular heart (z-1).

- (f) Excludes instances of first-degree hypospadias, clubfoot, hip dislocation and dysplasia, and torticollis. Note that all co-twins are malformation-free except for two pairs described in the footnotes (t) and (cc).
- (g-dd) Descriptions of congenital malformations are followed by a clue to clinical summaries shown in square brackets: (g) lobar holoprosencephaly, microcephaly, atresia of ileum, internal hydrocephaly identified among clinical summaries as [individual tw-1]; (h) anencephaly [a-1]; (i) craniorachischisis [e-1]; lumbo-sacral spina bifida with internal hydrocephaly [i-1]; (j) two anencephalics [b-1, 2]; (k) lumbo-sacral spina bifida [j-1]; (l) male with anencephaly [b-3]; female with lumbo-sacral spina bifida and congenital hydrocephaly [j-2]; (m) ambiguous gender, pentalogy of Cantrel, omphalocele, ectopia cordis, deformed spine, unaffected male co-twin [dd-1]; (n) acardia, acephaly [tw-2]; acardia, absent upper limbs [tw-4]; acardia, amorphia [tw-5]; (o) acardia, acephaly [tw-3]; (p) acardia [tw-6]; (q) ventricular septal defect [tw-7, 13, 14]; tetralogy of Fallot [tw-18]; unspecified cardiac malformation [tw-10]; pulmonary artery atresia and aneurism of atrial septum [tw-15]; esophageal atresia, polycystic kidney, tetralogy of Fallot, pectus excavatum, [tw-12]; trilocular heart [tw-8]; (r) ventricular septal defect [tw-17]; unspecified cardiac malformation [tw-9, 16]; (s) male with ventricular septal defect [tw-11]; (t) ventricular septal defect [tw-21, 25, 26-27 (co-twins)]; (u) ventricular septal defect [tw-22]; hypoplastic right heart, atrial septal defect [tw-19]; pulmonary artery stenosis and patent foramen ovale [tw-24]; (v) male, unspecified cardiac malformation [tw-20]; female, pulmonary valve stenosis [tw-23]; (w) female, gastroschisis, intestinal eventration [ee-38]; (x) hydranencephaly [tw-37]; microtia, atretic ear canal [tw-28]; atretic ileum [tw-36]; Down syndrome [tw-29]; balanic hypospadias [tw-32]; (y) polycystic kidney [tw-31]; right cataract [tw-38]; large intestine stenosis [tw-39]; (z) male, amniotic bands, club feet [tw-30]; female, post in vitro fertilization, absent shoulder-forearm-femur, cystic hygroma [tw-34]; male, left uretherohydronephrosis [tw-35]; male, congenital hydrocephaly [tw-33]; (aa) penoscrotal hypospadias [tw-43]; balanic hypospadias [tw-40, 41, 42]; right upper limb reduction anomalies [tw-44]; jejunal atresia [tw-45]; (bb) Dandy-Walker malformation [tw-46]; abdominal wall defect [tw-50]; arthrogryposis multiple congenital [tw-51]; (cc) male, Down syndrome, secondary atrial septal defect, female co-twin hydrocephalic [tw-47, 48]; (dd) ambiguous gender, bifid scrotum, urogenital sinus, perineal hypospadias [tw-49]; (ee) ambiguous, sirenomelia, absent upper limb [sir-2].

Table S-5. Population Rates of Neural and Other Malformations (not Individuals) in the Polissia and non-Polissia Regions of Ukraine and other regions of Europe.

| Categories <sup>(a)</sup>                    | Births | NTD                       | MIC  | mOPH | CTW   | BLEXTR | OM                       | GSTR | CL/P  |
|----------------------------------------------|--------|---------------------------|------|------|-------|--------|--------------------------|------|-------|
| Polissia (2000-2009)                         | 72800  | 25.96 (51) <sup>(c)</sup> | 6.35 | 3.57 | 0.55* | 1.24   | 3.43 (32) <sup>(c)</sup> | 2.34 | 10.71 |
| Non-Polissia (2000-2009)                     | 73488  | 16.33 (68)                | 3.40 | 1.22 | 0.55* | 0.68   | 4.22 (52)                | 3.13 | 10.75 |
| EUROCAT Registries(2005-2009) <sup>(b)</sup> |        |                           |      |      |       |        |                          |      |       |
| Northern England (UK)                        | 164501 | 14.47 (81)                | 1.95 | 0.91 | 0.49  | 1.09   | 2.74 (44)                | 6.02 | 10.88 |
| Wales (UK)                                   | 172085 | 13.60 (84)                | 5.35 | 1.63 | 0.35  | 0.64   | 4.24 (58)                | 6.22 | 11.56 |
| Paris (France)                               | 133880 | 12.77 (87)                | 2.46 | 1.12 | 0.15  | 1.57   | 6.05 (73)                | 1.27 | 8.52  |
| East Midlands & South Yorkshire (UK)         | 358590 | 11.60 (77)                | 0.92 | 0.39 | 0.31  | 0.84   | 3.99 (57)                | 5.21 | 8.84  |
| Wessex (UK)                                  | 143432 | 11.36 (89)                | 1.46 | 0.84 | 0.35  | 0.70   | 3.21 (54)                | 4.81 | 11.5  |



|                         |        |            |      |      |      |      |           |      |       |
|-------------------------|--------|------------|------|------|------|------|-----------|------|-------|
| Thames Valley (UK)      | 146831 | 11.03 (85) | 0.89 | 0.82 | 0.27 | 0.89 | 5.52 (63) | 3.27 | 8.85  |
| South West England (UK) | 240454 | 10.94 (82) | 5.03 | 1.21 | 0.17 | 0.75 | 3.53 (59) | 4.08 | 8.69  |
| Basque Country (Spain)  | 103040 | 10.77 (86) | 3.88 | 1.07 | 0.19 | 0.58 | 4.66 (73) | 1.65 | 5.43  |
| Norway                  | 301408 | 10.02 (73) | 0.53 | 0.76 | 0.07 | 0.46 | 2.85 (63) | 3.52 | 12.94 |
| Antwerp (Belgium)       | 100199 | 9.78 (53)  | 2.50 | 1.10 | 0.00 | 0.70 | 1.50 (40) | 1.10 | 11.18 |
| Hainaut (Belgium)       | 63349  | 9.47 (83)  | 1.89 | 0.16 | 0.00 | 0.63 | 2.21 (64) | 1.89 | 11.84 |
| N Netherlands (NL)      | 90450  | 8.18 (61)  | 2.99 | 1.22 | 0.00 | 1.33 | 2.21 (50) | 1.44 | 13.27 |
| Wielkopolska (Poland)   | 192533 | 8.15 (-)   | 1.30 | 0.99 | 0.26 | 0.36 | 1.87 (-)  | 1.61 | 9.45  |
| Valencia Region (Spain) | 165859 | 6.99 (79)  | 4.52 | 0.90 | 0.24 | 0.54 | 0.78 (-)  | 1.57 | 5.61  |
| Hungary                 | 493001 | 6.02 (64)  | 1.78 | 1.03 | 0.14 | 0.45 | 1.46 (43) | 0.89 | 7.40  |
| Dublin (Ireland)        | 126232 | 5.94 (-)   | 3.41 | 1.51 | 0.00 | 0.95 | 2.38 (-)  | 2.61 | 7.76  |
| Emilia Romagna (Italy)  | 203283 | 5.71 (71)  | 1.18 | 0.98 | 0.00 | 0.69 | 1.87 (55) | 0.89 | 7.03  |
| Tuscany (Italy)         | 152137 | 5.65 (78)  | 0.66 | 0.72 | 0.07 | 0.46 | 2.37 (81) | 0.99 | 5.65  |

\* Rivne rate (8 observations).

- (a) Abbreviations: BLEXT, urinary bladder exstrophy; CL/P, cleft lip with/without cleft palate; CTW, conjoined twins; EUROCAT, European Surveillance of Congenital Anomalies; GSTR, gastroschisis; MIC, microcephaly; mOPH, microphthalmia; NTD, neural tube defects; OM, omphalocele. Births include singletons, multiple births, live and stillbirths; exclude terminations of pregnancies; all registries (including Polissia/non-Polissia) report counts of malformations (not of infants) – same infant may appear in more than one malformation category.
- (b) Rate per 10,000 births of congenital malformations (not individuals) inclusive of live births, fetal deaths of 20 or more weeks of gestation and termination of pregnancies. Rates reported by full member registries located in Europe who reported at least 30,000 births during the 2006-2008 and at least 30 instances of NTD. These criteria were met by the 19 registries shown. Excluded were registries from Zagreb (Croatia), Odense (Denmark), Strasbourg (France), Mainz (Germany), Cork and Kerry (Ireland), SE Ireland, Malta, Barcelona (Spain), Vaud (Switzerland); S Portugal. Also excluded are registries from Saxony-Anhalt (Germany) and Styria (Austria) whose data is under review. Ukraine is excluded and instead, rates from Rivne province in Ukraine subdivided as Polissia and non-Polissia regions are presented. The rates are calculated adhering to EUROCAT methods. In this table the rates are calculated on the basis of all births and individuals with multiple congenital anomalies may be included in multiple categories. In all other tables of this report, rates are calculated on the basis of live births. The series of tables 1 and S-1 show unduplicated individuals (u-rates) and in other tables individuals may be duplicated (t-rates). EUROCAT occasionally introduces data updates, the data analyzed was last accessed on November 29, 2012.
- (c) Percent of termination of pregnancies – Data accessed on November 29, 2013.

Table S-6. Teratomas – Rivne, Volyn (2000-2009) and Khmelnytsky (Kh) Provinces (2002-2009)<sup>(a)</sup>

| Category            | Rivne |       |                  | Volyn |       |                  | Kh               | All               | Sex    |        |    |
|---------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|------------------|------------------|-------------------|--------|--------|----|
|                     | P     | nP    | Total            | P     | nP    | Total            |                  |                   | M      | F      | U  |
| Live births         | 72379 | 73058 | 145437           | 62882 | 65928 | 128810           | 104313           | 378560            | 195593 | 182925 | 42 |
| All conjoined twins | 3     | 6     | 9 <sup>(b)</sup> | 2     |       | 2 <sup>(c)</sup> | 3 <sup>(d)</sup> | 14 <sup>(e)</sup> | 4      | 6      | 4  |

|                                |                  |                  |                   |   |                  |                   |                  |                   |   |    |   |
|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------|---|------------------|-------------------|------------------|-------------------|---|----|---|
| All teratomas                  | 7                | 4                | 11 <sup>(f)</sup> | 3 | 8                | 11 <sup>(g)</sup> | 7 <sup>(h)</sup> | 29 <sup>(i)</sup> | 7 | 19 | 3 |
| Sacro-coccygeal <sup>(o)</sup> | 6                | 3                | 9 <sup>(j)</sup>  | 3 | 7                | 10 <sup>(k)</sup> | 6 <sup>(l)</sup> | 25 <sup>(m)</sup> | 7 | 15 | 3 |
| Teratoblastoma                 |                  |                  |                   |   | 1 <sup>(n)</sup> | 1                 |                  | 1                 | 1 |    |   |
| Males (M)                      | 1                |                  | 1                 | 1 | 3                | 4                 | 2                | 7                 | 7 |    |   |
| Females (F)                    | 2                | 3                | 5                 | 2 | 4                | 6                 | 4                | 15                |   | 15 |   |
| Unknown (U)                    | 3                |                  | 3                 |   |                  |                   |                  | 3                 |   |    | 3 |
| Liveborn                       | 3                | 3                | 6                 | 3 | 4                | 7                 | 3                | 16                | 4 | 12 |   |
| Stillborn                      |                  |                  |                   |   | 1                | 1                 |                  | 1                 | 1 |    |   |
| ToP <sup>(p)</sup>             | 3                |                  | 3                 |   | 2                | 2                 | 3                | 8                 | 2 | 3  | 3 |
| Non-sacro-coccygeal            | 1                | 1 <sup>(q)</sup> | 2                 |   | 1 <sup>(r)</sup> | 1                 | 1 <sup>(s)</sup> | 4                 |   | 4  |   |
| Teratoblastoma                 | 1 <sup>(t)</sup> |                  | 1                 |   |                  |                   |                  | 1                 |   | 1  |   |

(a) P and nP denote Polissia and non-Polissia; rates of conjoined twins include 2010 data; case-by-case clinical highlights are listed below; (b-t) respective rates are: (b) 0.55, (c) 0.14, (d) 0.25, (e) 0.33, (f) 0.76, (g) 0.85, (h) 0.67, (i) 0.77, (j) 0.62, (k) 0.78, (l) 0.58, (m) 0.66; (n) see (*vter-11*) below; (o) all instances are not associated with other malformations except (*neo-1*) and (*kter-7*); (p) termination of pregnancy; (q-s) non-sacro-coccygeal teratomas: (q) neck (*ter-9*); (r) maxillary (*vter-10*); (s) thymus (*kter-4*); (t) neck-pharynx teratoblastoma (*neo-1*).

Case-by-case Clinical Highlights of Individuals with Teratomas are listed in pages 33, 46.

Table S-7. Non-Syndromic NTD Associated with Omphaloceles (OM), Body Wall and Other Anomalies in Rivne, Khmelnytsky and Volyn Provinces (2000-2009)<sup>(a)</sup>

| Category                    | All                | OM                | Comment <sup>(a)</sup>                                                                                            | M-F |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Cephalad                    | 325                | 17                |                                                                                                                   | 2-9 |
| Anencephaly                 | 223                | 4                 | Twin, acardiac ( <i>ok-1</i> )                                                                                    |     |
| Iniencephaly                | 17                 | 5                 | CL/P, etc ( <i>ov-7</i> )                                                                                         |     |
| Cranio-rachis-schisis       | 85                 | 8                 | Bilocular heart ( <i>f-4</i> )                                                                                    |     |
| Spina Bifida <sup>(b)</sup> | 380 <sup>(b)</sup> | 10 <sup>(b)</sup> |                                                                                                                   | 3-2 |
| High                        | 62                 | 2                 | Bladder exstrophy ( <i>h-3</i> )<br>Conjoined twins ( <i>h-1</i> )<br>Hypoplastic left heart ( <i>m-5</i> )       |     |
| Low                         | 260                | 6                 | Ambiguous genitals ( <i>ok-7</i> )<br>Renal hypoplasia ( <i>m-2</i> )<br>Renal unilateral agenesis ( <i>m-6</i> ) |     |

(a) Note: For fuller clinical descriptions see particular individuals identified in parenthesis; M-F refers to male-female proportions; in Khmelnytsky Province the data was collected from 2002 to 2009; spina bifida “high” includes anomalies above the first lumbar vertebra and “low” those located at or below the first lumbar vertebra; excluded from the above table are two instances of encephaloceles (*ov-2*, 5). (b) The 380 instances of spina bifida include 58 lacking description regarding the locations-extent. Among these 58 instances, 2 had an associated omphalocele.

Table S-8. Gastroschisis and Maternal Age at Delivery: Rivne and Volyn Provinces (2000-2009) and Khmelnytsky Province (2002-2009)

| Category                        | Rivne  |       | Volyn  |       | Khmelnysky |       | All    |       |
|---------------------------------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|--------|-------|
|                                 | N      | %     | N      | %     | N          | %     | N      | %     |
| Total live births               | 145437 |       | 128810 |       | 104313     |       | 378560 |       |
| Gastroschisis                   | 40     |       | 40     |       | 49         |       | 129    |       |
| Maternal age <20 years of age   |        |       |        |       |            |       |        |       |
| All                             | 13747  | 9.45  | 13105  | 10.17 | 11889      | 11.40 | 38741  | 10.23 |
| Gastroschisis                   | 16     | 40.00 | 9      | 22.50 | 14         | 28.57 | 39     | 30.23 |
| Maternal age 20-24 years of age |        |       |        |       |            |       |        |       |
| All                             | 56066  | 38.55 | 51490  | 39.97 | 40969      | 39.28 | 148525 | 39.23 |
| Gastroschisis                   | 19     | 47.50 | 23     | 57.50 | 23         | 46.94 | 65     | 50.39 |

Table S-9. Encephaloceles and Male-Female (M-F) Proportions.

| Category           | Rivne             |      |      |                     | Volyn+Khmelnysky  |      |       |                     | Combined |      |       |                     |
|--------------------|-------------------|------|------|---------------------|-------------------|------|-------|---------------------|----------|------|-------|---------------------|
|                    | N                 | (%)  | M-F  | Rate <sup>(a)</sup> | N                 | (%)  | M-F   | Rate <sup>(a)</sup> | N        | (%)  | M-F   | Rate <sup>(a)</sup> |
| All encephaloceles | 31 <sup>(b)</sup> |      | 9-12 | 2.13                | 36 <sup>(c)</sup> |      | 12-12 | 1.54                | 67       |      | 21-24 | 1.77                |
| Non-syndromic      | 28                | (90) | 7-12 | 1.93                | 35                | (97) | 11-12 | 1.50                | 63       | (94) | 18-24 | 1.66                |
| Occipital          | 20                | (71) | 5- 9 | 1.38                | 21                | (60) | 5- 9  | 0.90                | 41       | (65) | 10-18 | 1.08                |

(a) Live births: 145,437 and 233,123 in Rivne, and Volyn-Khmelnysky provinces combined respectively. (b) Includes Klippel-Feil complex (n-3) and two siblings with Meckel-Gruber complex (n-1, 2). (c) Includes suspected Meckel-Gruber complex (ov-2).

## FIGURES

**FIGURE S-1**

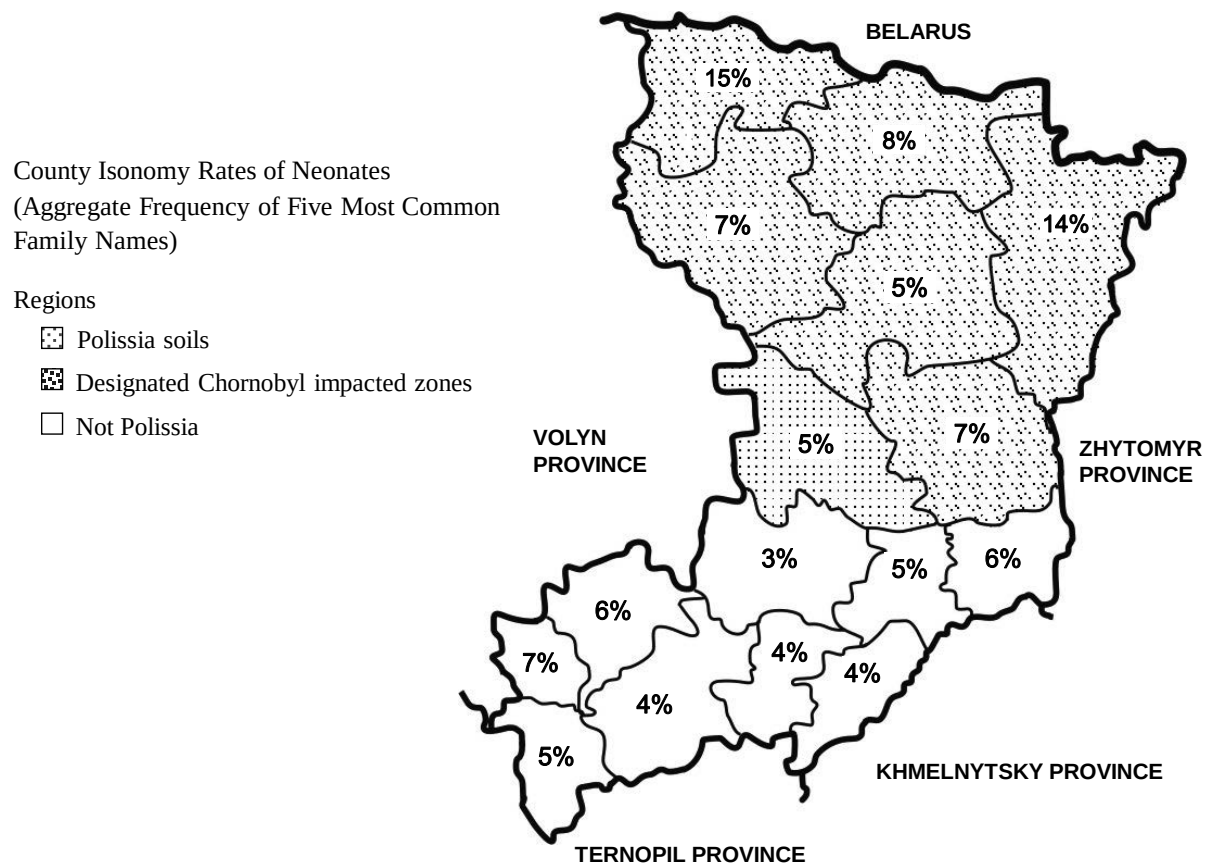


Figure S-1.

**FIGURE S-2**

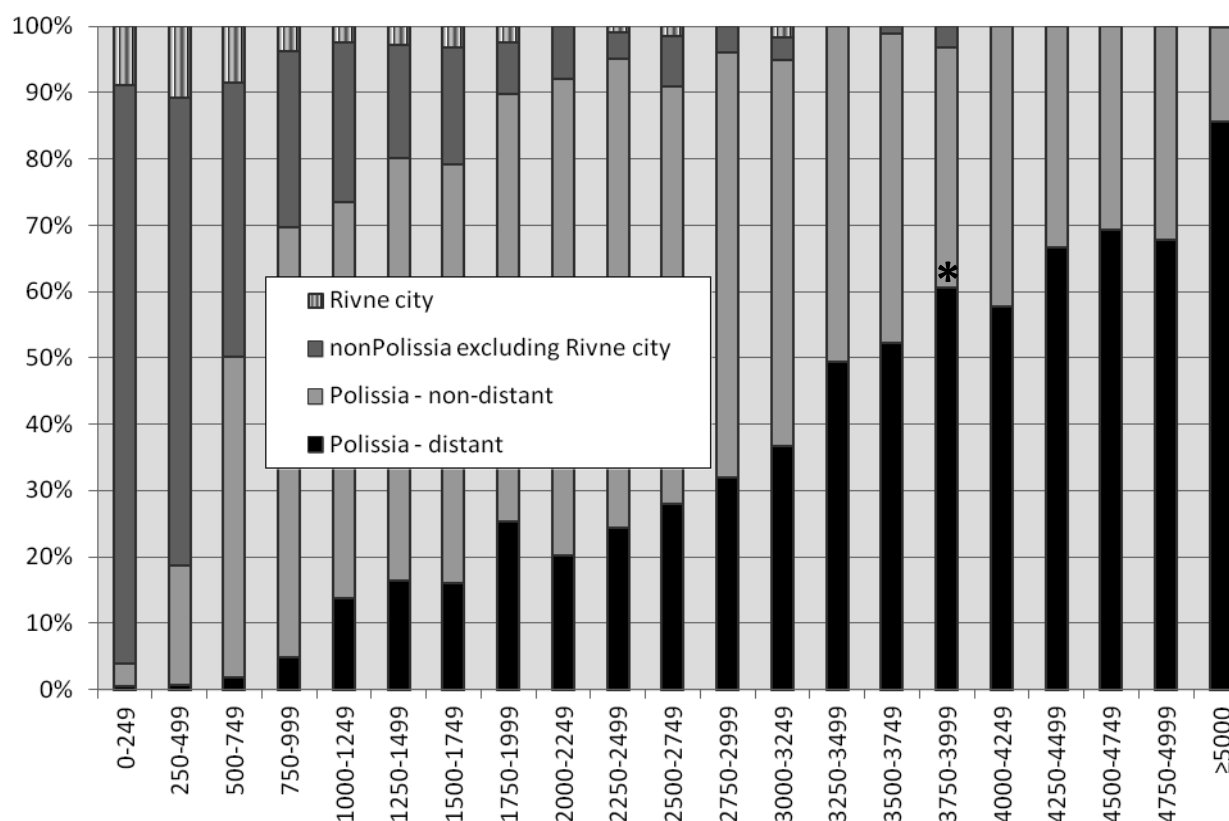


Figure S-2. Whole Body Counts of incorporated ionizing radiation (Bq <sup>137</sup>Cs) among 6026 pregnant women residing in Rivne Province (2008-2011). The (\*) indicates the official upper norm for children under the age of 15 years (3700 Bq). (Decree #106 of Cabinet of Ministers of Ukrainian Soviet Socialist Republic of July 23, 1991. - See references).

**FIGURE S-3**

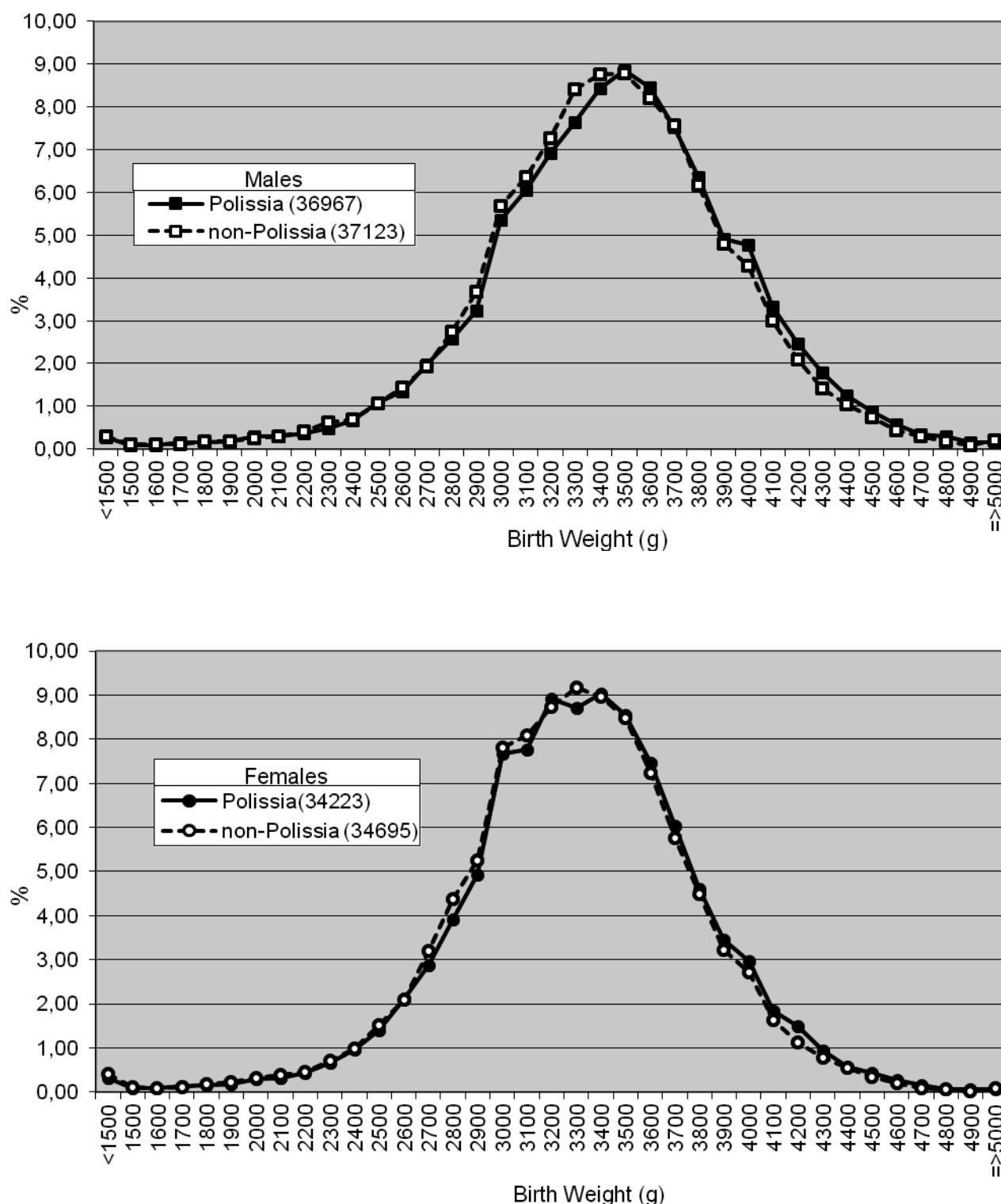


Figure S-3. Birth weight of liveborns of all gestational ages (2000-2009) in Polissia and non-Polissia regions of Rivne province of Ukraine

**FIGURE S-4**

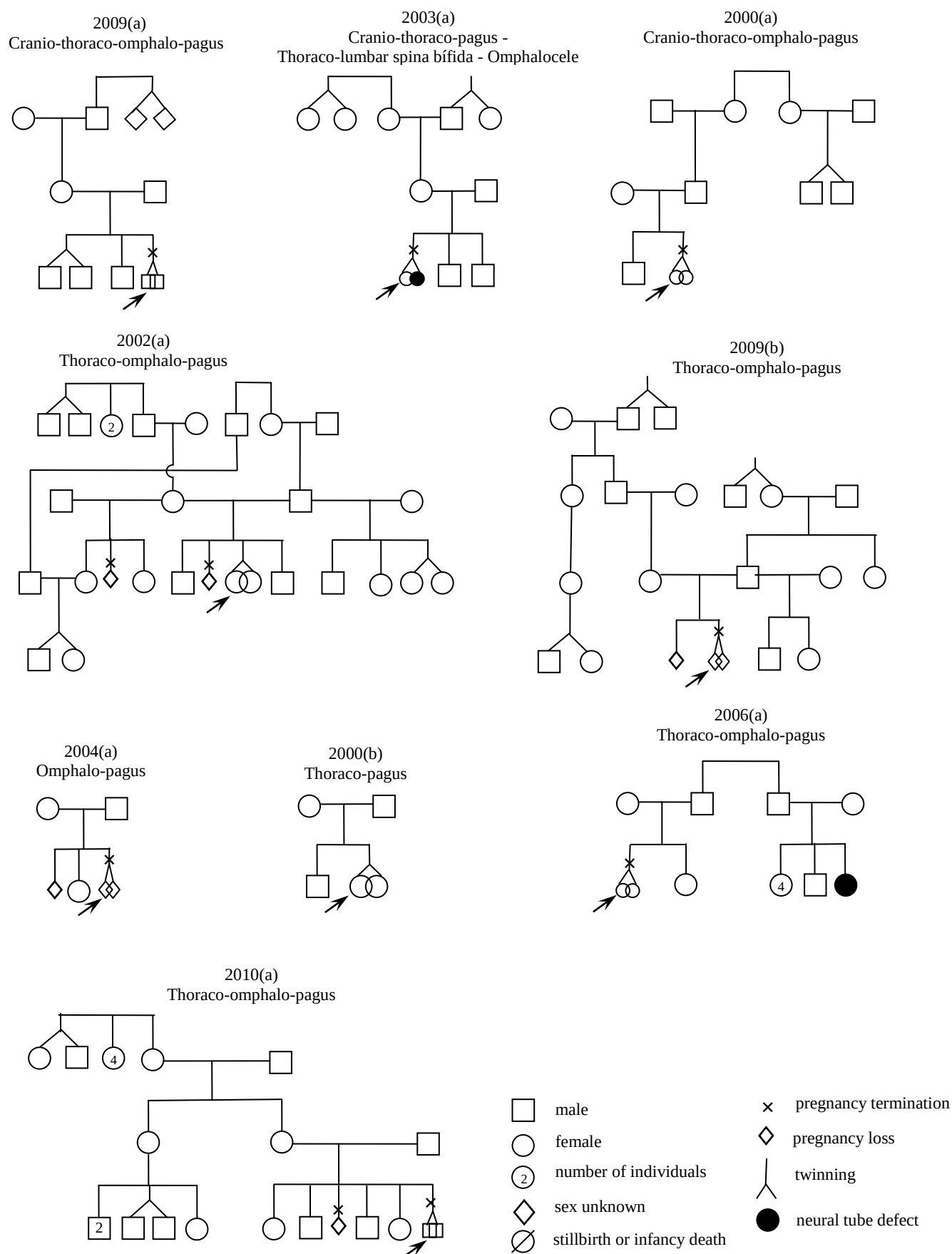


Figure S-4. Twinning Events among Relatives of Conjoined Twins (2000-2010).

## SUMMARIES OF CLINICAL HIGHLIGHTS OF INDIVIDUALS INCLUDED IN THE TABLES OF THIS REPORT

Abbreviations: see below.

Congenital malformations – population-based observations.

Neural tube defects, Data Supplement page 19.

Microcephaly, page 24.

Microphthalmos, page 28.

Anterior body wall, page 29.

Omphaloceles, page 29.

Gastroschisis, page 31.

Conjoined twins, page 43.

Teratomas, page 33.

Sentinel anomalies, page 34.

Down syndrome, page 34.

Clift lip with/without cleft palate, page 34.

Supplemental survey of anterior-caudal body wall anomalies, page 36.

Ectopia cordis, page 36.

Thoraco-abdominal wall anomalies, page 36.

Exstrophy of the cloaca, page 36.

Recto anal - sirenomelia, page 37.

Additional observations, page 39.

Fetal alcohol spectrum disorder, page 39.

Holoprosencephaly, page 39.

Trisomy 13 or Patau syndrome, page 42.

Neoplasia, page 42.

All non-singleton individuals, page 42.

Observations in Rivne, Volyn and Khmelnytsky provinces, page 46.

Teratomas, page 46.

NTD-omphalocele associations, page 47.

### Abbreviations:

**abd**(omen, omental); **abs**(ent); **agen**(esis); **amb**(iguous genitalia); **AN**(encephaly); **anom**(alies); **ant**(erior, eriorly); **apl**(asia); **ASD**, atrial septal defect; **atr**(esia); **A-V**, atrio-ventricular; **b**(irth); **bilat**(eral); **BLEXTR**, urinary bladder exstrophy; **Bwt**, birth weight; **call**(osum); **calv**(arium); **cav-sept-pel**, cavum septum pellucidum; **cerebel**(lum, lar); **cerebr**(al, um); **CHD**, cardiac malformations; **CL**, cleft lip; **clindx**, clinical diagnosis, implies no karyotype; **CL/P**, cleft lip and palate; **CM**, congenital malformation(s); **CMV**, cytomegalovirus; **conc**(ordant); **cong**(enital); **corp**(us); **CP**, cleft palate; **CRA**(niorachischisis); **CT**, computerized tomography; **CTW**, conjoined twins; **d**(ays); **def**, defect, deformed, deformation, deficiency; **diaphr**(agm); **disc**(ordant), discordant twin; **disloc**(ation); **dupl**(ication); **dysm**(orphic); **dyspl**(astic); **ECTC**, ectopia cordis; **ENC**(ephalocele); **esoph**(agus); **eventr**(ation, ated); **excl**(udes); **exophth**(almos); **ext**(ernal); **f**(emale); **fam**(ilial, family history); **FASD**, Fetal alcohol spectrum disorder; **gest**(ation, al); **GSTR**, gastroschisis; **H-SB**, cervical–thoracic spina bifida; **hemisp**(here, heric); **HOLOP**(rosencephaly); **hydroceph**(alus); **hyper**(telorism, trophy); **hypopl**(asia); **hyposp**(adias); **incl**(udes, usion); **INIEN**(cephaly); **int**(ernal); **intest**(ine, inal); **IVF**, in-vitro fertilization; **IUGR**, intrauterine growth retardation; **lat**(eral, erally); **L**(eft); **LB**, liveborn; **L-SB**, lumbar–sacral spina bifida; **m**(ale); **mal**(ormation); **mat**(ernal); **MIC**(rocephaly); **mo**(nths); **mOPH**, microphthalmia or anophthalmia; **MR**, mental retardation; **mult**(iple); **multicys**(tic); **N**, count of individuals; **NTD**, neural tube defects; **occip**(ital); **OFC**, occipito-frontal circumference; **oligohydr**(amnios); **OM**(phalocele); **OS**, ostium secundum; **pat**(ernal); **pct**, percentile; **PDA**, patent ductus arteriosus; **PFO**, patent foramen



ovale; **PKU**, phenylketonuria; **PNGR**, postnatal growth retardation; **polycys(tic)**; **polyd(actly)**; **polyhydr(amnios)**; **post(erior)**; **postax(ial)**; **preax(ial)**; **prenat(al)**; **propt(osis)**; **pulm(onary)**; **R(ight)**; **reduct(ion)**; **retard(ation)**; **S(tillbirth)**; **SA**, spontaneous abortion; **SB**, spina bifida; **sept(um)**; **short(ening)**; **si(renomelia)**; **sten(osis)**; **synd(rome)**; **T-E**, tracheo-esophageal fistula; **TER(atoma)**; **THAB**, thoraco-abdomino-schisis; **ToP**, termination of pregnancy; **TW(ins)**; **u(nknown gender, age)**; **umb(ilical)**; **unilat(eral)**; **ventr(icle)**; **VSD**, ventricular septal defect; **w(ith)**; **wks**, week(s), **yr**, year(s).

#### Notes:

**Individuals** are listed only once and include singletons and non-singletons.

*Individuals from non-Polissia are shown in italics.*

**Non-singletons** are also listed separately.

**The sequence of the clinical summaries is:** key number; year; gender; ToP or stillbirth (S) or liveborn (LB); weeks of gestation; singletons are not indicated - non-singletons are indicated, including concordance with co-twins; main clinical category in CAPS followed by prenatal and/or postnatal observations; and highlights concerning relatives including twinning events. Regarding prenatal diagnosis indicated as prenat at a given week, the detection of the anomaly subsequently confirmed is assumed - other anomalies are described.

**Salient congenital malformations** are shown in bold.

**“Isolated”** implies lack of associated congenital malformations.

**Holoprosencephaly** individuals are excluded from all core congenital malformation categories except teratomas. Holoprosencephaly individuals may be included among individuals with non-core congenital malformations.

The sequence of listed congenital malformation categories is:

Neural tube defects (below), microcephaly (page 24), microphthalmia (page 28), anterior body wall anomalies (pages 29, 36), omphaloceles (page 29), gastroschisis (page 31), urinary bladder exstrophy (page 33), teratomas (page 33), sentinel anomalies (page 34), Down syndrome (page 34), cleft lip/palate (page 34), recto-anal and cloacal (page 36), sirenomelia (page 39), fetal alcohol spectrum disorders (page 39), holoprosencephaly (page 39), trisomy 13 or Patau syndrome (page 42), neoplasia (page 42), non-singletons (page 42).

## NEURAL TUBE DEFECTS (NTD)

### Neural Tube Defects (NTD) in Polissia (POL) and non-Polissia (NPOL) - Prenatal Diagnosis (PD) and Terminations of Pregnancies (ToP)

| Region     | Years     | NTD total | PD  | ToP after PD | No PD |
|------------|-----------|-----------|-----|--------------|-------|
| POL        | 2000-2004 | 98        | 68  | 46           | 30    |
|            | 2005-2009 | 91        | 80  | 50           | 11    |
| Total POL  |           | 189       | 148 | 96           | 41    |
| NPOL       | 2000-2004 | 61        | 50  | 36           | 11    |
|            | 2005-2009 | 59        | 57  | 44           | 2     |
| Total NPOL |           | 120       | 107 | 80           | 13    |
| Total      |           | 309       | 255 | 176          | 54    |

## Cephalic

### Anencephaly (AN) (66 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |    |                                 |         |         |          |              |
|-----------|----|---------------------------------|---------|---------|----------|--------------|
| < 15,     | 13 | Stillborn                       | (S), 12 |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 36 | Spontaneous abortion            | (SA), 6 | Males   | 12       | 8            |
| 21-24,    | 7  | Termination of pregnancy (ToP), | 48      | Females | 16       | 9            |
| 25-34,    | 6  |                                 |         | Unknown | 9        | 12           |
| 35-40,    | 1  |                                 |         |         |          |              |
| At birth, | 3  |                                 |         |         |          |              |

### Isolated – Singletons (58 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |    |                                 |         |         |          |              |
|-----------|----|---------------------------------|---------|---------|----------|--------------|
| < 15,     | 11 | Stillborn                       | (S), 7  |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 33 | Spontaneous abortion            | (SA), 6 | Males   | 11       | 5            |
| 21-24,    | 6  | Termination of pregnancy (ToP), | 45      | Females | 15       | 8            |
| 25-34,    | 5  |                                 |         | Unknown | 7        | 12           |
| 35-40,    | 1  |                                 |         |         |          |              |
| At birth, | 2  |                                 |         |         |          |              |

### Isolated – not Singletons

- a-1 2002; m; S; 39 wks; Bwt 890 g; TW; AN, disc m-m.
- b-1 2001; m; S; 38 wks; Bwt 3000 g; TW; AN, disc m-m, monochorial; prenat 27 wks.
- b-2 2005; m; S; 38 wks; Bwt 2500 g; TW; AN, disc m-m; prenat 16 wks.
- b-3 2008; m; S; 35 wks; Bwt 1655 g; TW; AN, disc m-f, di-amniotic; prenat 12 wks.

### Not Isolated – non-Syndromic – non-NTD anomalies among Singletons

- c-1 2000; f; S; 33 wks; Bwt 1000 g; AN; **mOPH**; anotia; prenat 19 wks.
- c-2 2002; u; ToP; 21 wks; Bwt 320 g; AN; **CL**; prenat 19 wks. mat fam 3 TW pairs.
- c-3 2006; u; ToP; 12 wks; AN; **OM**; prenat 12 wks. mat goiter.
- d-1 2004; f; ToP; 22 wks; AN; **esoph atr**; prenat 21 wks, polyhydr.

### Anencephaly-Rachischisis (Craniorachischisis) (CRA), Includes Iniencephaly (INIEN) (50 individuals)

When detected, birth status and sex:

|        |    |                                 |         |         |          |              |
|--------|----|---------------------------------|---------|---------|----------|--------------|
| < 15,  | 12 | Stillborn                       | (S), 7  |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20, | 18 | Spontaneous abortion            | (SA), 4 | Males   | 9        | 3            |
| 21-24, | 13 | Termination of pregnancy (ToP), | 39      | Females | 19       | 6            |
| 25-34, | 6  |                                 |         | Unknown | 6        | 7            |
| 35-40, | 1  |                                 |         |         |          |              |

### Isolated – Singletons (34 individuals)

When detected, birth status and sex:

|        |    |                                 |         |         |          |              |
|--------|----|---------------------------------|---------|---------|----------|--------------|
| < 15,  | 6  | Stillborn                       | (S), 4  |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20, | 14 | Spontaneous abortion            | (SA), 2 | Males   | 7        | 3            |
| 21-24, | 9  | Termination of pregnancy (ToP), | 28      | Females | 12       | 4            |
| 25-34, | 4  |                                 |         | Unknown | 3        | 5            |
| 35-40, | 1  |                                 |         |         |          |              |

### Isolated – not Singleton

- e-1 2005; f; S; 38 wks; Bwt 1720 g; **TW**; CRA, disc f-f.

### Not Isolated – non-Syndromic – Singletons (15 individuals)

When detected, birth status and sex:

|        |   |                                 |         |         |          |              |
|--------|---|---------------------------------|---------|---------|----------|--------------|
| < 15,  | 6 | Stillborn                       | (S), 2  |         | Polissia | non-Polissia |
| < 15,  | 6 | Spontaneous abortion            | (SA), 2 | Males   | 2        | 0            |
| 15-20, | 4 | Termination of pregnancy (ToP), | 11      | Females | 6        | 2            |
| 21-24, | 3 |                                 |         | Unknown | 3        | 2            |
| 25-34, | 2 |                                 |         |         |          |              |

- f-1 2000; amb; ToP; 20 wks; Bwt 230 g; CRA; bilat **reduct forearms-legs**; CHD; R multicys renal; prenat 14 wks, IUGR, exencephaly, cervical meningocele, VSD, R multicys kidney, bilat reduct forearm-tibia, 4 fingers, oligodactyly toes.
- f-2 2001; f; ToP; 21 wks; Bwt 450 g; INIEN; thoraco-lumbar SB; **OM**; polyhydr; prenat 24 wks.
- f-3 2004; f; ToP; 27 wks; Bwt 900 g; CRA; **CL/P**; **diaphr hernia**; **esoph atr**; prenat 26 wks, polyhydr, calv not seen, exophth, rachischisis, bilat CL, cardiac disloc to R, intest loops in L thorax, diaphr hernia.
- f-4 2004; f; SA; 27 wks; Bwt 710 g; CRA; **OM**; CHD (**bilocular heart**); prenat 16 wks, polyhydr; one pair TW in mat and pat fam, both f-m.
- f-5 2005; u; ToP; 11 wks; INIEN; **OM**; prenat 10 wks, anom occipital bone w brain protrusion.
- f-6 2005; f; ToP; 20 wks; Bwt 420 g; CRA, ocular propt; **OM**; mat bronchospasms; prenat 17 wks.
- f-7 2007; m; S; 32 wks; Bwt 1500 g; CRA; **OM**; prenat 12 wks, AN, rachis-schisis, extra abd liver.
- f-8 2008; u; ToP; 13 wks; CRA; **OM**; prenat 12 wks, AN, rachis-schisis, abd organs herniation; fam mat m-m TW.
- f-9 2008; f; S; 26 wks; Bwt 280 g; CRA; **diaphr hernia**; R pulm hypopl; exophth; prenat 25 wks, polyhydr, AN, exophth, rachischisis, diaphr hernia, cardiac disloc to R, eventr abd organs.
- f-10 2008; m; ToP; 20 wks; CRA; **diaphr hernia**; prenat 19 wks, AN-rachis-schisis, exophth, dextrocardia; fam sib (1997) had AN and SB.
- f-11 2008; f; ToP; 21 wks; CRA; **esoph atr**; prenat 21 wks, polyhydr, AN-rachis-schisis.
- g-1 2002; f; SA; 22 wks; Bwt 850 g ; CRA; R **multicys renal**; prenat 20 wks.
- g-2 2002; u; ToP; 13 wks; CRA; **THAB**; S-like def spine; prenat 13 wks.
- g-3 2004; f; ToP; 25 wks; CRA; **esoph atr**; prenat 24 wks, polyhydr, one umb artery.
- g-4 2008; u; ToP; 12 wks; INIEN; **OM**; prenat 11 wks, cephalic retroflexion, cerebr anom, nuchal thickness and short spine; fam, sib (2006) cong deaf and CHD, mat fam anus atr.

#### Spina Bifida (SB) - Cervico-Thoracic (21 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |    |                                 |         |         |          |              |
|-----------|----|---------------------------------|---------|---------|----------|--------------|
| < 15,     | 1  | Liveborn                        | (LB), 9 |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 10 | Stillborn                       | (S), 1  | Males   | 10       | 3            |
| 21-24,    | 4  | Spontaneous abortion            | (SA), 2 | Females | 5        | 1            |
| 35-40,    | 2  | Termination of pregnancy (ToP), | 9       | Unknown | 2        | 0            |
| At birth, | 4  |                                 |         |         |          |              |

#### Isolated – Singletons (18 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |   |                                 |         |         |          |              |
|-----------|---|---------------------------------|---------|---------|----------|--------------|
| < 15,     | 1 | Liveborn                        | (LB), 8 |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 8 | Stillborn                       | (S), 1  | Males   | 8        | 3            |
| 21-24,    | 4 | Spontaneous abortion            | (SA), 1 | Females | 4        | 1            |
| 35-40,    | 2 | Termination of pregnancy (ToP), | 8       | Unknown | 2        | 0            |
| At birth, | 3 |                                 |         |         |          |              |

#### Not Isolated – non-Syndromic - Not Singletons

- h-1 2003; f-f; SA; 23 wks; Bwt 520 g; CTW, **cranio-thoraco-pagus**; SB, thoraco-lumbar; **OM**; prenat 15 wks; fam mat one f-f TW and one m-f TW.

### Not Isolated – non-Syndromic – Singletons

- h-2 2003; m; ToP; 21 wks; Bwt 220 g; SB, cervico-thoracic; cong hydroceph; **reduct lower limbs**; prenat 20 wks.
- h-3 2003; m; LB; 40 wks; Bwt 2800 g; SB, thoraco-lumbar; **OM**; **BLEXTR**; bifid scrotum; anus atr; OEIS complex.

### **Spina Bifida (SB) - Lumbo-Sacral** (126 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |    |                                 |          |         |          |              |
|-----------|----|---------------------------------|----------|---------|----------|--------------|
| < 15,     | 4  | Liveborn                        | (LB), 55 |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 37 | Stillborn                       | (S), 9   | Males   | 34       | 24           |
| 21-24,    | 18 | Spontaneous abortion            | (SA), 5  | Females | 31       | 21           |
| 25-34,    | 29 | Termination of pregnancy (ToP), | 57       | Unknown | 9        | 7            |
| 35-40,    | 3  |                                 |          |         |          |              |
| At birth, | 35 |                                 |          |         |          |              |

### Isolated – Singletons (109 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |    |                                 |          |         |          |              |
|-----------|----|---------------------------------|----------|---------|----------|--------------|
| < 15,     | 2  | Liveborn                        | (LB), 46 |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 32 | Stillborn                       | (S), 8   | Males   | 31       | 20           |
| 21-24,    | 17 | Spontaneous abortion            | (SA), 5  | Females | 28       | 18           |
| 25-34,    | 27 | Termination of pregnancy (ToP), | 50       | Unknown | 6        | 6            |
| 35-40,    | 2  |                                 |          |         |          |              |
| At birth, | 29 |                                 |          |         |          |              |

### Isolated – not Singletons

- i-1 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 2730 g; TW, monochorionic, diamniotic; SB, lumbo-sacral, disc f-f; int hydroceph; prenat 18 wks, int hydroceph, malf post cranial fossa (Arnold-Chiari), sacral SB; fam mat one m-f TW; fam pat two cases of mental retard.
- j-1 2003; f; LB; 34 wks; Bwt 1000 g; TW; SB, lumbo-sacral, disc f-f.
- j-2 2004; f; LB; 36 wks; Bwt 2100 g; TW; SB, lumbo-sacral, disc m-f; cong hydroceph; prenat 18 wks.

### Not Isolated – Syndromes – Singleton

- k-1 2004; f; LB; 35 wks; Bwt 2350 g; SB lumbo-sacral; **FASD**; cong hydroceph; Bwt 2350 g; at b OFC 31 cm; two sibs with FASD (2007, 2010).

### Not Isolated – non-Syndromic – Singletons (13 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |   |                                 |         |         |          |              |
|-----------|---|---------------------------------|---------|---------|----------|--------------|
| < 15,     | 2 | Liveborn                        | (LB), 5 |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 3 | Stillborn                       | (S), 1  | Males   | 3        | 4            |
| 21-24,    | 1 | Termination of pregnancy (ToP), | 7       | Females | 1        | 1            |
| 25-34,    | 2 |                                 |         | Unknown | 3        | 1            |
| 35-40,    | 1 |                                 |         |         |          |              |
| At birth, | 4 |                                 |         |         |          |              |

- l-1 2000; u; ToP; 20 wks; SB, lumbo-sacral; L kidney hypopl; cardiomegaly, R **kidney agen**; prenat 19 wks, IUGR, oligohydr, lumbo-sacral SB, L kidney not seen.
- l-2 2002; m; ToP; 28 wks; Bwt 940 g; SB, lumbo-sacral; **CL/P**; prenat 27 wks, OFC 222 mm (3%).
- l-3 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 2200 g; SB, lumbo-sacral; bilat **CL/P**; **reduct legs**; Bwt 2200 g; at b OFC 32cm; no other signs of fetal alcohol effects; mat alcohol use.
- l-4 2007; m; LB; 40 wks; Bwt 3750 g; SB, lumbar; hydroceph; L hand **preax polyd**.

- l-5 2008; u; ToP; 13 wks; SB, lumbo-sacral; **OM**; IVF; prenat 12 wks, SB, lumbo-sacral, malf abd wall.
- l-6 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 2800 g; SB lumbar; hydroceph; **caudal regression** sequence; PFO; prenat 36 wks, cerebr and cerebel malf (Arnold-Chiari), SB lumbosacral.
- l-7 2009; u; ToP; 21 wks; SB, lumbo-sacral; ventral body wall and **stalk anom**; **red lower limbs**; prenat 20 wks, hypoactive fetus w back tightly **adjoined to placenta**, umb cord not seen, anom body stalk, thick placenta, cardiomegaly, lumbo-sacral SB, abd wall defect and eventr liver, intest, kidneys and stomach, bilat femurs 42 mm, lower legs and feet not seen, echo-free cystic mass in distant lower limb area.
- m-1 2000; f; ToP; 22 wks; Bwt 340 g; SB, lumbo-sacral; chest deformity; L **femur reduct**; prenat 16 wks, SB lumbo-sacral - cleft vertebrae with hernia, chest malf, L femur not seen.
- m-2 2000; u, ToP; 26 wks; SB, lumbar; cong hydroceph; **OM**; **renal hypopl**; prenat 26 wks oligohydr, hydroceph, SB.
- m-3 2001; m; LB; 39 wks; Bwt 2600 g; SB, lumbo-sacral; VSD; L **tibia reduct**; fam, sib (1997) with cong scoliosis and R leg reduct.
- m-4 2004; m; S; 41 wks; Bwt 4500 g; SB, lumbar; Arnold-Chiari; **diaphr hernia**; **anus atr**; gest fetoplacental def.
- m-5 2006; m; ToP; 21 wks; Bwt 220 g; SB, sacral; **OM**; hypopl L heart; prenat 21 abd hernial sack, L heart hypopl, abd protrusion organs per umb ring.
- m-6 2009; m; LB; 30 wks; Bwt 1420 g; SB, lumbar; **OM**; unilat **renal agen**; thoracic kyphosis; died at 1 day; prenat 11 wks, nuchal thickness, abd wall malf; prenat 23 wks, oligohydr, one umb artery, lumbar SB, OM; fam sib TW (2007).

### Spina Bifida (SB) - Site not Specified (15 individuals)

#### Isolated – Singletons (15 individuals)

naa-1-11 (2 males, 8 females, 1 of sex unknown).

nab-12-15 (no males, 1 female, 3 of sex unknown).

### Encephaloceles (ENC) (31 individual)

Male-Female (M-F) proportions:

|                             | All | Polissia | non-Polissia | Combined |
|-----------------------------|-----|----------|--------------|----------|
| All encephaloceles          | 31  | 4-9      | 5-3          | 9-12     |
| Non-syndromic occipital     | 20  | 1-7      | 4-2          | 5- 9     |
| Non-syndromic non-occipital | 8   | 1-2      | 1-1          | 2- 3     |

(Also see Table S-9 (in page 13) for data from three provinces).

When detected, birth status and sex:

|           |    |                                 |       |    |
|-----------|----|---------------------------------|-------|----|
| < 15,     | 5  | Liveborn                        | (LB), | 8  |
| 15-20,    | 16 | Stillborn                       | (S),  | 3  |
| 21-24,    | 1  | Termination of pregnancy (ToP), |       | 20 |
| 25-34,    | 5  |                                 |       |    |
| At birth, | 4  |                                 |       |    |

#### Isolated – Singletons (23 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |    |                                 |       |    |
|-----------|----|---------------------------------|-------|----|
| < 15,     | 3  | Liveborn                        | (LB), | 5  |
| 15-20,    | 13 | Stillborn                       | (S),  | 3  |
| 21-24,    | 1  | Termination of pregnancy (ToP), |       | 15 |
| 25-34,    | 3  |                                 |       |    |
| At birth, | 3  |                                 |       |    |

- n-1 2003; u; ToP; 21 wks; Bwt 215 g; ENC, occip and **polycys kidneys**, bilat **postax polyd**, hands and feet (**fam Meckel-Gruber complex**, see individual n-2 below); prenat 20 wks,

- oligohydr; mat sib (2004, see below) and another sib (2006) w Meckel synd w no ENC and advanced hydroceph; fam mother also had triamniotic triplets (2012).
- n-2 2004; m; ToP; 17 wks; ENC, occip and **polycys kidneys, polyd postax (fam Meckel-Gruber coomplex**, see individual n-1 above); prenat 16 wks, oligohydr; fam sib (2003, above) and another sib (2006) w Meckel synd w no ENC and advanced hydroceph; fam mother also had triamniotic triplets (2012).
- n-3 2008; m; LB; 38 wks; Bwt 2650 g; ENC occip; int hydroceph; **Klippel-Feil complex**; chest def; R foot valgus; no polyd-renal abn.

#### Not Isolated – non-Syndromic – Singletons

- p-1 2003; m; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; ENC, occip; L **multicys kidney**; prenat 33 wks; no polyd.
- q-1 2001; m; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; ENC, occip; **VSD**; prenat 25 wks.
- q-2 2001; u; ToP; 22 wks; ENC, frontal and **amniotic bands; reduct limbs**; spine def; prenat 20 wks, cranio-frontal def w protruding cerebr, spine def, L forearm reduct, L hand seen, R forearm and hand not seen; L tibia and foot malf, R leg not seen; noted fetus entangled in amniotic bands.
- q-3 2009; u; ToP; 12 wks; ENC frontal; **ECTC; THAB**; prenat 12 wks, frontal ENC, ECTC, extra abd liver.
- q-4 2009; f; ToP; 14 wks; Bwt 150 g; ENC, temporo-parietal and unilat **reduct leg** and foot; prenat 13 wks, large def temporal bone and herniated cerebr w membrane, one femur reduct; fam mat has L dupl kidney-ureter and R renal hypopl; fam mat two m- m TW.

#### **MICROCEPHALY (MIC) (68 individuals)**

##### Listed in alternative CM categories (holoprosencephaly is excluded):

- tw-1 holoprosencephaly, see non-singleton twin category.
- hol-6 see holoprosencephaly category.
- hol-20 see holoprosencephaly category.

When detected, birth status and sex:

|                       |    |           |          |         |          |              |
|-----------------------|----|-----------|----------|---------|----------|--------------|
| 25-34,                | 2  | Liveborn  | (LB), 66 |         | Polissia | non-Polissia |
| 35-40,                | 2  | Stillborn | (S), 2   | Males   | 20       | 12           |
| At birth,             | 31 |           |          | Females | 24       | 12           |
| <1 <sup>st</sup> yr., | 33 |           |          |         |          |              |

##### Isolated – Singletons (22 individuals, all liveborn)

Note: includes instances associated with microphthalmia or cataract.

When detected, birth weight and sex:

|                      |    |              |    |         |          |              |
|----------------------|----|--------------|----|---------|----------|--------------|
| 25-34,               | 1  | 1000-1499 g, | 1  |         | Polissia | non-Polissia |
| 35-40,               | 1  | 1500-1999 g, | 3  | Males   | 3        | 3            |
| At birth,            | 10 | 2000-2499 g, | 3  | Females | 11       | 5            |
| <1 <sup>st</sup> yr, | 10 | 2500-2999 g, | 10 |         |          |              |
|                      |    | 3000-3499 g, | 5  |         |          |              |

Note: among 22 individuals 12 (55%) were born at  $\geq 38$  wks of gestation and had birth weights of  $\leq 3000$  g.

- ri-1 2001; f; LB; 37 wks; Bwt 2700 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq 1.5$  SD; at age 9 d 30.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- ri-2 2002; f; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; MIC; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 7 mo 36 cm,  $\leq 3$  SD; at age 46 mo 40.5 cm,  $\leq 5$  SD.

- ri-3 2002; m; LB; 37 wks; Bwt 2800 g; MIC; at b OFC 30.5 cm,  $\leq$  3rd pct; at age 10 d 31 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-4 2002; m; LB; 41 wks; Bwt 3200 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq$  2 SD; at age 3 mo 36 cm,  $\leq$  3.5 SD; at 12 mo 39 cm,  $\leq$  5 SD.
- ri-5 2003; f; LB; 39 wks; Bwt 2850 g; MIC; at b OFC 30.5 cm,  $\leq$  3 SD; at age 16 d 30 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-6 2003; f; LB; 38 wks; Bwt 3400 g; MIC; bilat **cataract**; ovarian cyst; at b OFC 33 cm, 25th pct; at age 24 d 32 cm,  $\leq$  3 SD; at age 7 mo 39 cm,  $\leq$  3 SD; at age 12 mo 41 cm,  $\leq$  3 SD; prenat polyhydr, mat anemia.
- ri-7 2003; f; LB; 35 wks; Bwt 1800 g; MIC; at b OFC 28 cm,  $\leq$  3 SD; at age 4 wks 30 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-8 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 1200 g; MIC; **mOPH**; single umb artery; at b OFC 25 cm,  $\leq$  3 SD; died at 3 mo.
- ri-9 2004; f; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; MIC; at b OFC 29 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-10 2007; f; LB; 40 wks; Bwt 2770 g; MIC; at b OFC 29.5 cm,  $\leq$  3.5 SD; at age 6 mo 36.5 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-11 2008; f; LB; 41 wks; Bwt 2200 g; MIC; at b OFC 30 cm,  $\leq$  3 SD; at age 2 yrs 42 cm,  $\leq$  3 SD.
- ri-12 2009; f; LB; 39 wks; Bwt 2300 g; MIC; bilat **mOPH**; bilat **corneal opacity**; at b OFC 29 cm,  $\leq$  4 SD; at age 2 yrs 40 cm,  $\leq$  4 SD.
- ri-13 2009; f; LB; 41 wks; Bwt 3400 g; MIC; hydroceph; agen corp call; at b OFC 29 cm,  $\leq$  3 SD; prenat 36 wks, OFC 281 mm - for 30 gest wks, agen corp call, hydroceph; fam sib (2010) had MIC.
- ri-14 2009; m; LB; 40 wks; Bwt 3450 g; MIC; incomplete lissencephaly; at b OFC 32 cm,  $\leq$  2 SD; at age 4 mo 38 cm,  $\leq$  3 SD.
- rj-1 2000; m; LB; 37 wks; Bwt 2800 g; MIC; *acrocephaly; contracture 3-4 fingers; hypertroph shoulder girdle; at b OFC 31 cm,  $\leq$  3rd pct; at age 4 mo 37 cm,  $\leq$  3 SD.*
- rj-2 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 2550 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq$  2 SD; at age 2 mo 35.5 cm,  $\leq$  3 SD; at age 12 mo 40.5 cm,  $\leq$  4 SD.
- rj-3 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq$  2 SD; at age 2.5 wks 33.5 cm,  $\leq$  2 SD; at age 34 mo 43.5 cm,  $\leq$  3.5 SD.
- rj-4 2005; f; LB; 39 wks; Bwt 2250 g; MIC; at b OFC 29 cm,  $\leq$  4 SD; at age 9 d 30 cm,  $\leq$  3, 4 SD; at age 29 mo 38 cm,  $\leq$  6 SD.
- rj-5 2006; f; LB; 39 wks; Bwt 2900 g; MIC; at b OFC 32 cm,  $\leq$  1.75 SD; at age 2.5 mo 33 cm,  $\leq$  3 SD; at age 4.5 mo 35 cm,  $\leq$  4 SD.
- rj-6 2008; m; LB; 39 wks; Bwt 2750 g; MIC; PFO; hypopl scrotum; 46, XY; at b OFC 31 cm,  $\leq$  2.75 SD; at age 4.5 mo 37 cm,  $\leq$  4 SD.
- rj-7 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 1750 g; MIC; at b OFC 29 cm,  $\leq$  3 SD; at age 5 wks 31 cm,  $\leq$  3 SD; at age 10 wks 33 cm,  $\leq$  3 SD; at age 13 mo 40 cm,  $\leq$  3 SD.
- rj-8 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 1920 g; MIC; int hydroceph; hypopl cerebel and corp call; aplasia vermis cerebelli; at b OFC 29 cm,  $\leq$  3 SD; prenat 32 wks, int hydroceph, oligohyd, IUGR, OFC 284 mm.

#### Not Isolated – Syndromes – Singletons (29 individuals)

When detected, birth status and sex:

|                       |    |                |    |          |              |
|-----------------------|----|----------------|----|----------|--------------|
| 25-34,                | 1  | Liveborn (LB), | 29 | Polissia | non-Polissia |
| At birth,             | 13 |                |    | Males    | 10           |
| <1 <sup>st</sup> yr., | 15 |                |    | Females  | 5            |
|                       |    |                |    |          | 8            |
|                       |    |                |    |          | 6            |

- r-1 2000; m; LB; 33 wks; Bwt 2250 g; at b OFC 24 cm,  $\leq 3$  SD; at age 5 wks 26 cm,  $\leq 5$  SD; **FASD**; micro-hydroceph; L mega-hydro-urether, died at 5 mo; prenat 33 wks, oligohydr, MIC, hypopl umb cord.
- r-2 2002; m; LB; 39 wks; Bwt 1950 g; **FASD**; MIC; OS and ASD; at b OFC 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 1 mo 32.5 cm,  $\leq 4$  SD; at age 8 mo 40.5,  $\leq 3$  SD; at age 21 mo 43 cm,  $\leq 3$  SD.
- r-3 2003; m; LB; 38 wks; Bwt 2700 g; **FASD**; MIC; at b OFC 36 cm and at age 8 mo 40 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- r-4 2003; m; LB; 32 wks; Bwt 2100 g; **FASD**; MIC; at b OFC 28 cm, 12th pct; at age 4 wks 29 cm, 12th pct; at age 30 mo 42.5 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- r-5 2005; m; LB; 39 wks; Bwt 1400 g; **FASD**; MIC; at b OFC 29 cm,  $\leq 3$  SD; at age 1 mo 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 14 mo 33 cm,  $\leq 7$  SD; mat alcohol abuse.
- r-6 2006; m; LB; 37 wks; Bwt 2200 g; 5p- **Cri du Chat** synd; MIC; at b OFC 30.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 5 mo 36 cm,  $\leq 5$  SD; mat diffuse goiter; fam mat one f-f TW.
- r-7 2006; f; LB; 36 wks; Bwt 1820 g; 46,XX, **Cornelia deLange** synd; MIC; VSD; R hand ectrodactyly; hypopl L radius and hand; died at 2 yr 8 mo; at b OFC 29 cm,  $\leq 3$  SD; at age 14 wks 32 cm,  $\leq 5$  SD.
- r-8 2006; m; LB; 39 wks; Bwt 1980 g; **FASD**; MIC; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 10 wks 34.5 cm,  $\leq 4$  SD; mat smoker and alcohol abuse.
- r-9 2007; m; LB; 40 wks; Bwt 1700 g; **Angelman** synd; MIC; hypotonic, hypopl corp call; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 1 mo 32.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 20 wks 38.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 34 mo 44.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- r-10 2008; m; LB; 37 wks; Bwt 2300 g; MIC; **PKU** fetopathy; double outlet R ventr; VSD; PFO; at b 30 cm, 3rd pct; at 30 wks gest OFC 27.5 cm, 11th pct; at age 29 mo 42 cm,  $\leq 5$  SD; prenat polyhydr; mat PKU; fam parents 3<sup>rd</sup> cousins.
- r-11 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 1700 g; **FASD**; MIC; ASD; mat syphilis, fetus not infected; at age 2 wks OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 7 wks 32.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- r-12 2008; f; LB; 35 wks; Bwt 1850 g; **FASD**; MIC; mat syphilis positive; at b OFC 28 cm,  $\leq 3$ rd pct; at age 34 wks 40 cm,  $\leq 3$  SD; fam both parents alcohol abusers.
- r-13 2008; f; LB; 38 wks; Bwt 3240 g; 46,XY, **ring chrom** 13 synd; MIC; severe epilepsy, MR and PNGR; at b OFC 32 cm,  $\leq 2$  SD; at age 9 mo 36.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- r-14 2009; f; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; **CMV** synd; MIC; progressive int hydroceph; at b OFC 29.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 1 mo 32.5 cm,  $\leq 3$  SD; fam pat one f-f TW; fam mat one case of MR-obesity.
- r-15 2009; m; LB; 31 wks; Bwt 1300 g; **FASD**; MIC; coronal hyposp; at b OFC 27 cm, 10th pct; at age 15 wks 34 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- s-1 2001; m; LB; 38 wks; Bwt 3200 g; **FASD**; MIC; at b OFC 35 cm, 50th pct; at age 7.5 mo 40 cm,  $\leq 3$  SD; at age 8 mo 44.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 3 yr 46 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-2 2001; m; LB; 35 wks; Bwt 1650 g; **FASD**; MIC, mOPH; at b OFC 27 cm,  $\leq 3$ rd pct; in orphanage.
- s-3 2002; f; LB; 32 wks; Bwt 1200 g; **FASD**; MIC; seizures; MR; at b OFC 27 cm, 5th pct; at age 6 wks 31 cm,  $\leq 6$  SD; at age 11 mo 37.5 cm,  $\leq 4$  SD; at age 13 mo 39.5 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol, tobacco and drug abuse; patient in orphanage.
- s-4 2003; f; LB; 31 wks; Bwt 2000 g; **FASD**; MIC; cong syphilis; at b OFC 31 cm, 50th pct; at age 2 mo 34 cm, 50th pct; at age 13 mo 43 cm,  $\leq 3$  SD; mat syphilis.
- s-5 2003; f; LB; 42 wks; Bwt 2900 g; **Down** synd typical (no karyotype); MIC; anus and rectum atr; R kidney hypopl; reduct hands; pulm hypopl; porencephaly; prenat oligohydr; at b OFC 32 cm,  $\leq 2$  SD; at age 3 wks 32 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-6 2004; f; LB; 35 wks; Bwt 1850 g; **FASD**; MIC; unilat CP, pulm sten; at b OFC 30 cm, 10th pct; at age 15 mo 41 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-7 2004; m; LB; 35 wks; Bwt 1300 g; **FASD**; MIC; at b OFC 29 cm, 3rd pct; at age 14 mo 40.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 15 mo 42 cm,  $\leq 3$  SD; at age 4 yr 45 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- s-8 2005; m; LB; 39 wks; Bwt 2800 g; **FASD**; MIC; VSD; at b OFC 31.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 2 mo 35.5 cm,  $\leq 3$  SD; mat diffuse goiter and alcohol abuse.



- s-9 2006; f; LB; 35 wks; Bwt 2250 g; **FASD**; MIC; VSD, ASD-OS, pulm artery sten; at b OFC 31 cm 15th pct; at age 4 mo 36 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-10 2006; f; LB; 39 wks; Bwt 2350 g; **FASD**; MIC; at b OFC 32 cm, 12th pct; at age 12 mo 40 cm,  $\leq 3$  SD; mat alcohol abuse.
- s-11 2006; m; LB; 38 wks; Bwt 2150 g; **PATAU** (no karyotype), MIC; bilat CL/P; ASD; VSD; bilat polycys kidneys and cryptorchidism, R hand-foot postax polyd; at b OFC 29 cm,  $\leq 3$  SD.
- s-12 2007; m; LB; 39 wks; Bwt 1800 g; **FASD**; MIC; PNCR; at b OFC 28 cm,  $\leq 5$  SD; mat alcohol hepatic cirrhosis; fam mat Down synd once.
- s-13 2009; m; LB; 31 wks; Bwt 1590 g; 46,XY; **FASD**; MIC; spastic tetraparesis and MR; at 22 wks gest OFC 18.5 cm, 43rd pct; at 29 wks gest 27.5 cm, 16th pct; at age 12 mo 38 cm,  $\leq 6$  SD; prenat preeclampsia, pyelonephritis, alcohol abuse, mat FAS.
- s-14 2009; m; LB; 40 wks; Bwt 2970 g; 47,XXY; **Klinefelter** synd; MIC; severe epilepsy, psychomotor delay; at 27 wks gest OFC 26 cm, 31st pct; at b 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 6 mo 39.5 cm,  $\leq 3$ SD.

#### Not Isolated – non-Syndromic – Singletons (17 individuals)

When detected, birth status and sex:

|                       |   |                |    |          |              |
|-----------------------|---|----------------|----|----------|--------------|
| 25-34,                | 1 | Liveborn (LB), | 15 | Polissia | non-Polissia |
| 35-40,                | 2 | Stillborn (S), | 2  | Males    | 7 1          |
| At birth,             | 7 |                |    | Females  | 8 1          |
| <1 <sup>st</sup> yr., | 7 |                |    |          |              |

- t-1 2000; f; LB; 37 wks; Bwt 2900 g; MIC, microgyria; bilat **CL/P**; VSD; microtia; hand polyd; at b OFC 28 cm, <3 pct; died at 3 d.
- t-2 2000; m; LB; 37 wks; Bwt 1800 g; MIC; 46,XY; **mult dysm** signs, non-syndromic; IUGR and PNCR; severe hypertonia; dextrocardia; fingers contracture, syndactyly and hypopl distal phalanges; at b OFC 27 cm,  $\leq 3$ rd pct; at age 6 wks 32 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-3 2002; m; LB; 38 wks; Bwt 3400 g; MIC; short sten esoph; hiatus **diaphr hernia**; at b OFC 31.5 cm,  $\leq 3$  SD; at age 18 wks 34 cm,  $\leq 6$  SD; at age 23 mo 43 cm,  $\leq 5$  SD.
- t-4 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; MIC; R **CL**; at b OFC 33 cm,  $\leq 1$  SD; at age 2.5 mo 36 cm,  $\leq 3$  SD; at age 10 mo 39 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-5 2004; f; LB; 41 wks; Bwt 3300 g; MIC; micro-hydroceph and agen corp call; R descending aorta; **esoph atr** and T-E, L renal apl; at b OFC 35 cm, 75th pct; at age 6 mo 38 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-6 2006; m; LB; 39 wks; Bwt 3400 g; MIC; **ASD** and OS; VSD; prenat 29 wks OFC 26.6 cm, 19th pct; at b 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 7 d 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 3 wks 31.3 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-7 2007; f; LB; 39 wks; Bwt 2700 g; MIC; mult dysm signs, non-syndromic; **CP**, short umb cord w one artery, bilat renal hypopl, R foot postax polyd, died at 4 d; prenat 28 wks OFC 26.7 cm, 18th pct; at b 30 cm,  $\leq 3$  SD; prenat 31 wks, IUGR, polyhydr, hypopl cerebel and vermis.
- t-8 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 1830 g; MIC; bilat **mOPH** and microcornea and cataracts, soft **CP**, short esoph, diaphr hiatus hernia, ASD, limb contractures; IUGR; PNCR; prenat 20 wks OFC 18.5 cm, 42nd pct; at b 30 cm, 3rd pct; at age 4 mo 34 cm,  $\leq 6$  SD.
- t-9 2008; m; LB; 37 wks; Bwt 2080 g; MIC; transposition of great vessels; **OM**; prenat IUGR; at b OFC 29 cm, <3 SD.
- t-10 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 2000 g; MIC; **duodenal atr**, **CP**, ASD and pulm artery sten and R ventr hypertrophy, hypopl thymus, bilat syndactyly 1-2 toes, died at 2 wks; prenat polyhydr; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-11 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 2500 g; MIC; 46,XX; prominent forehead, hypopl mandible, other face dysm, hoarse voice, stridor, bilat dyspl ears, dyspl scalp hair, body hypertrichosis, bilat hand monodactyly, **hypopl L forearm** and elbow, toe syndactyly R 3-5 and L 2-5; MR; PNCR; no facial signs of Cornelia deLange synd; prenat 35 wks, agen corp call,

- cardiomyopathy, symmetric IUGR; at 35 wks gest OFC 29.9 cm, 8th pct; at b 32 cm,  $\leq 2$  SD; at age 6 mo 36 cm,  $\leq 3$  SD; at age 23 mo 38.5 cm,  $\leq 6$  SD.
- t-12 2008; m; LB; 36 wks; Bwt 1900 g; MIC; 46,XY; micrognathia, hypopl aortic arch; bilat undescended testicles; penile hyposp; R hand **ectrodactyly**; MR and PNGR; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$ rd pct; at age 1 mo 30 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-13 2008; m; S; 40 wks; Bwt 1900 g; MIC; R **renal agen**, L renal hypopl; prenat 27 wks; oligohydr, dolichocephaly, L kidney dyspl echostructure, no echoshadow of R kidney, apl of R kidney; at b OFC 29 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-14 2009; m; LB; 38 wks; Bwt 2200 g; MIC; **VSD**; **PDA** and pulm hypertension; PNGR; at b OFC 30 cm,  $\leq 3$  SD; at age 10 mo 41.5 cm,  $\leq 3$  SD.
- t-15 2009; f; LB; 36 wks; Bwt 2000 g; MIC; 46,XX; occip focal skin apl; soft **CP**; lymphedema lower limbs; **PNGR**; died at 10 wks; prenat IUGR; at 19 wks gest OFC 16.3 cm, 33rd pct; at b 31 cm, 15th pct; at age 7 wks 31 cm,  $\leq 3$  SD; fam mat m-m TW once, an instance of VSD once.
- u-1 2001; f; LB; 39 wks; Bwt 3100 g; MIC; *dupl L renal calyx, hydronephrosis; L hand **preax polyd**; at b OFC 31 cm,  $\leq 3$  SD; at age 24 mo 42.5 cm,  $\leq 3$  SD; mat active tuberculosis.*
- u-2 2009; m; S; 36 wks; Bwt 2320 g; MIC; *bilat **CL/P**, **OM**, bilat hand postax polyd; at b OFC 27 cm, below 3rd pct; mat gest edema.*

### MICROPTHALMOS (mOPH) (24 individuals)

All holoprosencephalies are excluded and are listed in that category as: hol-6; hol-22; hol-23; hol-25; *hol-15; hol-29.*

#### Listed in alternative CM categories:

- ri-8 see microcephaly category.
- ri-12 see microcephaly category.
- t-8 see microcephaly category.
- c-1 see NTD category.
- s-2 see microcephaly category.
- z-2 see conjoined twins category.

#### Isolated – Singletons (12 individuals)

All liveborn, none detected prenatally.

|         | Polissia | non-Polissia |
|---------|----------|--------------|
| Males   | 5        | 1            |
| Females | 3        | 3            |

#### Not Isolated – Syndromes – Singletons

- v-1 2005; m; LB; 38 wks; Bwt 2500 g; mOPH; **PATAU** (no karyotype); bilat CL/P; polycys kidney; OM; R hand-feet postax polyd; diaphr hernia; hyposp; died at 2 d; prenat oligohydr; at b OFC 32 cm,  $< 1.5$  SD.
- v-2 2007; f; LB; 33 wks; Bwt 1800 g; R mOPH, **Goldenhar** synd; R palpebral coloboma; hydroceph; CL/P; preauricular appendage; AV canal; L thumb hypopl; died at 7 d; prenat polyhydr; Bwt 1800 g; at b OFC 31 50th pct for 33 wk gestation; father has MR.
- v-3 2009; f; LB; 38 wks; Bwt 4390 g; L mOPH; **PATAU** (no karyotype); corp call agen; bilat renal dyspl; bilat hand polyd; died at 5 mo; prenat 21 wks, oligohydr, int hydroceph, OFC 22.4 cm; at b 48 cm,  $> 10$  SD.
- w-1 2001; m; LB; 32 wks; Bwt 1550g; mOPH; **PATAU** (no karyotype); agen corp call; L CL/P; OM; VSD; arthrogryposis mult; died at 3 d; at b OFC 28 cm, 12th pct.

#### Not Isolated – non-Syndromic – Singletons (8 individuals)

All liveborn, none detected prenatally.

|         | Polissia | non-Polissia |
|---------|----------|--------------|
| Males   | 2        | 1            |
| Females | 5        | 0            |

- x-1 2000; m; LB; 36 wks; Bwt 2400 g; bilat mOPH; **CL**; R upper **limb reduct**; lordosis; cryptorchidism; at b OFC 30 cm, <3rd pct.
- x-2 2000; f; LB; 36 wks; Bwt 2500 g; L mOPH; **VSD**; at b OFC 32 cm, 25th pct.
- x-3 2000; m; LB; 40 wks; Bwt 3700 g; bilat mOPH and ankyloblepharon; R 3-4 fing syndactyly, died at 5 d; at b OFC 37 cm, >2 SD.
- x-4 2001; f; LB; 41 wks; Bwt 2100 g; bilat mOPH; int hydroceph; **pentalogy Fallot**; at b OFC 31 cm, <2.5 SD.
- x-5 2006; f; LB; 38 wks; Bwt 2710 g; bilat mOPH, glaucoma, and cataracts; hydroceph; bilat **ear meatus atr**, **CP**, died at 1 wks; prenat 32 wks, polyhydr; at b OFC 36 cm, >2 SD.
- x-6 2008; f; LB; 37 wks; Bwt 2860 g; bilat mOPH, corneal opacity and **ECTC** and optic disc coloboma; L severe urethero-hydronephrosis; at b OFC 32.5 cm, 25th pct.
- x-7 2009; f; LB; 37 wks; Bwt 2780 g; bilat mOPH, corneal opacity; IUGR, general **dysm**; R hydronephrosis; died at 3 mo; prenat 31 wks, oligohydr; at b OFC 34 cm, 75th pct.
- y-1 2000; m; LB; 37 wks; Bwt 2700 g; L mOPH w microcornea and R anophthalmos; **VSD**; at b OFC 34 cm, 75th pct.

## ANTERIOR BODY WALL ANOMALIES

**Ectopia Cordis:** page 36.

**Thoraco-abdominal wall anomalies:** page 36.

**Body stalk - umbilical cord anomalies:** see l-7; arj-1; thab-1; *thab-2*.

**Omphalocele:** see below.

**Gastroschisis:** page 31.

**Abdomino-caudal anomalies (urinary bladder exstrophy - cloaca, recto-anal, sirenomelia):** pages 33, 36, 39.

## OMPHALOCELES (OM)

(includes associated urinary bladder exstrophy and Cantrell pentalogy) (38 individuals)

**Omphalocele (OM)\* in Polissia (POL) and non-Polissia (NPOL) - Prenatal Diagnosis (PD) and Terminations of Pregnancies (ToP)**

| Region     | Years     | NTD total | PD | ToP after PD | No PD |
|------------|-----------|-----------|----|--------------|-------|
| POL        | 2000-2004 | 6         | 3  | 1            | 3     |
|            | 2005-2009 | 9         | 6  | 1            | 3     |
| Total POL  |           | 15        | 9  | 2            | 6     |
| NPOL       | 2000-2004 | 9         | 7  | 3            | 2     |
|            | 2005-2009 | 18        | 16 | 10           | 2     |
| Total NPOL |           | 27        | 23 | 13           | 4     |
| Total      |           | 42        | 32 | 15           | 10    |

\*Excluded are 14 individuals with NTD.

When detected, birth status and sex:

|              |    |                                 |          |          |              |
|--------------|----|---------------------------------|----------|----------|--------------|
| < 15,        | 12 | Liveborn                        | (LB), 15 | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,       | 8  | Stillborn                       | (S), 5   | Males    | 10           |
| 21-24,       | 7  | Spontaneous abortion            | (SA), 3  | Females  | 1            |
| 25-34,       | 1  | Termination of pregnancy (ToP), | 15       | Unknown  | 2            |
| 35-40,       | 1  |                                 |          |          | 10           |
| GA- unknown, | 1  |                                 |          |          |              |
| At birth,    | 8  |                                 |          |          |              |

Listed in alternative CM categories (18 individuals):

- c-3 see AN category; u; ToP; 12 wks.
- f-2 see CRA category; f; ToP; 21 wks.
- f-4 see CRA category; f; SA; 27wks.
- f-5 see CRA category; u; ToP; 10 wks.
- f-6 see CRA category; f; ToP; 20 wks.
- f-7 see CRA category; m; S; 13 wks.
- f-8 see CRA category; u; ToP; 13 wks; fam TW.
- h-1 see SB category; f-f, CTW; SA; 23 wks; fam TW.
- h-3 see SB category; m; LB; 40 wks.
- l-5 see SB category; u; ToP; 13 wks.
- t-9 see Microcephaly category; m; LB; 37 wks.
- v-1 see Microphthalmia category; m; LB; 38 wks; PATAU.
- g-4 see CRA category; u; ToP; 12 wks.
- m-2 see SB category; u; ToP; 26 wks.
- m-5 see SB category; m; ToP; 21 wks; hypopl L heart.
- m-6 see SB category; m; LB; 30 wks.
- u-2 see Microcephaly category; m; S; 36 wks.
- w-1 see Microphthalmia category; m; LB; 32 wks; PATAU.

Isolated – Singletons (22 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |   |                                 |          |          |              |
|-----------|---|---------------------------------|----------|----------|--------------|
| < 15,     | 9 | Liveborn                        | (LB), 10 | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 5 | Stillborn                       | (S), 1   | Males    | 4            |
| 21-24,    | 2 | Spontaneous abortion            | (SA), 2  | Females  | 0            |
| 35-40,    | 1 | Termination of pregnancy (ToP), | 9        | Unknown  | 1            |
| At birth, | 5 |                                 |          |          | 7            |

Not Isolated – Syndromes – Singletons

- aa-1 2004; m; LB; 40 wks; Bwt 4000 g; **Wiedemann-Beckwith** synd; OM; prenat 22 wks, polyhydr; prenat 29 wks, hydrocele, intest sack through umb ring hernia - OM; mat CMV positive; fam mat OM once and f- f TW once.
- aa-2 2008; m; ToP; 20 wks; **PATAU** by chromosome analysis; OM; prenat 13 wks, int organs of abd cavity in herniated sack – OM; prenat 20 wks, int organs in abd cavity under membrane – OM, hyperechoic kidneys.
- bb-1 2003; f; ToP; 24 wks; Bwt 480 g; OM; bilat CL/P; postax hand polyd bilat; single umb artery; prenat 21 wks; **PATAU** synd pattern of malf.

Not Isolated – non-Syndromic (12 singletons and one twin (dd-1))

When detected, birth status and sex:

|        |   |                                 |         |          |              |
|--------|---|---------------------------------|---------|----------|--------------|
| < 15,  | 2 | Liveborn                        | (LB), 4 | Polissia | non-Polissia |
| 15-20, | 3 | Stillborn                       | (S), 4  | Males    | 4            |
| 21-24, | 3 | Spontaneous abortion            | (SA), 1 | Females  | 1            |
| 25-34, | 1 | Termination of pregnancy (ToP), | 4       | Unknown  | 1            |
|        |   |                                 |         |          | 3            |

GA unknown 1  
At birth, 3

- cc-1 2002; f; LB; 40 wks; Bwt 2300 g; OM; common **truncus arteriosus**.
- cc-2 2004; u; SA; 17 wks; OM; unilat **CL**; trefoil skull; CHD; antenatal death; prenat 15 wks.
- cc-3 2007; m; LB; 39 wks; Bwt 4200 g; small OM; **postax polyd** hands; **penile hyposp**; mult dysm; bilat undescended testicles; **accessory spleen**; died at home at 1 mo, no autopsy.
- cc-4 2007; m; S; 35 wks; OM; **diaphr hernia**; prenat 21 wks, diaphr hernia and abd wall def w liver-intest protrusion covered with membrane - OM.
- cc-5 2008; m; S; 39 wks; Bwt 2700 g; OM; common **A-V canal**; **reduct anom arms**; prenat 15 wks, ASD, defect ant abd wall w protruding mass covered by membrane - OM, no forearm bones seen bilat and clubhands.
- cc-6 2008; m; LB; 41 wks; Bwt 3900 g; OM; **cloaca exstrophy**; rectum atr; mat acoustic nerve anom.
- dd-1 2000; amb; S; 31 wks; Bwt 1500 g; TW; **ECTC**; OM; **amb genitalia**; **S-like spine def**; **pentalogy of Cantrell**; prenat 30 wks; co-TW disc m; fam pat m-m TW once.
- dd-2 2006; u; ToP; 13 wks; OM; cyst of post cranial fossa; **diaphr hernia**; prenat 13 wks.
- dd-3 2007; m; ToP; 21 wks; Bwt 310 g; OM; bilat **CL**; **hypopl L heart**; VSD; unilat oligodactyly hand; chromosomal anom; prenat 21 wks, polyhydr, nuchal thickness 7 mm; fam pat MR once.
- dd-4 2007; m; S; 28 wks; Bwt 837 g; OM; **A-V septal defect**; Dandy-Walker; prenat 23 wks, abd wall anom, protruding sack; mat hypertension and smoking.
- dd-5 2008; m; LB; gest unknown; Bwt 3850 g; OM; **sten pulm artery**; **mult dysm**.
- dd-6 2008; u; ToP; 12 wks; OM; cystic hygroma; fetal hydrops; **short long bones** and small nasal bones; ant abd wall defect w intest herniation, covered w thin membrane and connected to umb cord - OM, hydrothorax; prenat 12 wks.
- dd-7 2008; f; ToP; 20 wks; Bwt 270 g; OM; **dextrocardia**; R ventr double outlet; placental hyperpl; abd wall gap and protruding mass containing liver covered by a membrane; prenat 20 wks.

### GASTROSCHISIS (GSTR) (40 individuals)

When detected, birth status and weight:

|           |    |                                 |          |              |    |
|-----------|----|---------------------------------|----------|--------------|----|
| < 15,     | 2  | Liveborn                        | (LB), 17 | <1000 g,     | 12 |
| 15-20,    | 15 | Stillborn                       | (S), 2   | 1500-1999 g, | 2  |
| 21-24,    | 8  | Spontaneous abortion            | (SA), 2  | 2000-2499 g, | 9  |
| 25-34,    | 6  | Termination of pregnancy (ToP), | 19       | 2500-2999 g, | 2  |
| At birth, | 9  |                                 |          | 3000-3499 g, | 6  |
|           |    |                                 |          | Unknown,     | 9  |

### Isolated – Singletons (37 individuals)

When detected, birth status and sex.

|           |    |                                 |          |          |              |
|-----------|----|---------------------------------|----------|----------|--------------|
| < 15,     | 1  | Liveborn                        | (LB), 14 | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 15 | Stillborn                       | (S), 2   | Males    | 5 10         |
| 21-24,    | 8  | Spontaneous abortion            | (SA), 2  | Females  | 10 7         |
| 35-40,    | 6  | Termination of pregnancy (ToP), | 19       | Unknown  | 0 5          |
| At birth, | 7  |                                 |          |          |              |

- ee-1 2002; m; LB; 38 wks; Bwt 3000 g; GSTR, intest eventr.
- ee-2 2003; m; LB; 38 wks; Bwt 3300 g; GSTR, intest eventr.
- ee-3 2005; f; LB; 40 wks; **Bwt 2500 g**; GSTR.
- ee-4 2005; f; LB; 33 wks; Bwt 1730 g; GSTR; small intest atr; prenat 33 wks, GSTR.

- ee-5 2005; m; LB; 38 wks; **Bwt 2400 g**; GSTR, gastro-intest eventr; prenat 32 wks, GSTR.
- ee-6 2006; f; ToP; 21 wks; Bwt 460 g; GSTR, intest eventr; prenat 21 wks GSTR.
- ee-7 2006; m; S; 40 wks; **Bwt 2400 g**; GSTR, intest eventr.
- ee-8 2006; f; LB; 39 wks; **Bwt 2200 g**; GSTR, intest eventr; prenat 21 wks, GSTR.
- ee-9 2006; f; LB; 36 wks; Bwt 2300 g; GSTR, intest eventr; prenat 19 wks, GSTR.
- ee-10 2006; f; ToP; 19 wks; Bwt 280 g; GSTR, intest eventr; prenat 16 wks, GSTR.
- ee-11 2007; f; SA; 22 wks; Bwt 400 g; GSTR, intest eventr; prenat 19 wks, GSTR.
- ee-12 2007; f; ToP; 17 wks; Bwt 220 g; GSTR, intest eventr; prenat 12 wks, GSTR.
- ee-13 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 3200 g; GSTR, intest eventr; small intest atr.
- ee-14 2009; m; ToP; 19 wks; Bwt 320 g; GSTR, intest eventr; intest obstruction; prenat 19 wks.
- ee-15 2009; f; ToP; 20 wks; Bwt 220 g; GSTR, intest eventr; prenat 19 wks.
- ee-16 2000; f; LB; 35 wks; Bwt 2300 g; GSTR.
- ee-17 2000; u; ToP; 26 wks; GSTR, intest eventr; prenat 25 wks.
- ee-18 2001; u; ToP; 27 wks; Bwt 900 g; GSTR, intest eventr; prenat 27 wks GSTR, oligohydr.
- ee-19 2001; u; SA; 24 wks; GSTR, intest eventr; prenat 24 wks GSTR, placental hyperpl.
- ee-20 2003; m; ToP; 26 wks; Bwt 800 g; GSTR; prenat 26 wks GSTR.
- ee-21 2003; f; ToP; 22 wks; GSTR, intest eventr; prenat 22 wks, GSTR, polyhydr.
- ee-22 2003; m; ToP; 18 wks; Bwt 370 g; prenat 18 wks, GSTR.
- ee-23 2004; f; ToP; 27 wks; GSTR; prenat 27 wks, GSTR.
- ee-24 2004; u; ToP; 18 wks; GSTR, intest eventr, prenat 16 wks GSTR.
- ee-25 2004; u; ToP; 15 wks; GSTR; prenat 15 wks, GSTR.
- ee-26 2005; f; ToP; 21 wks; Bwt 300 g; GSTR, intest eventr; low intest obstruction; prenat 20 wks, GSTR, oligohydr, placental hyperpl.
- ee-27 2005; m; ToP; 21 wks; GSTR, intest eventr; low intest obstruction; prenat 21 wks, GSTR, oligohydr.
- ee-28 2005; f; ToP; 24 wks; Bwt 680 g; GSTR, intest eventr; prenat 23 wks, GSTR.
- ee-29 2005; m; ToP; 16 wks; GSTR, intest eventr; prenat 15 wks, GSTR.
- ee-30 2005; m; LB; 34 wks; Bwt 2250 g; GSTR, intest eventr; **very short umb cord**.
- ee-31 2006; m; ToP; 20 wks; GSTR, intest eventr; prenat 20 wks, GSTR, oligohydr.
- ee-32 2006; f; LB; 35 wks; Bwt 2200 g; GSTR, intest eventr; prenat 22 wks; mat bronchial asthma.
- ee-33 2008; m; ToP; 21 wks; Bwt 280 g; GSTR, intest eventr; prenat 20 wks, GSTR, oligohydr; mat chronic rheumatism, mitral valve insufficiency, smoking, alcohol use.
- ee-34 2008; m; S; 32 wks; Bwt 1780 g; GSTR, intest eventr; prenat 16 wks, GSTR.
- ee-35 2009; m; LB; 38 wks; Bwt 3160 g; GSTR, intest eventr; R undescended testicle; prenat 19 wks, GSTR, polyhydr; died at 6 wks.
- ee-36 2009; m; LB; 35 wks; Bwt 2360 g; GSTR, intest eventr; renal artery stenosis; prenat 19 wks, GSTR; died at 3 wks; mat SA TW at 10-11 wks in 2007.
- ee-37 2009; f; LB; 39 wks; Bwt 3090 g; GSTR; cong sepsis; prenat 21 wks, GSTR; died at 4 wks; mat fam one set of m-m TW.

Isolated – not Singleton Individual

- ee-38 2003; f; LB; 34 wks; Bwt 2000 g; TW, GSTR, disc m-f.

Not Isolated – non-Syndromic – Singleton

- ff-1 2004; f; LB; 37 wks; Bwt 2700 g; GSTR, intest eventr; **duodenal atr**; intest malrotation; **common mesentery** of the small and large intest; prenat 13 wks, GSTR; died at 18 d because of complications in the postoperative period.

ff-2 2000; m; LB; 38 wks; Bwt 3200 g; GSTR; **kidney hypopl**; **hyposp**.

### URINARY BLADDER EXSTROPHIES (BLEXTR) (12 individuals)

Note 1: excludes omphaloceles and exstrophy of the cloaca.

Note 2: no instances of isolated episapdias were observed.

Listed in alternative CM categories:

h-3 spina bifida, omphalocele, anal atresia – see NTD category.  
arj-2 *see Anal atresia associated with caudal dysplasia.*

### Isolated – Sequencies (all 12 singleton individuals)

When detected, birth status and sex.

|           |    |          |          |         |          |              |
|-----------|----|----------|----------|---------|----------|--------------|
| 15-20,    | 1  | Liveborn | (LB), 12 |         | Polissia | non-Polissia |
| 25-34,    | 1  |          |          | Males   | 3        | 4            |
| At birth, | 10 |          |          | Females | 5        | 0            |

gg-1 2000; f; LB; 39 wks; Bwt 2940 g; BLEXTR; **epispadias**; fam sib (1990) AN and another sib (2008) SB cervical.  
gg-2 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; BLEXTR.  
gg-3 2003; m; LB; 39 wks; Bwt 4300 g; BLEXTR; **epispadias**.  
gg-4 2004; f; LB; 39 wks; Bwt 3650 g; BLEXTR; prenat 27 wks BLEXTR and polyhydr.  
gg-5 2006; f; LB; 37 wks; Bwt 3100 g; BLEXTR.  
gg-6 2007; f; LB; 41 wks; Bwt 3570 g; BLEXTR.  
gg-7 2009; m; LB; 39 wks; Bwt 3280 g; BLEXTR; **epispadias**.  
gg-8 2009; f; LB; 40 wks; Bwt 3000 g; BLEXTR.  
gg-9 2001; m; LB; 40 wks; Bwt 4000 g; BLEXTR; **epispadias**.  
gg-10 2003; m; LB; 38 wks; Bwt 3350 g; BLEXTR.  
gg-11 2005; m; LB; 39 wks; Bwt 3350 g; BLEXTR; **bilat undescended testicles**; prenat 19 wks, BLEXTR.  
gg-12 2009; m; LB; 40 wks; Bwt 3440 g; BLEXTR; **epispadias**; prenat 28 wks mass in genital region; mat fam m-m TW twice.

(FOR ADDITIONAL BODY WALL ANOMALIES, SEE PAGE 36)

### CONJOINED TWINS (CTW) – see page 43.

### TERATOMAS (TER) (10 individuals)

When detected, birth status and sex:

|             |   |                                 |         |         |          |              |
|-------------|---|---------------------------------|---------|---------|----------|--------------|
| 15-20,      | 3 | Liveborn                        | (LB), 6 |         | Polissia | non-Polissia |
| GA unknown, | 5 | Stillborn                       | (S), 1  | Males   | 1        | 0            |
| At birth,   | 2 | Termination of pregnancy (ToP), | 3       | Females | 2        | 4            |
|             |   |                                 |         | Unknown | 3        | 0            |

### Isolated – Singletons (10 individuals)

ter-1 2001; u; ToP; 25 wks; TER, sacro-coccygeal.  
ter-2 2003; u; ToP; 19 wks; TER, sacro-coccygeal.  
ter-3 2003; f; LB; 40 wks; Bwt 3100 g; TER, sacro-coccygeal.

ter-4 2003; u; ToP; 21 wks; Bwt 550 g; TER, sacro-coccygeal.  
 ter-5 2004; m; LB; 37 wks; Bwt 3500 g; TER, sacro-coccygeal.  
 ter-6 2007; f; LB; 31 wks; Bwt 1900 g; TER, sacro-coccygeal; prenat 18 wks, non-homogenous echogenic cystic incl in coccygeal area; at 26 wks: polyhydr and same mass, sacro-coccygeal TER; mat diabetes mellitus, non-toxic goiter.  
 ter-7 2001; f; LB; 39 wks; Bwt 3090 g; TER, sacro-coccygeal.  
 ter-8 2005; f; LB; 31 wks; Bwt 2700 g; TER, sacro-coccygeal.  
 ter-9 2008; f; S; 25 wks; Bwt 1070 g; TER, L face-neck; prenat 20 wks, large tumor-like w cystic component, TER.  
 ter-10 2009; f; LB; 39 wks; Bwt 3290 g; TER, sacro-coccygeal; prenat 20 wks, mass w cystic incl in coccygeal area, TER.

---

## SENTINEL ANOMALIES

### DOWN SYNDROME (195 individuals).

Note: no instances of holoprosencephaly were observed.

#### Listed in alternative CM categories:

tw-29 See Twin pairs category.

s-5 MIC; anus and rectum atr; - see MIC category.

Tw-47 See Twin pairs category.

When detected, birth status and sex:

|           |     |                                 |           |         |          |              |
|-----------|-----|---------------------------------|-----------|---------|----------|--------------|
| < 15,     | 4   | Liveborn                        | (LB), 181 |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 7   | Termination of pregnancy (ToP), | 14        | Males   | 53       | 53           |
| 21-24,    | 2   |                                 |           | Females | 47       | 40           |
| 25-34,    | 1   |                                 |           | Unknown | 0        | 2            |
| At birth, | 181 |                                 |           |         |          |              |

### CLEFT LIP WITH OR WITHOUT CLEFT PALATE (CL/P) (134 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |    |                                 |           |         |          |              |
|-----------|----|---------------------------------|-----------|---------|----------|--------------|
| 15-20,    | 19 | Liveborn                        | (LB), 119 |         | Polissia | non-Polissia |
| 21-24,    | 9  | Stillborn                       | (S), 1    | Males   | 41       | 46           |
| 25-34,    | 13 | Spontaneous abortion            | (SA), 2   | Females | 25       | 22           |
| At birth, | 93 | Termination of pregnancy (ToP), | 12        |         |          |              |

#### Listed in alternative CM categories (23 individuals):

c-2 see AN cagerory  
 f-3 see CRA category  
 l-2 see SB category  
 l-3 see SB category  
 t-4 see MIC category  
 t-1 see MIC category  
 v-1 see MOPH category  
 v-2 see MOPH category  
 x-1 see MOPH category  
 cc-2 see OM category  
 hol-21 see HOLOP category  
 mntq-1 see PATAU category  
 s-11 see MIC category  
 u-2 see MIC category



w-1 see MOPH category  
bb-1 see OM category  
dd-3 see OM category  
hol-27 see HOLOP category  
hol-30 see HOLOP category  
hol-33 see HOLOP category  
hol-34 see HOLOP category  
mntq-2 see PATAU category  
mntq-3 see PATAU category

# Isolated – Singletons (113 individuals)

## Not Isolated – non-Syndromic – Singletons (21 individuals)

When detected, birth status and weight:

|           |   |                                 |          |              |   |
|-----------|---|---------------------------------|----------|--------------|---|
| 15-20,    | 7 | Liveborn                        | (LB), 13 | <1000 g,     | 6 |
| 21-24,    | 1 | Stillborn                       | (S), 1   | 1500-1999 g, | 2 |
| 25-34,    | 4 | Termination of pregnancy (ToP), | 7        | 2000-2499 g, | 3 |
| At birth, | 9 |                                 |          | 2500-2999 g, | 4 |
|           |   |                                 |          | 3000-3499 g, | 3 |
|           |   |                                 |          | 3500-4000 g, | 2 |
|           |   |                                 |          | Unknown,     | 1 |

- clp-1 2002; f; LB; 39 wks; Bwt 2800 g; **esoph atr**; CL/P.
- clp-2 2004; f; LB; 35 wks; Bwt 1600 g; CL/P; **transposition of great vessels**; ASD; at b OFC 29 cm, <3 pct.
- clp-3 2005; m; LB; 38 wks; Bwt 3400 g; R CL; **VSD**; bilat undescended testicle; **micropenis**; 46XY.
- clp-4 2005; f; LB; 40 wks; Bwt 2400 g; bilat CL/P; **VSD**; PFO.
- clp-5 2006; f; LB; 34 wks; Bwt 1800 g; hydroceph; L CL/P; ASD-OS; **VSD**; L hand **preax polyd**; at b HC 29 cm, 3 pct; died at 2 wks; prenat 31 wks, hydroceph, **agen vermis** cerebella; unilat CL; IUGR; polyhyd; fam sib see instance clp-12 below, and another sib with hydroceph in 2010; fam mat one case of CL, and one case of AN.
- clp-6 2006; m; LB; 39 wks; Bwt 2730 g; R CL/P; **VSD**; L **renal hypopl**; umb and R inguinal hernias; prenat 20 wks, unilat cleft lip; fam mat CL.
- clp-7 2006; m; LB; 35 wks; Bwt 2100 g; CL/P; **T-E**; CHD unspecified; died at 2 d.
- clp-8 2007; f; LB; 37 wks; Bwt 3020 g; R CL/P; **VSD** perimembranous; PDA; mult dysm signs; prenat 33 wks, unilat CL.
- clp-9 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 2870 g; L CL/P; R **renal agen**; prenat 33 wks, R renal agen; fam sib cong cataract (2005); fam mat f-f TW once.
- clp-10 2009; f; ToP; 20 wks; Bwt 340 g; CL/P; cerebel **vermis defect**; prenat 20 wks, cerebel vermis defect; bilat CL/P; fam pat TER (see instance *ter-9*).
- clp-11 2009; f; ToP; 21 wks; Bwt 440 g; hydroceph; median CL/P; **VSD**; single umb artery; prenat 21 wks, hydroceph of 1<sup>st</sup> stage, median CL, hard CP, hyperechoic kidneys, single umb artery; fam sib see instance clp-6 above, and another sib with hydroceph in 2010; fam mat one case of CL, and one case of AN.
- clr-1 2000; m; S; 36 wks; Bwt 2400 g; **hydroceph**; CL.
- clr-2 2000; f; LB; 40 wks; Bwt 3050 g; L CL; ASD-OS; prenat polyhyd.
- clr-3 2002; m; ToP; 19 wks; **hydroceph** w macrocrania; CLP; prenat 18 wks, hydroceph, macrocrania, CL.
- clr-4 2003; f; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; **atr anus** w vag fist; bilat CL/P; R **ectopic kidney**.
- clr-5 2005; m; LB; 36 wks; Bwt 2900 g; cong **cataract**; **median CL**; hydroceph; **ependymoma**; prenat 32 wks, hydroceph; mass in corp call region.
- clr-6 2006; f; ToP; 21 wks; Bwt 450 g; **hypopl left heart**; CL/P; prenat 20 wks.

- clr-7 2006; f; ToP; 21 wks; Bwt 410 g; **hypopl left heart**; A-V canal, incomplete; CL; agen vermis cerebelli; prenat 21 wks.
- clr-8 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; R CL/P; R **acoustic meatus atr**; prenat 18 wks, CL.
- clr-9 2008; f; ToP; 21 wks; Bwt 270 g; CL; bilat **reduct forearms-thumbs**; **VSD**; ASD and A-V canal suspected; agen corp call; choroid plexus cyst; prenat 20 wks; fam mat m-m TW once.
- clr-10 2009; m; ToP; 20 wks; Bwt 370 g; bilat CL/P; unilat **syndactyly** 3-4 fingers; prenat 19 wks.

## SUPPLEMENTAL SURVEY OF ANTERIOR-CAUDAL BODY WALL ANOMALIES

### “Upper” celosomias (thoraco-abdomino-schisis w/o ectopia cordis)

#### Caviat:

The following categories are included to expand the scope of observations. However, population-based ascertainment may be incomplete.

**Ectopia Cordis (ECTC)** (includes associated thoraco-abdomino-schisis; excludes omphaloceles which, if present, are included in the omphalocele category)

Listed in alternative CM categories:

- q-3 ECTC, *frontal encephalocele* - see NTD category.
- dd-1 ECTC, *Cantrell pentalogy, deformed spine and amb genitals* - see omphalocele category.

All instances are in singletons.

- ect-1 2003; u; ToP; 21 wks; abd ECTC and THAB; **agen of diaph**; bilat **kidney apl**; prenat 19 wks, oligohydr; placental edema; liver in pelvis, multicys masses in abd and chest, kidneys and urinary bladder not seen, ascites.
- ect-2 2008; u; ToP; 16 wks; ECTC and THAB; prenat 15 wks, **hypopl nasal bones**, defect of thorax and ant abd wall, ECTC.
- ect-3 2003; u; ToP; 13 wks; ECTC and THAB; *hydroceph*; *hepatic-intest eventr*; **def spine**; **reduct L arm**; *R hand syndactyly*; prenat 13 wks, *brachicephaly*, *dilated lat ventr*, *hydroceph*, *anom entire spine*, *liver and intest eventr*.
- ect-4 2005; m; ToP; 21 wks; ECTC and THAB, abs ant body wall and cavities, **retroflexed spine**; fetal viscera **adjoin placenta**; prenat oligohydr.
- ect-5 2006; u; ToP; 19 wks; ECTC and THAB, **bifid sternum** and hepatic-intest eventr.

**Thoraco-Abdominal Wall Anomalies (THAB)** (includes body stalk anomalies; excludes ectopia cordis and omphaloceles)

Listed in alternative CM categories

- g-2 THAB and *anencephaly-rachischisis*, severe “S”- like spine deformity - see NTD category.

All individuals are singletons

- thab-1 2003; u; ToP; 16 wks; THAB; underdeveloped ribs, **body stalk not seen**; **fetal spine adjacent to uterine wall**; reduct one lower limbs; prenat 16 wks.
- thab-2 2007; u; ToP; 12 wks; **body stalk anom**; thoracic, cardiac and abd organs not seen, severe hypopl spine; fam mat goiter; prenat 12 wks.
- thab-3 2007; f; ToP; 19 wks; THAB; hepatic-intest eventr without membranous envelope; prenat 17 wks, anom lower chest and abd wall, **amniotic band** not connected to fetal body; mat CL/P, smoker; father mentally subnormal.

### “Low” celosomias

#### **Exstrophy of the Cloaca**

One instance, cc-6, see omphalocele category.

**Caudal Dysplasias (includes sacral disgenesis, sirenomelia and recto-anal anomalies)**  
(39 individuals).

Note: all individuals are singletons except one instance of sirenomelia (*sir-2*).

When detected, birth status and weight:

|                       |    |           |          |              |    |
|-----------------------|----|-----------|----------|--------------|----|
| 15-20,                | 2  | Liveborn  | (LB), 34 | <1000 g,     | 1  |
| 35-40,                | 2  | Stillborn | (S), 5   | 1000-1499 g, | 1  |
| At birth,             | 33 |           |          | 1500-1999 g, | 5  |
| <1 <sup>st</sup> yr., | 2  |           |          | 2000-2499 g, | 5  |
|                       |    |           |          | 2500-2999 g, | 12 |
|                       |    |           |          | 3000-3499 g, | 8  |
|                       |    |           |          | 3500-3999 g, | 7  |

Listed in alternative CM categories:

- h-3 spina bifida, omphalocele, urinary bladder exstrophy (BLEXTR), bifid scrotum, anal atresia, OEIS complex – see SB category
- cc-6 omphalocele, urinary bladder and cloaca exstrophy, rectum atresia – see OM category
- m-4 spina bifida, diaphragmatic hernia, anal atresia – see SB category
- s-5 Down syndrome, microcephaly, ano-rectal atresia – see MIC category
- clr-4 anal atresia, cleft lip/palate and ectopic kidney - see CL/P category
- hol-29 holoprosencephaly, microphthalmia, anal atresia – see HOLOP category

**Recto-Anal Anomalies (37 individuals)**

Isolated recto-anal atresia, includes fistulas and dystopic anus (20 individuals):

Note: 5 (25%) among the 20 instances were born at  $\geq 38$  wks of gestation and had birth weights  $\leq 3000$  g.

Note: the M-F proportion 6-8 and 5-1 among those with and without fistulas respectively.

- ari-1 2001; f; LB; 40 wks; Bwt 2800 g; **atr anus w recto-vag fist.**
- ari-2 2002; m; S; 28 wks; Bwt 1000 g; **atr anus**; prenat fever in the 1<sup>st</sup> trimester; polyhydr; fam mat CHD.
- ari-3 2002; f; LB; 40 wks; Bwt 2900 g; **atr anus w recto-vag fist** (see relative, individual ari-11 below).
- ari-4 2004; f; LB; 38 wks; Bwt 3570 g; **recto-vag fist.**
- ari-5 2004; m; LB; 35 wks; Bwt 2300 g; **atr anus and rectum w perineal fist.**
- ari-6 2007; m; LB; 39 wks; Bwt 3100 g; **atr anus w perineal fist**; mother is TW, member of f-f pair.
- ari-7 2009; m; LB; 42 wks; Bwt 3550 g; **atr anus and rectum**; 46XY.
- ari-8 2000; m; LB; 40 wks; Bwt 2490 g; **atr rectum, high**; **atr anus**; died at 10 d; prenat polyhydr.
- ari-9 2001; f; LB; 40 wks; Bwt 2300 g; **atr anus and rectum w perineal fist.**
- ari-10 2001; f; LB; 36 wks; Bwt 2950 g; **atr anus**; prenat 32 wks, low intest obstruction; polyhydr.
- ari-11 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; **atr anus w perineal fist.**
- ari-12 2002; m; LB; 39 wks; Bwt 3820 g; **atr anus.**
- ari-13 2003; m; LB; 39 wks; Bwt 3415 g; **atr anus and rectum.**
- ari-14 2003; m; LB; 40 wks; Bwt 3600 g; **atr anus w perineal fist.**
- ari-15 2005; f; LB; 39 wks; Bwt 3480 g; **atr anus w recto-vag fist**; died at 4 mo.
- ari-16 2006; m; LB; 42 wks; Bwt 3720 g; **atr anus w perineal fist.**

- ari-17 2007; f; LB; 40 wks; Bwt 3180 g; **atr rectum** (high, supralelevatoric) **and anus w recto-vag fist.**
- ari-18 2008; m; LB; 39 wks; Bwt 2800 g; **atr anus and rectum w perineal fist.**
- ari-19 2008; f; LB; 40 wks; Bwt 3050 g; **atr anus w perineal fist.**
- ari-20 2009; f; LB; 37 wks; Bwt 3360 g; **atr anus w recto-vag fist.**

Recto-anal atresia associated with other malformations (15 individuals):

- ari-21 2000; m; LB; 39 wks; Bwt 2700 g; posteriorly **shifted anus**; **horseshoe kidney**, R hydronephrosis.
- ari-22 2001; f; LB; 37 wks; Bwt 2000 g; **atr anus w recto-vag fist**; L **pulm hypopl**; Valsalva sinus aneurysm; dysm face; 46XX; autopsy L **bronchus atr**; at b OFC 31 cm,  $\leq 2.5$  SD; at age 2 wks 32.5 cm,  $\leq 2.5$  SD; died at 2 mo.
- ari-23 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; **atr anus w perineal fist**; R **kidney dupl**; L hydronephrosis of 2<sup>nd</sup> stage.
- ari-24 2002; f; LB; 33 wks; Bwt 1800 g; **atr anus**; **esoph atr**; died at 3 mo.
- ari-25 2007; m; LB; 41 wks; Bwt 2700 g; **atr anus and rectum**; soft CP; L **multicys kidney**; mult dysm signs; died at 2 mo; no autopsy; prenat 35 wks, L multicys kidney, R hydronephrosis; father's brother is parent of ari-7, see above.
- ari-26 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 2340 g; **atr anus and rectum**; **duodenal atr**; single umb artery; **Meckel's diverticulum**; ASD; prenat 35 wks, duodenal atr, single umb artery, polyhydr.
- ari-27 2000; m; LB; 38 wks; Bwt 2950 g; **esoph atr w T-E**; **atr anus**; **CHD**, unspecified; **micropenis**; died at 1 d.
- ari-28 2000; m; LB; 36 wks; Bwt 2500 g; **atr anus**; **duodenal atr**; **small intest atr**; preauricular tags; died at 2 d; prenat polyhydr.
- ari-29 2000; m; LB; 37 wks; Bwt 2850 g; **atr anus and rectum**; R cranial def; **scoliosis**; R undescended testicle; short neck; died at 1 d post-surgery.
- ari-30 2001; f; LB; 39 wks; Bwt 2350 g; **anus atr w recto-perineal fist**; **diaphr hernia**; **Meckel's diverticulum**.
- ari-31 2003; f; LB; 39 wks; Bwt 2700 g; **atr rectum**, anterior displacement of **imperforated anus**, no gluteal folds, f ext genitals, **vag atr**, sigmoid-urethral fist; L pelvic kidney; hypopl of pelvic floor musculature and anal sphincter. No evidence of exstrophy.
- ari-32 2004; m; LB; 40 wks; Bwt 2550 g; **atr anus**; **empty scrotum**; died at 4 d; no autopsy report.
- ari-33 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 3050 g; **atr anus w recto-vag fist**; **esoph atr**; died post-surg at 7 d; no autopsy report.
- ari-34 2008; m; LB; 34 wks; Bwt 3200 g; **esoph atr w T-E**; **anal sten**; **annular pancreas**; died at 6 wks.
- ari-35 2009; f; LB; 38 wks; Bwt 2530 g; **ectopic-stenotic anus**; **VSD**, perimembranous; **ASD-OS**; R torticollis.

**Anal Atresia Associated with Body Stalk Anomalies**

- arj-1 2000; amb; S; 40 wks; Bwt 1900 g; **anus and rectum atr** and **anom body stalk**; **caudal regression sequence**; **esoph atr**; pulm hypopl; VSD; bilat **renal and urinary bladder agen**; Potter sequence; **adrenal apl**; L **hip and tibia hypopl**; L **foot apl**; R **foot preax polyd**; R leg def; **asplenia**; thick nasal tip; prenat oligohydr; mat flu in the 1<sup>st</sup> trimester.

**Anal Atresia Associated with Caudal Dysplasia**

- arj-2 2000; f; LB; 38 wks; Bwt 2200 g; **anal sten**; **BLEXTR**; L **agen kidney**, **pelvic bones and leg**; **epispadias**, normal mental development, at 11 yrs of age is bilingual, attends standard school, is among the best students.

## **Sirenomelia (SIR) and Anal Atresia**

- sir-1* 2002; *amb*; S; 31 wks; Bwt 1700 g; SIR, fused legs entire length; **renal hypopl**; *pulm hypopl*; **atr anus**; ureters open into intestine; *abs external genitalia*; *abs urinary bladder*; rudimentary abdominal gonads; cardiac dilatation; **nephroblastoma** of R kidney; prenat 15 wks, oligohydr; 22 weeks, renal hypopl, severe oligohydr; 26 wks, R renal nephroblastoma, Wilms' tumor, hypopl thorax.
- sir-2* 2008; *amb*; S; 36 wks; Bwt 591 g; **TW diamniotic, dichorionic**, disc u-m set; SIR, webbed legs, **anal atr**, bilat **renal agen**; *abs external genitalia*; **abs L arm**; co-TW, m, S, Bwt 2530 g, no malf noted; prenat at 15 wks, one fetus no CM, co-TW w oligohydr, legs not visualized.

## **ADDITIONAL OBSERVATIONS**

### **Caviat:**

Although the number of observations shown approaches complete population ascertainment, the variability of expression of these disorders render complete population ascertainment uncertain.

### **FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDER (FASD)**

Clinical highlights of 58 individuals are summarized in the Table S-2b above.

One individual (k-1) is included in the NTD category.

Twenty individuals (r-1-5, 8, 11, 12, 15; s-1-4, 6-10, 12, 13) are included in the Microcephaly category.

Note: Not all individuals reported below are represented in the text or tables of the report. Their ascertainment is mostly by prenatal diagnostic services.

### **HOLOPROSENCEPHALY (HOLOP) (34 individuals)**

Note: included are individuals with a single cerebral ventricle and lack of cerebral hemispheres; lobar HOLOP implies partial development of the anterior cerebral hemisphere and incomplete separation of frontal lobes and ventricles; semi-lobar implies partial development of posterior cerebral hemispheres and ventricles. Excluded are instances of arrhinia.

Note: includes holoprosencephaly associated with microphthalmia, microcephaly, and PATAU or trisomy 13 syndrome.

When detected, birth status and sex:

|                       |    |                                 |          |         |          |              |
|-----------------------|----|---------------------------------|----------|---------|----------|--------------|
| < 15,                 | 3  | Liveborn                        | (LB), 17 |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,                | 11 | Stillborn                       | (S), 4   | Males   | 7        | 12           |
| 21-24,                | 2  | Termination of pregnancy (ToP), | 13       | Females | 4        | 7            |
| 25-34,                | 4  |                                 |          | Unknown | 0        | 4            |
| <1 <sup>st</sup> yr., | 14 |                                 |          |         |          |              |

Listed in alternative CM categories:

tw-1 see twins category.

neo-1 see neoplasia (NEO) category.

z-2 see conjoined twins category.

### **Isolated – Singletons (20 individuals)**

When detected, birth status and sex:

|        |   |                                 |          |         |          |              |
|--------|---|---------------------------------|----------|---------|----------|--------------|
| < 15,  | 1 | Liveborn                        | (LB), 13 |         | Polissia | non-Polissia |
| 15-20, | 5 | Termination of pregnancy (ToP), | 7        | Males   | 4        | 7            |
| 21-24, | 1 |                                 |          | Females | 2        | 5            |
| 25-34, | 2 |                                 |          | Unknown | 0        | 2            |

<1<sup>st</sup> yr., 11

- hol-1 2007; m; LB, 40 wks; Bwt 3260 g; HOLOP, semilobar; at b OFC 35 cm, 50th pct; at age 3 wks 34.5 cm,  $\leq 1.75$  SD; at age 1 yr 43 cm,  $< 2.5$  SD; at 4 mo, lat cerebr ventr noted to be merged ant and cav-sept-pel not seen.
- hol-2 2008; m; LB, 25 wks; Bwt 990 g; HOLOP, semilobar; died at 3 d.
- hol-3 2008; f; ToP, 21 wks; Bwt 250 g; HOLOP, lobar, incompletely defined; prenat 19 wks, polyhydr, brachycephaly, broad cisterna magna, banana-shaped cerebel, transcerebel diameter 19 mm, cav-sept-pel 4 mm wide, lat ventr widely separated, 6 mm wide; mat syphilis before pregnancy.
- hol-4 2009; m; LB, 40 wks; Bwt 3660 g; HOLOP, lobar; prenat 39 wks, cav-sept-pel not seen, 5 mm wide ant horns, post horns 11 mm wide, probable ventriculomegaly, 8 mm cisterna magna, 37 mm transverse cerebel diameter, fused ant ventr, absent cav-sept-pel.
- hol-5 2009; f; ToP, 20 wks; Bwt 360 g; HOLOP, lobar; prenat 20 wks, single frontal lobes, cav-sept-pel not seen; father had CL.
- hol-6 2009; m; LB, 35 wks; Bwt 1700 g; HOLOP, semilobar; **mOPH**; **MIC**, at b OFC 28 cm,  $< 3\%$ ; at age 36 d OFC 30 cm,  $< 3$  SD; **central CL/P**; **R corneal opacity**; bilat preauricular tags; no polyd; no renal abn; died at 2 mo.
- hol-7 2003; f; LB, 40 wks; Bwt 2700 g; HOLOP, semilobar; **central-CL**; midface hypopl; **nasal sept not seen**; big ears; frontal ethmoidal sinuses underdeveloped; acoustic meatuses underdeveloped.
- hol-8 2003; m; LB, 30 wks; Bwt 1450 g; HOLOP, lobar; single brain ventr; at age 1 mo, cav-sept-pel not seen, merge ant horns of lat ventr, smooth cerebr gyri and sulci.
- hol-9 2004; m; ToP, 18 wks; HOLOP, semilobar; nasal bone hypopl; cav-sept-pel and ant cerebr horns not seen, cerebr falx not seen; separate post cerebr hemisp; single crescent-shaped frontal ventr; mat 46,XX; prenat 18 wks.
- hol-10 2004; u; ToP, 20 wks; HOLOP, semilobar; lat shifted post horns of lat cerebr ventr; cerebr falx partially seen separating cerebr hemisp in post regions and not in frontal lobes region, cav-sept-pel and ant ventr not seen, single crescent-shaped frontal lobes ventr, upper lip intact; prenat 20 wks.
- hol-11 2004; m; LB, 40 wks; Bwt 3200 g; HOLOP, semilobar; single brain ventr.
- hol-12 2006; f; LB, 40 wks; Bwt 3900 g; HOLOP, lobar; 46,XX; one cong tooth; at age 3 d, merged lat ventr at their ant horns and bodies, and R and L post ventr seen, post interhemisp fissure seen and partially seen in frontal lobes area, cav-sept-pel and corp call not seen, separate thalami seen; at age 2 mo, examination confirms previously noted anom, psycho-motor development delay.
- hol-13 2007; f; LB, 41 wks; Bwt 2780 g; HOLOP, lobar; at age 10 d, lat cerebr ventr merged at level of ant horns, cav-sept-pel not seen.
- hol-14 2007; m; LB, 39 wks; Bwt 3500 g; HOLOP, lobar; agen corp call; prenat 29 wks, cav-sept-pel not seen, corp call not seen, internal hydrocephalus; mat duodenal ulcer.
- hol-15 2008; m; ToP, 20 wks; Bwt 190 g; HOLOP, semilobar; bilat **mOPH**; prenat 19 wks, cav-sept-pel and frontal horns of lat ventr not seen, thalami and nasal bones seen, orbital diameter 3 mm (normal 5-9 mm), intraorbital diameter - 5 mm (normal 6-15 mm), extraorbital diameter - 15 mm (normal 19-34 mm), measurements consistent w mOPH.
- hol-16 2008; f; ToP, 21 wks; HOLOP, alobar, 46,XX; prenat 14 wks, anom cerebr hemisp and post cranial fossa structures; int hydroceph; prenat at 21 wks, cerebr falx and corp call not seen; intact upper lip, symmetric IUGR; fam pat m-m TW once.
- hol-17 2009; u; ToP, 13 wks; HOLOP; prenat 12 wks, middle brain structures not seen, single crescent-shaped ventr.
- hol-18 2009; m; LB, 39 wks; Bwt 3460 g; HOLOP, semilobar; agen corp call; at age 3 d OFC 33.5 cm; at age 2.5 mo 37 cm,  $< 1.5$  SD; at age 2 mo, single crescent-shaped ventr; partially fused and abs corp call.

hol-19 2009; f; LB, 28 wks; Bwt 1400 g; HOLOP, semilobar; at age 6 d, ant merged lat ventr; partially merged lat ventr; cav-sept-pel not seen.  
 hol-20 2009; m; LB, 36 wks; Bwt 2540 g; HOLOP, semilobar; **MIC**; at b OFC 30 cm, 3%; at age 1 w 31 cm, 3%; 46,XY; at b and at age 2 wks, single cerebr ant ventr.

With Associated Malformations – Singletons (14 individuals)

When detected, birth status and sex:

|                       |   |                                 |         |          |              |
|-----------------------|---|---------------------------------|---------|----------|--------------|
| < 15,                 | 2 | Liveborn                        | (LB), 4 | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,                | 6 | Stillborn                       | (S), 4  | Males    | 3            |
| 21-24,                | 1 | Termination of pregnancy (ToP), | 6       | Females  | 2            |
| 25-34,                | 2 |                                 |         | Unknown  | 0            |
| <1 <sup>st</sup> yr., | 3 |                                 |         |          | 2            |

hol-21 2007; f; ToP, 20 wks; Bwt 300 g; HOLOP; **PATAU**; agen corp call and vermis cerebelli; bilat CL; hypopl L heart; aortic sten; postax R hand polyd; R kidney dupl; IUGR, oligohydr, cav-sept-pel and ant horns not seen, post horns lat located; prenat 20 wks.  
 hol-22 2007; m; LB, 38 wks; Bwt 2790 g; HOLOP, lobar; bilat mOPH; **PATAU**; esoph atr; died at 8 d.  
 hol-23 2008; m; S, 33 wks; Nwt 1500 g; HOLOP; mOPH; **PATAU**; penis hypopl; prenat 18 wks, single hemisp and crescent-shaped ventr, mOPH, orbital diameter 5 mm; fam sib see HOLOP individual (hol-24).  
 hol-24 2008; m; LB, 32 wks; Bwt 1900 g; HOLOP, semilobar; **PATAU**; hydroceph; died at 1 d; prenat at 23 wks, cav-sept-pel and ant horns not seen, macrocephaly and hydroceph; at 13 wks, cav-sept-pel not seen; cerebr hemisp not separated in frontal area, ant horns and lat ventr not seen, single crescent-shaped echonegative area in frontal lobe, interpretation as single ventr, cerebr hemisp separation in post lobes; fam sib HOLOP see hol-23.  
 hol-25 2009; f; ToP, 21 wks; Bwt 360 g; HOLOP, semilobar; **PATAU**; mOPH, orbital diameter at 20 wks 5 mm vs. 7-12 mm norm; prenat at 20 wks, cerebr hemisp incompletely separated, single ventr, cerebr falx not seen.  
 hol-26 2003; amb; LB, 40 wks; Bwt 2550 g; HOLOP, lobar, agen corp call, cav-sept-pel not seen, hypopl thalami; common vaginal-urinary bladder opening (**urogenital sinus**).  
 hol-27 2003; m; LB, 40 wks; Bwt 3700 g; HOLOP, semilobar; **PATAU**; agen corp call; bilat CL/P; died at 5 mo, post mortem, semilobar HOLOP, incomplete frontal lobe separation, agen of corp call, dyspl fronto-nasal bones, CL/P, prenat polyhydr.  
 hol-28 2007; m; ToP, 21 wks; Bwt 250 g; HOLOP, semilobar; **PATAU**; L renal agen, R renal hypopl; cerebr anom, separated brain lobes except frontally, common sickle-shaped ventr, cav-sept-pel not seen, anom R and agen L kidneys; prenat 21 wks.  
 hol-29 2007; f; S, 38 wks; Bwt 2550 g; HOLOP, lobar; **mOPH**, orbital diameter 10 mm vs. 15-20 mm norm; hydroceph; anus atr; prenat 33 wks, polyhydr, corp call not seen.  
 hol-30 2007; m; S, gest unknown; HOLOP, semilobar; 46,XY,der(13;14)(q10;q10),+13, **PATAU**; agen corp call; bilat CL/P; postax polyd hands and feet; prenat 18 wks, brachycephaly, cav-sept-pel not seen, bilat CL, nephromegalic, hyperechogenic and hydronephrotic kidneys, polyhydr.  
 hol-31 2008; u; ToP, 13 wks; HOLOP, alobar, **PATAU**; limbs reduct and short trunk; prenat 13 wks, cerebr anom, single ventr, cerebr falx not seen, nasal bones not seen; fam father has polycys kidneys, anom hips, and coxoarthrosis.  
 hol-32 2009; m; S, 38 wks; Bwt 2800 g; HOLOP, lobar; agen corp call; **tetralogy of Fallot**; hydronephrosis; prenat 31 wks, polyhydr, cav-sept-pel, frontal and ant horns of lat ventr not seen, anom frontal cerebr, tetralogy of Fallot, L hydronephrosis; fam mat renal anom, f-m TW once.  
 hol-33 2009; m; ToP, 21 wks; Bwt 400 g; HOLOP, **PATAU**; hypopl L heart and aorta, VSD; unilat CL; prenat 19 wks, cav-sept-pel and ant horns of lat ventr not seen.

*hol-34 2009; f; ToP, 18 wks; Bwt 340 g; HOLOP, alobar, PATAU; CL, median; VSD; bilat renal hypopl; prenat 18 wks, oligohydr, crescent-shaped ventr, cerebr hemisp not separated.*

### **TRISOMY 13 or PATAU SYNDROME (PATAU)**

Note: all individuals were detected by clinical diagnosis.

Listed in alternative CM categories:

*s-11, see microcephaly category.*  
*v-1,3; w-1, see microphthalmia category.*  
*aa-2; bb-1, see omphalocele category.*  
*hol-21-25, 27, 28, 30, 31, 33, 34, see holoprosencephaly category.*

*mntq-1 2002, f; SA; 27 wks; PATAU; agen corp call; CL/P; hypopl left heart; L hand postax polyd; prenat 23 wks OFC 219 mm.*  
*mntq-2 2002; m; LB; 38 wks; PATAU; CL/P; intest malrotation; trilocular heart; L foot polyd; died at 1 d.*  
*mntq-3 2009; m; ToP; 20 wks; 47,XY+13, PATAU; bilat CL/P; R diaphr hernia; prenat 20 wks, orbital dm 10 mm; spine normal; R diaphr hernia, intest in the thoracic cavity; L hydropericardium, myocardial hypertrophy, mult hyperechoic inclusions in cardiac ventricles; hyperechoic kidneys.*

### **NEOPLASIA (NEO) (3 individuals)**

Comment: these two observations are incidental and not representative of cancer rates.

Listed in alternative CM categories:

*clr-5 ependymoma, see CL/P category.*  
*sir-1 nephroblastoma, see Sirenomelia category.*

Not Isolated – non-Syndromic – Singleton

*neo-1 2007; f; LB, 34 wks; Bwt 2450 g; **teratoblastoma**, histology similar to a metastatic ovarian tumor, neck and trachea impacted; **HOLOP**, lobar; died at 2 wks; gestation in vicinity of nuclear power plant; prenat 33 wks, polyhydr; biparietal diameter 90 mm, calculated OFC=324 mm, cav-sept-pel 8 mm wide, post horns 6 mm wide, cisterna magna 10 mm, transcerebel diameter 45 mm, tumour-like multichambered structure 110x87 mm on neck L surface.*

---

## **ALL NON-SINGLETON INDIVIDUALS**

Note: The listing includes all non-singleton individuals with congenital malformations including those reported above.

### **QUADRUPLETS**

*Qdr-1 2007; f-f-m-m; LB; 28 wks; structural malf not noted.*

### **TRIPLETS**

Without associated malformations (8 sets).



- trpl-1 2004; f-f-f; LB; 34 wks; structural malf not noted.
- trpl-2 2008; m-m-m; LB; 33 wks; structural malf not noted.
- trpl-3 2003; f-f-f; LB; 35 wks; structural malf not noted.
- trpl-4 2004; m-m-m; LB; 31 wks; structural malf not noted.
- trpl-5 2007; f-f-f; LB; 33 wks; structural malf not noted.
- trpl-6 2007; f-f-f; LB; 30 wks; structural malf not noted.
- trpl-7 2009; f-f-f; LB-S-S; 38 wks; structural malf not noted.
- trpl-8 2009; f-f-f; LB; 35 wks; all survived; structural malf not noted.

#### Associated with malformations

trpl-9 2008; f; LB; 31 wks; Bwt 1330 g; one of IVF triplet, disc f-f-f (co-twins: one died at 1 d; another – died at 8 wks gest); **cataract** bilat; hydroceph; fam mat Down synd m.

### **CONJOINED TWIN SETS (CTW) (8 sets)**

#### Without associated malformations (6 sets)

- ctw-1 2000; f-f; S; 31 wks; Bwt 2940 g; CTW, thoraco-pagus; pat M-M twins once.
- ctw-2 2004; u-u; ToP; 13 wks; CTW, omphalo-pagus.
- ctw-3 2000; f-f; ToP; 26 wks; CTW, cranio-thoraco-omphalo-pagus.
- ctw-4 2006; f-f; ToP; 18 wks; CTW, thoraco-omphalo-pagus; pat brother had one daughter with anencephaly-rachis-schisis and another with hypopl L heart .
- ctw-5 2009; u-u; ToP; 18 wks; CTW, thoraco-omphalo-pagus; prenat 18 wks, noted fetal demised estimated at 14 wks; fam pat 2 singleton individuals had fatal malformations suggestive of diabetic fetopathy; m-f TW once; fam mat m-m TW and m-f TW once.
- [ctw-6 2010; m-m; ToP; 21 wks; CTW, thoraco-omphalo-pagus; common heart and liver, two gastro-intest tracts; prenat 21 wks, polyhydr, one 4-chamber heart, 2 stomachs, 2 urinary bladders, 4 kidneys; fam mat m-m TW once and m-f TW once.]

#### Associated with malformations

- h-1 f-f, **spina bifida, OM**, see NTD category.
- z-1 2002; f-f; LB; 40 wks; Bwt 6000 g; CTW, thoraco-omphalo-pagus; **bilocular heart**; fam mat m-m TW once; fam pat f-f TW once; fam mat-pat m-f TW once.
- z-2 2009; m-m; ToP; 20 wks; CTW, cranio-thoraco-omphalo-pagus; R TW with **proboscis**, **single orbit**, abs oral opening and **short umb cord**; L TW with malf face and **reduct anom of R leg**; prenat 20 wks, oligohydr; 3 brothers incl m-m TW; fam mat TW once.

### **TWIN PAIRS**

Without associated malformations - See Table S-3.

#### **Holoprosencephaly (HOLOP)**

- tw-1 2009; m; LB; 38 wks; Bwt 3080 g; TW, disc m-m (co-twin: fetal death at 20 wks), diamniotic, monochorionic, symmetrical; **MIC**, at b OFC 29 cm, <4SD; at age 3.5 mo 30.5 cm, <7SD; **HOLOP**, lobar; ileum atr; int hydroceph; prenat 16 wks, two fetuses, amniotic sept between fetuses, diamniotic, monochorionic, symmetrical TW; at 35 wks, fetus A: no cardiac motion, growth arrested at 20-21 wks level; fetus B: at 29-30 wks gest size, MIC noted, cav-sept-pel not seen, single crescent-shaped ventr, intest obstruction, unilat hydrocele, interpretation, lobar HOLOP, MIC, intest obstruction; fam pat m-f TW once.

#### **Neural Tube Defects (8 individuals)**

See individuals a-1, e-1, i-1, b-1, b-2, b-3, j-1, j-2.

#### **Ectopia Cordis (ECTC)**

See individual dd-1 (ECTC, **pentalogy of Cantrel**) in omphalocele category.

### Acardia (5 individuals)

When detected, birth status and sex:

|           |   |                            |        |          |              |
|-----------|---|----------------------------|--------|----------|--------------|
| < 15,     | 1 | Stillborn                  | (S), 3 | Polissia | non-Polissia |
| 15-20,    | 2 | Spontaneous abortion (SA), | 2      | Males    | 3            |
| 21-24,    | 1 |                            |        | Females  | 1            |
| At birth, | 1 |                            |        |          | 0            |

- tw-2 2007; m; SA; 21 wks; TW, monochorial, asymmetric, disc m-m, co-TW SA; acephaly; acardia; reduct legs; prenat 18 wks, fetus A (on L): no anom, amniotic sept seen, vascular connections between fet; fetus B anom shape, no cephalon, no spine, no heart and no limbs, no blood flow, interpretation is monochorionic twins, asymmetric development, acardia, reversed arterial flow, severe polyhydr, fetoplacental insufficiency.
- tw-3 2008; f; SA; 21 wks; TW, disc f-f, co-TW SA; acardia; acephaly; prenat 15 wks, severe polyhydr, fetus A - no anom, fetus B - cranial bones, heart, heart motion not seen; interpretation, acephalic acardia.
- tw-4 2008; m; S; 32 wks; Bwt 400 g; TW, monochorial, diamniotic, disc m-m, co-TW S; acardia; abs arms; prenat 13 wks, fetus B, edematous, heart, arterial flow, upper limbs not seen; amniotic sept between fet; interpretation, acardia, monochorial diamniotic TW with reversed arterial flow, malf upper limbs, and hydrops.
- tw-5 2008; m; S; 37 wks; Bwt 430 g; TW, disc m-m, co-twin LB; fetus acardius amorphous.
- tw-6 2008; m; S; 32 wks; TW, disc m-m, co-TW L has VSD of unknown significance; acardia; prenat 22 wks, fetus A – anom not seen; fetus B, undifferentiated head, trunk, limbs, no heart motion seen.

### Cardiac Malformations (21 individuals)

The prenatal-postnatal detection proportion is 1-20.

|                   |                             |          |              |
|-------------------|-----------------------------|----------|--------------|
| Liveborn (LB), 20 | Stillborn (S), 1 (see tw-8) | Polissia | non-Polissia |
|                   |                             | Males    | 9            |
|                   |                             | Females  | 3            |
|                   |                             |          | 5            |
|                   |                             |          | 4            |

- tw-7 2002; m; LB; 37 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; muscular **VSD**.
- tw-8 2002; m; S; 31 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **trilocular heart**.
- tw-9 2003; f; LB; 37 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **CHD**, unspecified.
- tw-10 2003; m; LB; 39 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **CHD**, unspecified.
- tw-11 2003; m; LB; 39 wks; Bwt 1700 g; TW, disc m-f, co-TW LB; **VSD**.
- tw-12 2003; m; LB; 36 wks; Bwt 3060 g; TW, disc m-m, co-TW LB; **Tetralogy of Fallot; esoph atr**; polycys kidney; cong tracheomalacia; dolichocephaly; polyhydr; pectus excavatum; died at 6 mo.
- tw-13 2004; m; LB; 39 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **VSD**.
- tw-14 2005; m; LB; 40 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **VSD**.
- tw-15 2008; m; LB; 33 wks; Bwt 2760; TW, monochorionic, diamniotic, disc m-m, co-TW LB; **pulm artery atr**; aneurism of atrial sept; prenat 20 wks, fetus A, no malf seen; fetus B, polyhydr, R atrium large, myocardial hypertrophy; amniotic sept between fet; Ebstein anom, microgastria; mat diffuse goiter; fam mat f-f TW once; fam pat m-f TW once.
- tw-16 2008; f; LB; 37 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **CHD**, unspecified.
- tw-17 2009; f; LB; 37 wks; Bwt 2410 g; TW, disc f-f, co-TW LB; **VSD**.
- tw-18 2009; m; LB; 34 wks; Bwt 2210 g; TW, disc m-m, co-TW LB; **Tetralogy of Fallot**.
- tw-19 2000; f; LB; 38 wks; Bwt 2300 g; TW, disc f-f, co-TW LB; **hypopl R heart**; ASD.
- tw-20 2002; m; LB; 31 wks; TW, disc m-f, co-TW LB; **CHD**, unspecified.
- tw-21 2002; m; LB; 39 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; muscular **VSD**; bilat inguinal hernia.
- tw-22 2005; f; LB; 40 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; muscular **VSD**.
- tw-23 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 2680 g; TW, disc m-f, co-TW LB; **pulm valve sten**.
- tw-24 2008; f; LB; 39 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **pulm artery sten**; PFO.
- tw-25 2009; m; LB; 34 wks; Bwt 1440 g; TW, disc m-m, co-TW LB; **VSD**.

tw-26 2009; m; LB; 37 wks; Bwt 2600 g; TW, conc m-m, co-TW LB (see tw-27); **VSD**.  
tw-27 2009; m; LB; 37 wks; Bwt 2600 g; TW, conc m-m, co-TW LB (see tw-26); **VSD**.

### Gastroschisis

See individual ee-38.

### Other Malformations (24 individuals)

#### Reported under an alternative category

Sirenomelia and nephroblastoma – see *sir-2* in Sirenomelia category.

When detected, birth status and sex:

|          |    |                            |          |         |          |              |
|----------|----|----------------------------|----------|---------|----------|--------------|
| 21-24,   | 1  | Liveborn                   | (LB), 23 |         | Polissia | non-Polissia |
| 25-34,   | 1  | Spontaneous abortion (SA), | 1        | Males   | 8        | 7            |
| Unknown, | 22 |                            |          | Females | 4        | 4            |
|          |    |                            |          | Unknown | 0        | 1            |

- tw-28 2000; m; LB; 33 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; R **acoustic meatus atr**; R microtia.  
tw-29 2000; m; LB; 38 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **Down** synd (no karyotype); died; mat schizophrénia.  
tw-30 2001; m; LB; 36 wks; TW, disc, m-f, co-TW LB; **amniotic bands** synd; bilat clubfoot; prenat polyhydr.  
tw-31 2001; f; LB; 35 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **polycys kidney**.  
tw-32 2001; m; LB; 36 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; balanic **hyposp**.  
tw-33 2004; m; LB; 40 wks; TW, disc m-f, co-TW LB; cong **hydroceph**.  
tw-34 2006; f; SA; 25 wks; TW, disc m-f, co-TW S; **abs shoulder, forearm, femur**; cystic hygroma; IVF.  
tw-35 2006; m; LB; 36 wks; Bwt 2900 g; TW, disc m-f, co-TW LB; L **uretherohydronephrosis**; prenat 30 wks, L kidney enlarged, 60x45 mm, pelvi-calyceal system 36 mm - hydronephrosis of the 4th stage; fam mat f-f TW once.  
tw-36 2007; m; LB; 28 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **ileum atr**; died at 6 d; prenat polyhydr.  
tw-37 2009; m; LB; 34 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **hydranencephaly**; fam mat m- m TW twice and f- f TW once.  
tw-38 2009; f; LB; 34 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; R **cataract**.  
tw-39 2009; f; LB; 31 wks; Bwt 700 g; TW monochorial diamniotic, disc f-f, co-TW LB; extensive **intest sten**; died at 2 d.  
tw-40 2002; m; LB; 38 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; balanic **hyposp**.  
tw-41 2002; m; LB; 38 wks; TW, disc m-m; co-TW LB; balanic **hyposp**.  
tw-42 2002; m; LB; 34 wks; TW, disc m-m; co-TW LB; balanic **hyposp**.  
tw-43 2003; m; LB; 35 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; peno-scrotal **hyposp**; prenat polyhydr.  
tw-44 2004; m; LB; 37 wks; TW diamniotic, symmetrical, disc m-m, co-TW LB; **reduct R arm**.  
tw-45 2004; m; LB; 28 wks; TW, disc m-m, co-TW LB; **jejunal atr**; died at 20 d.  
tw-46 2004; f; LB; 37 wks; TW, disc f-f, co-TW LB; **Dandy-Walker** malf.  
tw-47 2006; m; LB; 34 wks; TW conc m-f; co-TW LB (see tw-48); **Down** synd, 47,XY+21; ASD, secondary; prenat chronic fetal hypoxia.  
tw-48 2006; f; LB; 34 wks; TW conc m-f; co-TW LB (see tw-47); **hydroceph**; prenat chronic fetal hypoxia.  
tw-49 2008; amb, LB; 35 wks; TW, disc m-amb, co-TW LB; **amb genitalia**; bifid scrotum; urogenital sinus; perineal **hyposp**.  
tw-50 2009; f; LB; 33 wks; TW, diamniotic, disc f-f, co-TW LB; **abd wall def**; neonatal death; prenat 21 wks, fetus A, malf not noted; fetus B, large abd wall def and organs eventr covered w membrane; mat smoking.

tw-51 2009; f; LB; 36 wks; Bwt 1760; TW monochorial diamniotic, disc f-f, co-TW LB; **arthrogryposis mult cong**; prenat 34 wks, IUGR, ascitic; fam mat f-f TW once, fam pat m-m TW once.

---

## Observations in Rivne, Volyn and Khmelnytsky provinces

### Case-by-case Clinical Highlights of Individuals with Teratomas

#### Rivne Province

##### Isolated – Singletons (10 individuals)

- ter-1 2001; u; ToP; 25 wks; TER, sacro-coccygeal.
- ter-2 2003; u; ToP; 19 wks; TER, sacro-coccygeal.
- ter-3 2003; f; LB; 40 wks; Bwt 3100 g; TER, sacro-coccygeal.
- ter-4 2003; u; ToP; 21 wks; Bwt 550 g; TER, sacro-coccygeal.
- ter-5 2004; m; LB; 37 wks; Bwt 3500 g; TER, sacro-coccygeal.
- ter-6 2007; f; LB; 31 wks; Bwt 1900 g; TER, sacro-coccygeal; prenat 18 wks, non-homogenous echogenic cystic incl in coccygeal area; at 26 wks: polyhydr and same mass, sacro-coccygeal TER; mat diabetes mellitus, non-toxic goiter.
- ter-7 2001; f; LB; 39 wks; Bwt 3090 g; TER, sacro-coccygeal.
- ter-8 2005; f; LB; 31 wks; Bwt 2700 g; TER, sacro-coccygeal.
- ter-9 2008; f; S; 25 wks; Bwt 1070 g; TER, L face-neck; prenat 20 wks, large tumor-like w cystic component, TER.
- ter-10 2009; f; LB; 39 wks; Bwt 3290 g; TER, sacro-coccygeal; prenat 20 wks, mass w cystic incl in coccygeal area, TER.

##### Other

- neo-1 2007; f; LB, 34 wks; Bwt 2450 g; TER-**teratoblastoma**, histology similar to a metastatic ovarian tumor, neck and trachea impacted; HOLOP, lobar; died at 2 wks; gestation in vicinity of nuclear power plant; prenat 33 wks, polyhydr; biparietal diameter 90 mm, calculated OFC=324 mm, cav-sept-pel 8 mm wide, post horns 6 mm wide, cisterna magna 10 mm, transcerebel diameter 45 mm, tumour-like multichambered structure 110x87 mm on neck L surface.

#### Volyn Province

##### Isolated – Singletons (11 individuals)

- vter-1 2000; f; LB; 42 wks; Bwt 3200 g; TER, sacro-coccygeal; died at 10 d, postmortem diagnosis: immature teratoma 15x16x16 cm with bleeding ulcer at the top. Mat age 32 yrs, gravidity 3.
- vter-2 2002; f; LB; 39 wks; Bwt 3560 g; TER, sacro-coccygeal (10x15 cm, skin unchanged, with cystic vaginal fistula, surgery: thin-walled cystic formation filled with transparent yellow liquid); prenat at 36 wks, sacro-coccygeal TER. Mat age 24 yrs, gravidity 2.
- vter-3 2006; m; LB; 40 wks; Bwt 4100 g; TER, sacro-coccygeal. Mat age 19 yrs, gravidity 1.
- vter-4 2002; f; LB; 31 wks; Bwt 1930 g; TER, sacro-coccygeal (38 cm in diameter with hemangiomatosis areas and bleeding ulcers; anus is displaced forward, overstretched and deformed); died at 1 d; prenat at 22 wks, SB; prenat at 26 wks, coccygeal hygroma. Mat age 19 yrs, gravidity 1.
- vter-5 2004; m; LB; 40 wks; Bwt 3500 g; TER, coccygeal (15x12x11 cm, paste consistency, with fluctuation; skin is unchanged). Mat age 26 yrs, gravidity 1.

- vter-6 2006; m; S; 31 wks; Bwt 3650 g; TER, sacro-coccygeal giant; prenat at 20 wks, polyhydr, sacro-coccygeal TER. Mat age 30 yrs, gravidity 1.
- vter-7 2008; f; ToP; 19 wks; TER, sacro-coccygeal; prenat at 19 wks, sacro-coccygeal TER. Mat age 28 yrs, gravidity 3.
- vter-8 2008; f; ToP; 20 wks; Bwt 400 g; TER, sacro-coccygeal (11x6x4 cm); prenat at 19 wks, sacro-coccygeal TER. Mat age 32 yrs, gravidity unknown.
- vter-9 2009; f; LB; 40 wks; Bwt 3800 g; TER, sacro-coccygeal (10x7 cm); prenat at 39 wks, sacro-coccygeal TER. Mat age 24 yrs, gravidity 2.
- vter-10 2009; f; LB; 41 wks; Bwt 3000 g; TER, maxillary. Mat age 27 yrs, gravidity 1.

#### Other

- vter-11 2005; m; LB; 38 wks; Bwt 4690 g; **terato-blastoma** sacro-coccygeal malignant (surgery: solid tuberous pear-shaped tumor, 10x11x10 cm, top of the tumor is like fish meat with degradation and contains regional lymph nodes 0.5 cm in diameter); prenat at 38 wks, urinary bladder anomaly. Mat age 19 yrs, gravidity 1.

### **Khmelnysky province**

#### Isolated – Singletons (6 individuals)

- kter-1 2002; f; LB; 37 wks; Bwt 1800 g; TER, sacro-coccygeal. Mat age 22 yrs, gravidity 1.
- kter-2 2002; m; ToP; 25 wks; Bwt 220 g; TER, sacro-coccygeal; prenat at 18 wks, TER in coccygeal area of spine, breech presentation. Mat age 28 yrs, gravidity 1.
- kter-3 2003; f; LB; 40 wks; Bwt 3200 g; TER, sacro-coccygeal; prenat oligohydr. Mat age 19 yrs, gravidity 1.
- kter-4 2004; f; LB; 38 wks; Bwt 3750 g; TER of thymus; prenat at 37 wks, polyhydr, hydrothorax, ascites. Mat age 33 yrs, gravidity 3.
- kter-5 2005; f; ToP; 18 wks; Bwt 220 g; TER, sacro-coccygeal; prenat at 18 wks, TER in coccygeal area of spine 58x43 mm. Mat age 30 yrs, gravidity 2.
- kter-6 2008; f; LB; 39 wks; Bwt 4370 g; TER, sacro-coccygeal. Mat age 28 yrs, gravidity 2.

#### Other

- kter-7 2005; m; ToP; 18 wks; Bwt 220 g; **THAB** R, R liver lobe eventrated; TER, sacro-coccygeal (7 cm in diameter, incl liver, cerebral, cartilaginous tissues); apl diaphr; prenat at 18 wks, fetal death, sacro-coccygeal TER. Mat fibromyoma of uterus, carbon monoxide poisoning. Mat age 30 yrs, gravidity 3.

### **Case-by-case Clinical Highlights of Individuals with NTD, Omphaloceles, Body Wall and Other Anomalies**

#### **Volyn Province**

- ov-1 2002; u; SA; 17 wks; **AN**; **OM**; prenat 15 wks; mat age 48 yrs.
- ov-2 2003; m; LB; 35 wks; Bwt 2100 g; at b OFC 30 cm, 3rd pct; suspected **Meckel-Gruber** complex; **ENC frontal**; **sacral rachischisis**; **OM**; **MIC**; **CL/P** central; **Meckel diverticulum**; **bilat polycys kidney**; bilat cryptorchidism; hyposp penile; micropenis; prenat 25 wks, oligohydramnios, chorioamnionitis; died at 9 d post surgery; autopsy: same malformations plus creberal edema; mat age 38 yrs, gravida 5; placenta 390 g.
- ov-3 2004; f; ToP; 24 wks; **AN**; **OM**; prenat 20 wks; mat age 18 yrs, gravida 1.
- ov-4 2005; u; ToP; 18 wks; **SB** unspecified, meningoencephalocele; **OM**; prenat at 14 wks; mat age 20 yrs, gravida 1.

- ov-5 2008; m; ToP; 20 wks; Bwt 650 g; **ENC occipital; OM**; int hydroceph; prenat at 18 wks, hydroceph, hypopl cerebellum, ENC, OM; mat age 35 yrs, gravida 3.
- ov-6 2009; f; ToP; 22 wks; Bwt 320 g; **CRA** (AN+rachischisis); **OM**; prenat at 20 wks, AN, rachischisis, OM; mat age 27 yrs, gravida 1.
- ov-7 2000; f; ToP; 25 wks; Bwt 530 g; **INIEN; OM; CL/P bilat; pulm hypopl; trilocular heart; ectopic spleen and kidney; L clubfoot**; prenat at 22 wks; mat age 22 yrs, gravida 2.
- ov-8 2001; u; ToP; 23 wks; **SB; OM**; prenat at 20 wks; mat fam two ectopic pregnancies and infertility; mat age 26 yrs, gravida 1.

### **Khmelnysky Province**

- ok-1 2004; m; ToP; 19 wks; **TW** dichorionic; **acardia**; AN, **OM**; agen spleen; amelia, upper L; mOPH; liver agen; anotia L; tetraoligodactyly; prenat at 19 wks; mat age 22 yrs.
- ok-2 2006, f; ToP; 22 wks; **SB** lumbar; **OM**; prenat at 19 wks; prev preg 2005 - TOP (SB lumbo-sacral); mat age 39 yrs, gravida 5.
- ok-3 2008, u; ToP; 14 wks; **CRA; OM**; prenat at 12 wks; mat age 26 yrs, gravida 1.
- ok-4 2006, f; ToP; 16 wks; **CRA; OM**; prenat at 16 wks; mat age 23 yrs; gravida 2.
- ok-5 2003, f; ToP; 19 wks; **INIEN; OM**; prenat at 19 wks; mat age 26 yrs, gravida 3.
- ok-6 2003; f; ToP; 20 wks; **CRA; OM**; prenat at 20 wks; mat age 24 yrs, gravida 2.
- ok-7 2009; u; SA; 20 wks; **SB, lumbar; OM; amb genitalia**; talipes calcaneovalgus; prenat at 18 wks; mat age 27 yrs, gravida 3.

### **Rivne Province**

2000-2009 observations: c-3; f-2, 4-8; g-4; h-1; h-3; l-5; m-2; m-5; m-6 described in previous pages.

*END*

## ПІДВИЩЕНА ЧАСТОТА ВРОДЖЕНИХ АНОМАЛІЙ ТА ІНКОРПОРОВАНИЙ ЦЕЗІЙ-137 В ПОЛІСЬКОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ (English version - p. 239)

Володимир Вертелецький<sup>1</sup>, Альфред Корблайн<sup>1</sup>, Богдана Євтушок<sup>1,2</sup>, Наталія Зима-Закутня<sup>1,3</sup>,  
Олександр Комов<sup>4</sup>, Ілья Кузнецов<sup>1,5</sup>, Сергій Лапченко<sup>1</sup>, Зоряна Сосинюк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Міжнародний благодійний фонд «ОМНІ-мережа для дітей», Рівне, Україна; <sup>2</sup>Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр, Рівне, Україна; <sup>3</sup>Хмельницький міський перинатальний центр, Хмельницький, Україна; <sup>4</sup>Рівненська обласна санітарно-епідеміологічна станція, Рівне, Україна; <sup>5</sup>Кафедра фізіології людини і тварин Східно-Європейського національного університету, Луцьк, Україна.

### ТЕЗИ

**ПЕРЕДУМОВИ:** Проведені одразу ж після Чорнобильської катастрофи 1986 року дослідження постраждалого населення, що проживало в різних місцях Європи, спонукали урядові і міжнародні інстанції зробити висновок, що дія цезію-137 (Cs-137) не має тератогенних наслідків. Наші спостереження підвищених популяційних частот вад невральної трубки (ВНТ), мікроцефалії і мікрофтальмії (М/М) в Рівненській області України, які виявились одними з найвищих в Європі, спонукали провести дане дослідження, яке включало вивчення вмісту інкорпорованого Cs-137 в організмі амбулаторних пацієнтів і вагітних жінок, які проживають в Рівненському Поліссі, найбільш забрудненої частини Рівненської області. **МЕТОДИ:** Були проаналізовані щорічні (2000-2012) популяційні частоти ВНТ і М/М, а також рівні інкорпорованого Cs-137 в організмі амбулаторних пацієнтів (2001-2010) і вагітних жінок (2011-2013) з Поліського і не-Поліського регіонів Рівненської області. **РЕЗУЛЬТАТИ:** Популяційні частоти ВНТ і

М/М в Рівненській області залишаються на підвищеному рівні і є статистично достовірно вищі в Поліссі ніж в не-Поліссі. Також рівні радіації, інкорпорованої жителями Полісся, є статистично достовірно вищими за рівні, накопичені жителями не-Полісся. **ВИСНОВКИ:** Частоти ВНТ і М/М є найвищими в Поліському регіоні Рівненської області, вони також є одними з найвищих в Європі. В Поліссі рівні інкорпорованого Cs-137 перевищують офіційно встановлені гранично допустимі дози. Наші результати базуються на сукупних даних про ВНТ і М/М та на середніх значеннях інкорпорованої радіації. Потрібні подальші дослідження причин високих частот ВНТ і М/М, розробка термінових заходів для зменшення впливу тератогенів, включаючи радіонукліди і алкоголь, а також посилення споживання харчових добавок з фолієвою кислотою.

**Ключові слова:** радіація; Чорнобиль; Україна; Полісся; цезій-137; вагітність; мальформації; вад невральної трубки; мікрофтальмія.

### ВСТУП

В 2010 і 2014 роках ми доповіли про те, що популяційні частоти зрощених близнюків, тера- том, вад невральної трубки (ВНТ) і мікроцефалії/мікрофтальмії (М/М) в Рівненській області України були постійно серед найвищих в Європі. Підвищені популяційні рівні вроджених аномалій (ВА) були найвищими в Поліському регіоні Рівненської області, який був дуже забруднений Чорнобильськими опадами (Wertelecki, 2010; Wertelecki W et al., 2014). Цей звіт містить результати розширеного аналізу популяційних частот ВНТ та

М/М і нових вимірювань інкорпорованого цезію-137 (Cs-137) в тілі амбулаторних пацієнтів і вагітних жінок, котрі проживають в Поліссі і в не-Поліських регіонах, а також у тих, що проживають найближче до двох атомних електростанцій (АЕС). Деталі про екологічні і популяційні характеристики можна знайти в попередніх публікаціях, а поточні дані і їх аналіз підсумовані в таблицях S1-S13 в додатку, який є доступний онлайн (Gudkov and Kuzmenko, 1996, 1997; Likhtarev et al., 1996, 2000; Zamostian et al., 2002; Dancause et al., 2010).

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

### *Оточення і характеристика учасників*

Клінічні дані для цього дослідження були зібрані і категоризовані колективом Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру (РОКЛДЦ), в обов'язки якого входить надання спеціальних послуг усьому населенню області, включаючи ультразвукову діагностику плода, і клінічний огляд лікарями-генетиками. Популяційний моніторинг ВА в Рівненській області проводиться працівниками РОКЛДЦ - членами ОМНІ-мережі, неприбутковою українською організацією, що займається вивченням, запобіганням і доглядом при вродженій патології. ОМНІ-мережа є повноправним партнером Європейського консорціуму систем нагляду за ВА і, таким чином, підтримує його методи збору та аналізу даних, класифікацію і контроль якості (Wertelecki, 2006).

Для того щоб отримати медичні послуги в РОКЛДЦ, амбулаторні і вагітні пацієнти повинні підписати спеціальну форму згоди. Паралельно, всім зареєстрованим пацієнтам пропонують добровільно пройти процедуру вимірювання рівня інкорпорованої радіації (далі, РІР), їх інформують про те, що підвищені рівні інкорпорованого цезію-137 можуть становити ризик для здоров'я, і що працівники РОКЛДЦ пояснять, як можна зменшити вплив радіонуклідів. Що стосується осіб до 18 років, то згоду дають батьки або законні опікуни. Форма згоди описує захист медичних персональних даних згідно з Законом № 2297-VI, оновленим в 2010 році (Law of Ukraine 2297-VI, 2015). Дані РОКЛДЦ, передані нашій дослідницькій команді для аналізу, не включали персональні дані. Дослідники не мали ніякого контакту з пацієнтами перед, впродовж, або після процедури вимірювання РІР. Усі записи РІР були отримані від єдиного пристрою, спектрометра, вмонтованого в крісло, встановленого і щорічного каліброваного Київським центром метрології (Kyiv Metrology Center, 2014). Процедура вимірювання проводилась згідно з інструкціями, виданими Київським інститутом екології (SVITCH-M3 "SKRIN-NER", 1992). Значення нижче 100 беккерелів (Bq) є поза межами чутливості спектрометра.

Були проаналізовані дві групи вимірювань РІР, отримані від амбулаторних пацієнтів протягом 2001-2010 років, і від вагітних жінок, зареєстрованих протягом 2011-2013 років. Записи РІР до 100 Бк були виключені з аналізу. Група амбулато-

рних пацієнтів включала осіб від 20 років. Хоча кількість і невідома, в цю групу були включені вагітні жінки і особи, котрі могли мати більше ніж одне вимірювання РІР протягом усього часу. В групі вагітних були жінки віком від 20 до 34 років з вагою від 45 до 85 кг. З аналізу були виключені жінки з багатоплідними вагітностями і жінки, які повторно проходили вимірювання РІР або мали наступні вагітності. Записи РІР були розділені на такі, що були зроблені протягом зимового (листопад-квітень) і літнього (травень-жовтень) періодів.

### *Вроджені аномалії*

В Рівненській області неонатологи зобов'язані оглядати мертворождалих і живонароджених дітей та заповнювати форму про народження, яка включає опис візуально виявлених ВА у живо- і мертворождалих. Інші джерела даних, що описують ВА, які зазвичай переглядаються лікарями-генетиками РОКЛДЦ, - клінічні записи пренатальних, неонатальних і педіатричних служб. Лікарі-генетики РОКЛДЦ також двічі на рік проводять огляди немовлят, що знаходяться під державною опікою та інших немовлят, яких направляють до медико-генетичної служби РОКЛДЦ. Інформація збирається в популяційному реєстрі новонароджених і реєстрі ВА. Категоризація ВА, аналіз і частоти на 10,000 живонароджених обчислюються за методами, які використовують члени консорціуму EUROCAT (EUROCAT Guide 1.4, 2013). Категорія ВНТ включає аненцефалію, краніорахізіс, іненцефалію, енцефалоцеле, рахізіс і спинномозкову килу. Мікроцефалією вважається стан, коли при народженні потилично-лобний обвід має щонайменше 3 стандартні відхилення (3 SD) нижче норми для віку і статі (WHO Child Growth Standards, 2015). Мікрофтальмія включає випадки анофтальмії. Особи з обома або з однією з цих ВА були включені в категорію М/М, в якій виключені особи з голопрозенцефалією. Як критерій для порівняння регіональних відмінностей у ВА, ми також проаналізували різницю двох "сигнальних мальформацій," синдрому Дауна, включаючи випадки, діагностовані виключно клінічно, і розщілини губи з/без піднебіння. Частоти обох цих сигнальних аномалій є відносно стабільні і є історично подібні в Поліссі, в не-Поліссі і в Європі (European Surveillance of Congenital Anomalies, 2015). Дані і популяційні частоти ВА подані в таблицях S1-S13 в додатку. Супутнє дослідження тератогенного впливу алкоголю в Рівненській об-



ласті і стійке переважання жіночої статі серед осіб з ВНТ та М/М описані в іншій літературі (Arenson et al., 2010; Wertelecki et al., 2014). Часові тренди менш частих ВА, охоплених моніторингом, будуть аналізуватись в майбутніх дослідженнях.

#### Статистичні аналізи

Ми використали підсилену лінійну регресію, підсилену нелінійну регресію і узагальнену лінійну модель, тобто, логістичну регресію і регресію Пуассона. Квазі-ймовірні оцінки дозволили розподілити по групах, тобто, досягти більшої мінливості, ніж можна було б очікувати від суто випадкового розподілу. Для статистичних висновків були застосовані двосторонні Т-тести / F-тести, а величина вірогідності  $p < 0.05$  розглядалася як статистично значуща. Для аналізу даних і діаграм було використано статистичне програмне забезпечення R (The R Project for Statistical Computing, 2015).

## РЕЗУЛЬТАТИ

### Рівні інкорпорованого цезію

PIR були проаналізовані в трьох основних групах: амбулаторних пацієнтів, вагітних жінок і в осіб, котрі проживають у відносній близькості до АЕС, а саме: населення Володимирецького району в Поліссі, включно з м. Кузнецовськ, і ті, що про-

живають в Острозькому районі в не-Поліссі (Рисунок S1 в додатку).

#### Амбулаторні пацієнти

Серед амбулаторних пацієнтів, 1.06% і 14.21% чоловічої статі та 1.37% і 18.15% жіночої статі, котрі проживають в Поліссі і в не-Поліссі, відповідно, мали PIR, що були нижчими за межу чутливості в 100 Бк і були виключені з подальшого аналізу (таблиця S1 в додатку). Серед 6228 чоловіків і 18250 жінок, що проживають в Поліссі, середні PIR були 2640 і 2223 Бк, відповідно. В не-Поліссі, середні PIR в 2964 чоловіків і 7344 жінок були 507 і 435 Бк, відповідно (таблиця 1 і таблиці S2, S3 і S4 в додатку).

#### Часові тренди PIR в амбулаторних пацієнтів

Щоб вивчити часові тренди PIR, були проведені зважені лінійні регресії річних даних, окремо для чоловіків і жінок з Полісся і з не-Полісся. Результати підсумовані на рисунку 1 і в таблиці S5 в додатку. Загальне зростання PIR в часі в Поліссі було за рахунок жінок ( $+4.51\% \pm 0.32\%$  на рік,  $p < 0.0001$ ); тренд для чоловіків не був статистично значимим ( $-0.35\% \pm 0.67\%$  на рік,  $p = 0.60$ ). Відповідні результати для трендів в не-Поліссі були  $-3.07 \pm 0.75\%$  на рік для чоловіків ( $p < 0.0001$ ) і  $-0.95 \pm 0.45\%$  на рік для жінок ( $p = 0.034$ ).

**Таблиця 1.** Середні значення PIR залежно від регіону, статі і пори року в дорослих амбулаторних пацієнтів, 2001-2010, Рівненська область<sup>a</sup>

| Категорія          | К-сть | Середній PIR (Бк) | SD   | SE <sup>d</sup> |
|--------------------|-------|-------------------|------|-----------------|
| Рівненська область | 34786 | 1774              | 2677 | 14.35           |
| Полісся            | 24478 | 2329              | 3006 | 19.21           |
| не-Полісся         | 10308 | 456               | 505  | 4.97            |
| чоловіки           | 9192  | 1952              | 3213 | 33.51           |
| жінки              | 25594 | 1710              | 2453 | 15.33           |
| зима <sup>b</sup>  | 18008 | 1837              | 2608 | 19.43           |
| літо <sup>c</sup>  | 16778 | 1707              | 2748 | 21.22           |

<sup>a</sup>Додаткові категорії рівнів інкорпорованого Cs-137 знаходяться в таблицях S2-S3 в додатку.

<sup>b</sup>Листопад-Квітень.

<sup>c</sup>Травень-Жовтень.

<sup>d</sup>SE = SD/sqrt(N).

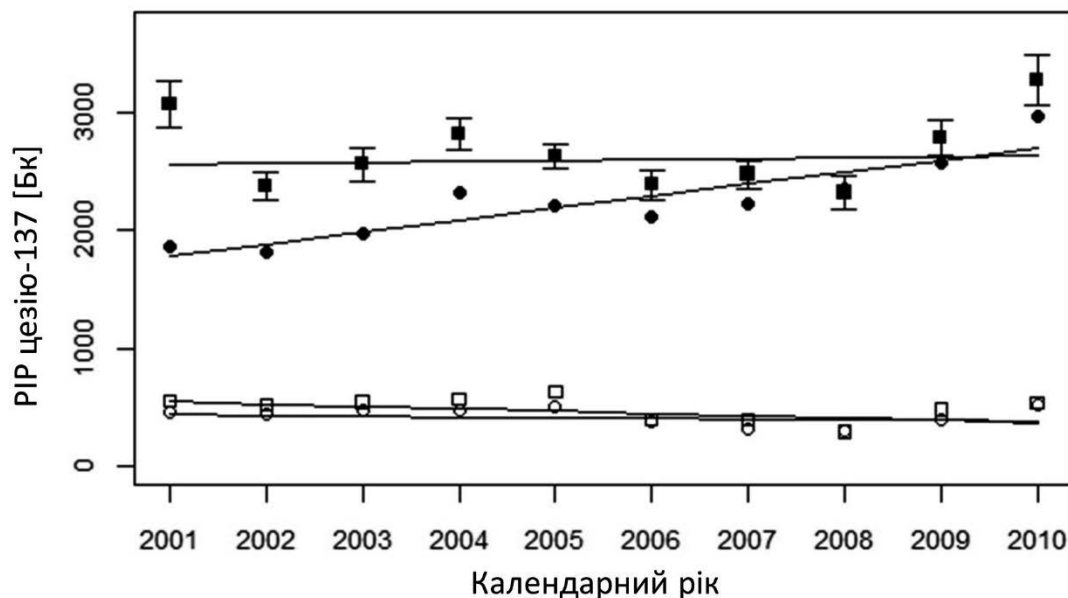


Рисунок 1. Тренд рівнів інкорпорованого Cs-137 (PIP) в чоловіків (квадрати) і в жінок (кола) з Полісся (чорні квадрати і кола) і з не-Полісся (відкриті квадрати і кола). Планки похибок включають 1 стандартне відхилення і показані лише для чоловіків з Полісся.

Щоб визначити можливий додатковий вплив віку і пори року на PIP, була застосована багатовимірна регресія Пуассона для всіх 34786 індивідуальних вимірів PIP у амбулаторних пацієнтів в Рівненській області з часом  $t$  і віком, як постійними змінними. Результати регресії (оцінки параметрів, стандартні похибки, значення  $t$  і  $p$ ) показані в таблиці S6 в додатку. Загальне зростання PIP з часом в Поліссі було за рахунок жінок ( $+4.51\% \pm 0.32\%$  на рік,  $p < 0.0001$ ); тренд для чоловіків не був статистично значимим ( $-0.35\% \pm 0.67\%$  на рік,  $p = 0.60$ ). Різниця в трендах між чоловіками і жінками була високозначима ( $p < 0.0001$ ). Відповідні результати для трендів в не-Поліссі були  $-3.07 \pm 0.75\%$  на рік для чоловіків ( $p < 0.0001$ ) і  $-0.95 \pm 0.45\%$  на рік для жінок ( $p = 0.034$ ). Вік не вплинув на PIP ( $p = 0.99$ ). Був високозначимий сезонний вплив на жінок; PIP в зимову пору року (з листопада по квітень) були на  $6.3\% \pm 1.6\%$  вищими, ніж в літню пору року (з травня по жовтень) ( $p = 0.0002$ ). Не було відзначено великого сезонного впливу на чоловіків ( $-0.8\% \pm 3.0\%$ ); різниця в сезонних впливах між чоловіками і жінками була статистично значимою ( $p = 0.021$ ).

#### Розподіл PIP в амбулаторних пацієнтів

Нелінійна регресія була застосована для того,

щоб підігнати логнормальні функції щільності до вимірювань PIP окремо в Поліссі ( $N = 18354$ ) і в не-Поліссі ( $N = 7697$ ). Для Полісся, регресія визначила середнє значення PIP 1305 Бк (95% довірчий інтервал [CI], 1269–1343) і геометричне стандартне відхилення 2.33 (95% CI, 2.28–2.39). Для не-Полісся, відповідне середнє значення PIP було 322 Бк (95% CI, 305–342) і геометричне стандартне відхилення було 2.02 (95% CI: 1.93, 2.13). Пропорції вимірювань PIP для Полісся і не-Полісся з інтервалами в 100 Бк (частота) зображені на рисунку 2 як функція PIP і ліній регресії.

#### Тягар Cs-137 у вагітних жінок

PIP у 2073 вагітних жінок з Полісся і 1419 з не-Полісся, що мали щонайменше 100 Бк та отримані протягом 2011–2013 років, залежно від регіону (Полісся/не-Полісся), віку, ваги, пори року (зима/літо) підсумовані в таблиці 2 та таблицях S1–S3, S7–S11 в додатку.

Середній рівень PIP склав 2767 Бк в Поліссі і 738 Бк в не-Поліссі. Ці показники були вищими ніж в амбулаторних жінок (2223 і 435 Бк, відповідно). Вищий показник PIP у вагітних жінок відображає меншу пропорцію показників PIP нижче 100 Бк у вагітних жінок порівняно з жінками з амбулаторної групи, як в Поліссі (0.24%), так і в не-Поліссі (7.01%).

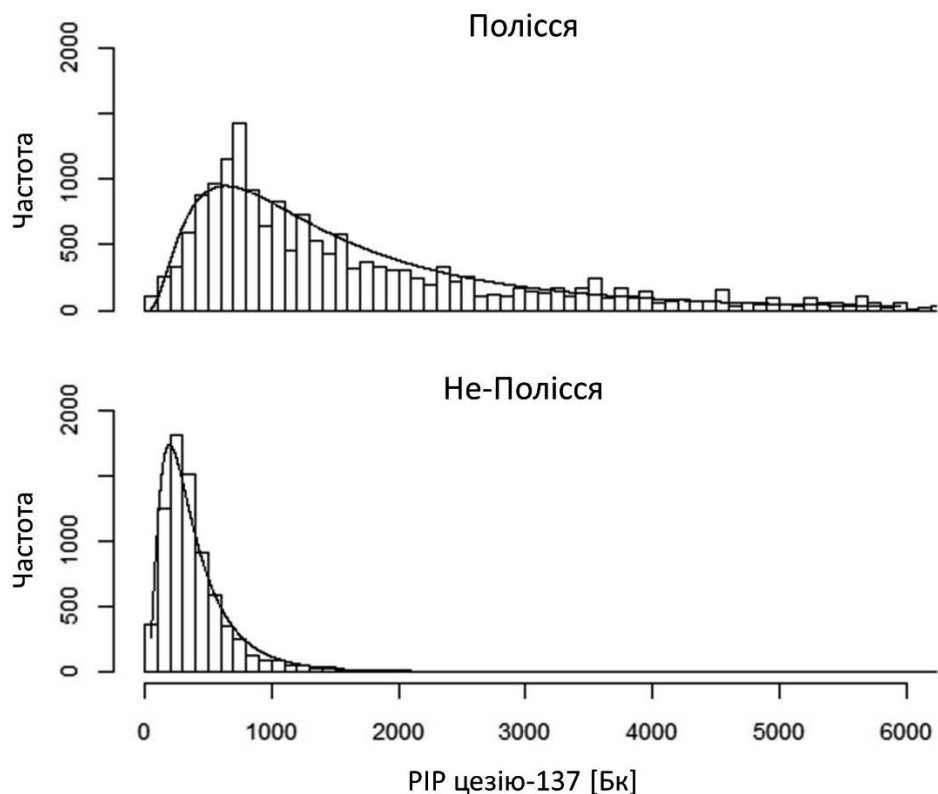


Рисунок 2. Розподіл рівнів інкорпорованого цезію (PIP) у жінок з Полісся (зверху) і не-Полісся (знизу) з інтервалом в 100 Бк і лінія регресії.

**Таблиця 2.** Середні значення PIP вагітних жінок залежно регіону і пори року, 2011-2013, Рівненська область<sup>a</sup>

| Категорія          | К-сть | Середній PIP (Бк) | SD   | SE <sup>d</sup> |
|--------------------|-------|-------------------|------|-----------------|
| Рівненська область | 3492  | 1943              | 2326 | 39.36           |
| Полісся            | 2073  | 2767              | 2666 | 58.55           |
| не-Полісся         | 1419  | 738               | 696  | 18.48           |
| зима <sup>b</sup>  | 1746  | 1881              | 2023 | 48.41           |
| літо <sup>c</sup>  | 1746  | 2005              | 2592 | 62.03           |

<sup>a</sup>Рівень інкорпорованого Cs -137 (PIP).

<sup>b</sup>Листопад-Квітень.

<sup>c</sup>Травень-Жовтень.

<sup>d</sup>SE = SD/sqrt(N).

По аналогії з амбулаторними пацієнтами 2001-2010 років, була проведена багатовимірна регресія Пуассона даних Рівненської області для того, щоб визначити вплив часу, регіону (Полісся/не-Полісся), ваги, віку, і пори року (літо/зима) на середній PIP у вагітних жінок. Була велика і дуже значима різниця в часових трендах між Поліссям і не-Поліссям, зростаючий тренд в Поліссі (+8.3% на рік,  $p < 0.0001$ ) і спадаючий тренд в не-Поліссі (-14.2% на рік,  $p = 0.0025$ ). Вплив ваги на PIP був високозначимим (+0.6% на кг,  $p = 0.0006$ ),

тоді як впливи віку ( $p = 0.586$ ) і пори року ( $p = 0.363$ ) не були статистично значимими. Результати регресії подані в таблиці S7 в додатку. Другий аналіз використав специфічну категорію, таку як Бк на кілограм ваги тіла (Бк/кг), як залежну змінну величину. Середнє навантаження цезію-137 склало 43.5 Бк/кг в Поліссі і 11.7 Бк/кг в не-Поліссі. Результати регресії Пуассона були схожими, але тепер асоціація з вагою стала негативною (21% на Бк/кг,  $p < 0.0001$ ), тобто, специфічна активність зменшувалась з вагою. Результати регресії подані

в таблиці S8 в додатку.

*Тягар Cs-137 поблизу АЕС в м. Кузнецовську і в Острозькому районі*

Щоб визначити різницю середнього РІР між Кузнецовськом і рештою Володимирецького району, була застосована регресія Пуассона до індивідуальних значень РІР в амбулаторних пацієнтів (чоловіки плюс жінки) з Полісся з використанням підставного кодування для міста Кузнецовськ і решти Володимирецького району. Середній РІР був 1208 Бк в місті Кузнецовську (N=2620 осіб) and 3079 Бк в решті Володимирецького району (N=1903). Обидва показники РІР значно відрізнялися ( $p < 0.0001$ ) від середнього РІР 2405 Бк в Поліссі, з якого був виключений Володимирецький район. Таким чином, середній РІР в м. Кузнецовську був на 61% нижчий, ніж на решті території Володимирецького району ( $p < 0.0001$ ). Подібним чином була проведена регресія Пуассона РІР з підставною перемінною для Острозького району в амбулаторних пацієнтів з не-Полісся. Середній РІР в Острозькому районі (381 Бк, N=974) був на 18% нижчий, ніж на решті території не-Полісся (463 Бк). Ця різниця була високозначимою ( $p < 0.0001$ ).

**Вроджені аномалії**

Інформація про ВНТ, М/М та інші ВА включно з двома сигнальними аномаліями була зібрана одночасно в Поліссі і в не-Поліссі. В Рівненській області, в цілому, протягом 2000-2012 років було зареєстровано 410 випадків ВНТ серед 197498 живонароджених, що складає частоту ВНТ 20.76 на 10000. Кількість випадків М/М за цей період була 136, в результаті чого частота М/М склала 6.89 на 10000. Частоти цих ВА відрізняються в різних регіонах. Так, частота ВНТ в Поліссі була 24.06 на 10000 (N=236; живонароджених=98069) і 17.50 в не-Поліссі (N=174, живонароджених=99429). Подібним чином, частоти М/М були вищими в Поліссі (8.57 на 10000; N=84), ніж в не-Поліссі (5.23 per 10000; N=52), тоді як частоти двох сигнальних ВА були подібними в обох регіонах. Проте, найвищі частоти ВНТ і М/М в Рівненській області виявились в Острозькому районі не-Полісся, який є наближеним до АЕС. Частоти ВА і значення РІР в районах області підсумовані в таблиці S11 в додатку.

Для проведення статистичного аналізу випадки ВНТ і М/М були об'єднані. Спочатку логістична регресія частот ВА в 16 районах Рівненської області була проведена з підставною змінною "Pol", що позначала 7 районів Полісся. Pol оцінила підвищення частот в Поліссі стосовно частот не-Полісся (посилання). Частоти ВНТ+М/М в Поліссі були на 44% вищими від таких в не-Поліссі (співвідношення шансів [OR]=0.44; 95% CI, 1.16–1.78;  $p = 0.005$ ). Оскільки частоти ВА в Острозькому районі виявились винятково високими, була використана додаткова підставна змінна «Острог» для того, щоб оцінити перевищення частоти в Острозькому районі стосовно частот в решті не-Полісся (вісім районів, нове посилання). OR для частот ВНТ+М/М в мешканців, що постійно проживають в Острозькому районі, стосовно решти не-Полісся було OR= 1.98 (95% CI, 1.29–2.91;  $p = 0.0057$ ), а частота ВА в Поліссі була на 52% вищою, ніж на решті території не-Полісся (OR=1.52; 95% CI, 1.28–1.80;  $p = 0.0003$ ).

*Асоціація частот ВА з тягарем цезію*

Середній РІР був набагато вищим в Поліссі (1453 Бк), ніж в не-Поліссі (522 Бк). Для того, щоб дослідити можливу асоціацію частот ВА з тягарем цезію, була застосована логістична регресія частот ВНТ+М/М на середні значення РІР в районах, що включало всі 16 районів Рівненської області. Не було знайдено значимої асоціації при використанні лінійної моделі залежності частот ВА від середнього РІР ( $p = 0.48$ ). Потім була додана лінійно-квадратна модель залежності від РІР, така модель впливала з самих даних (рисунок 3). Тепер, як лінійний член (РІР), так і квадратний член (РІР<sup>2</sup>) були статистично значимими, а також і комбінований вплив РІР і РІР<sup>2</sup> ( $p = 0.019$ , F тест). З включенням підставної змінної Острог, ця тенденція значно зросла. Тепер, лінійний член РІР ( $p = 0.0007$ ) і квадратний член ( $p = 0.0011$ ) стали надзвичайно значимими. Комбінований вплив РІР і РІР<sup>2</sup> також був значимим ( $p = 0.0025$ , F тест). Проте, варто згадати, що модель з підставними змінними Pol і Острог показувала тенденцію трошки краще (девіантність=12.4; df=13) від моделі з РІР, РІР<sup>2</sup> і Острог (девіантність=12.9; df=12). Результати регресії підсумовані в таблиці S12 в додатку.

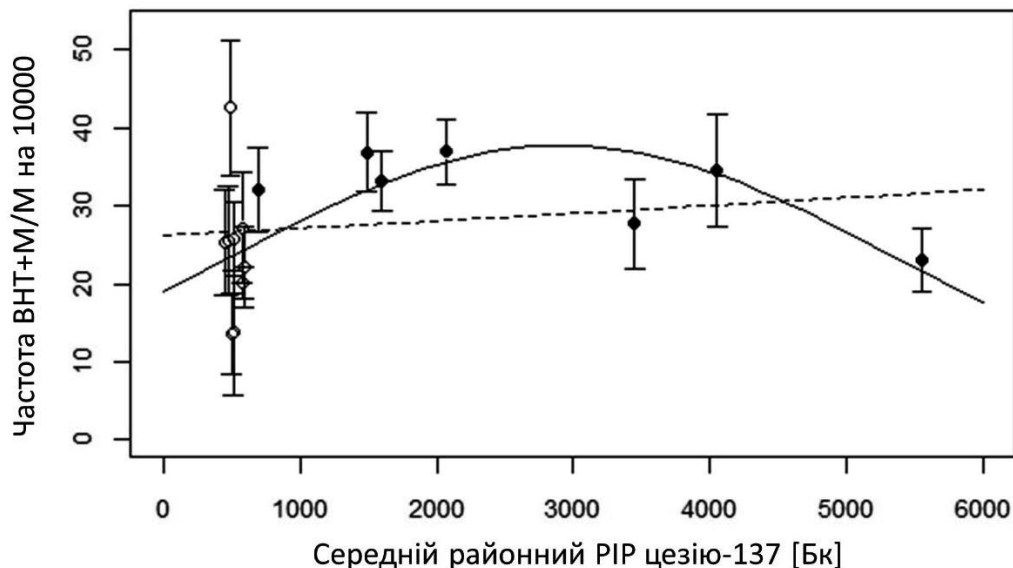


Рисунок 3. Вади невральної трубки (ВНТ) і частоти мікроцефалії/мікрофтальмії як функція середнього рівня інкорпорованого цезію-137 в районах і лінії регресії (пунктирна лінія, лінійна модель; суцільна лінія, лінійно-квадратна модель). Чорними колами позначено рівні інкорпорованого цезію в Поліссі, відкритими колами - в не-Поліссі.

## ОБГОВОРЕННЯ

Окрім більшого забруднення Чорнобильською радіацією, Поліський регіон відрізняється від решти території Рівненської області в геологічному, екологічному і демографічному плані. В контексті цього звіту, особливо важливими є два окремі фактори; високий індекс перенесення Cs-137 з ґрунту до флори і фауни, можливо навіть найвищого в Україні, і корінне населення з характеристиками ізольованості і високого споживання лісових і місцево вирощених продуктів (Dancause et al., 2010).

Ми виявили, що частоти ВНТ і М/М в Поліссі є найвищими в Європі, на противагу двом популяційними дослідженнями в регіонах Європи, віддалених від місця Чорнобильської катастрофи 1986 року (Dolk and Lechat, 1993; Dolk et al., 1999; European Surveillance of Congenital Anomalies, 2015) (таблиця S13 в додатку).

Відомо, що тератогенний вплив іонізуючої радіації включає зміни церебрального та іншого розвитку, що призводить до появи як ВНТ, М/М, так і зменшення лобно-потиличного обводу голови (Miller and Blot, 1972; ICRP 2003, 200303; Valentin, 20). Інші дослідники помітили зростання частоти ВНТ поблизу комплексу з виробництва плутонію в м. Хенфорд (США) і заводу з переробки ядерного палива в м. Селлафілд (Велика Британія) (Sever et al., 1988a,b; Parker et al., 1999). Нещодавно, повідомлення про кластери ВНТ поблизу

зу комплексу в м. Хенфорд спонукали до проведення дослідження, яке ще триває (Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Два незалежні дослідження в центральних регіонах Норвегії і Швеції, виявили, що діти, котрі зазнали впливу чорнобильських осадів в утробі матері, мали знижені розумові здібності в підлітковому віці (Almond et al., 2009; Heiervang et al., 2010). Нещодавній звіт про опитування, проведене в п'яти областях України, що постраждали від Чорнобильської радіації, описав частоту виникнення розумової депресії і захворювань щитоподібної залози серед дітей і підлітків. Результати показали, що в Рівненській області 18.9% з 26573 підлітків відставали в розумовому розвитку, а 1.6% та 0.6% мали поодинокі і численні вузли в щитоподібній залозі, ці показники були найвищими серед п'яти областей України (Contis and Foley, 2015).

Стосовно тератогенезу алкоголю, експериментальні дослідження демонструють асоціацію з ВНТ і М/М, в той час як клінічно асоціація відбувається переважно з М/М (Warkany, 1971; Makekarski et al., 2013). Використання вагітними жінками алкоголю і частота народження немовлят з розладами спектру фетального алкогольного синдрому є схожими по всій Рівненській області.

Дефіцит фолатів є причиною поломки дворядної ДНК, те ж саме відбувається і від дії іонізуючої радіації (Courtemanche et al., 2006). Безперечно, харчові добавки з фолієвою кислотою можуть

значно зменшити популяційні частоти ВНТ, але не доведено, чи дефіцит фолатів є прямою причиною ВНТ в Рівненській області; таким чином, взаємозв'язок між дефіцитом фолатів і частотою ВА ще потребує дослідження.

Ми підтверджуємо свої попередні звіти про постійно підвищене переважання жіночої статті серед осіб з ВНТ, М/М, тератомами і зрощених близнюків (Wertelecki, 2010; Wertelecki et al., 2014). У цьому звіті ми відмічаємо, що підвищення в часі РІР відбувається виключно за рахунок жінок, що мешкають в Поліссі (рисунок 1). Ці спостереження є ознакою впливів, які можуть пролити світло на зміни механізмів ембріогенезу і виживання ембріонів, що зазнали впливу. Основні асоціації вказували на те, що РІР були вищими серед мешканців Полісся порівняно з мешканцями не-Полісся; що середня величина РІР у чоловіків була вищою, ніж в жінок; що середня величина РІР була більшою взимку, аніж влітку. Останній ефект був за рахунок жінок, так як жодного сезонного впливу на чоловіків не спостерігали. Зростання РІР з часом було очевидним виключно в жінок і були вищим у вагітних жінок, аніж серед амбулаторних пацієнтів жіночої статі. РІР зростали в залежності від ваги як в Поліссі, так і в не-Поліссі. РІР не залежали від віку.

Середнє значення РІР в мешканців м Кузнецовська, що знаходиться у Володимирецькому районі Полісся, було на 60% нижчим, ніж в мешканців решти Володимирецького району. Наші попередні аналізи зразків молока з ринків м. Кузнецовська показали, що концентрація цезію-137 була приблизно втричі нижчою, ніж в молочних зразках з сільських господарств (неопубліковані дані). В Японії, мешканці, які зазнали впливу ядерної катастрофи Фукусіми і котрим порадили споживати виділені продукти і утриматись від споживання місцевих продуктів, мали істотно нижчий тягар цезію-137 (Tsubokura et al., 2014). В Острозькому районі, що знаходиться в не-Поліссі, середня величина РІР була серед найнижчих в

Рівненській області. В той самий час, популяційні частоти ВНТ і розщілин губи з/без піднебіння були найвищими в Рівненській області і частоти М/М були найвищими в не-Поліссі. Однак, кількість народжень у Володимирецькому і Острозькому районах є малою, як і кількість немовлят з ВНТ і М/М (таблиця S11 в додатку). Моніторинг буде продовжуватись, щоб підтвердити висновки в цих двох районах.

Екологічний дизайн дослідження не дозволяє інтерпретувати причини виявленої статистичної асоціації між наявністю в організмі цезію і частотами ВА, хоча результати і відповідають критеріям “Bradford Hill Causation Criteria” (Hill, 1965). Розсудливість диктує, що збіг підвищення рівнів радіаційного забруднення з підвищеними популяційними частотами ВА дає підстави продовжувати дослідження в Рівненській області і можливо в інших регіонах України, Європи і Японії, котрі зазнали впливу Чорнобильської катастрофи і Фукусіми.

Ми також віримо в те, що терміново необхідно скорочувати частоту ВНТ за допомогою програм застосування фолієвої кислоти, запобігати інкорпорації цезію-137, стронцію-90 та інших радіонуклідів з їжі і води, а також скорочувати пренатальний вплив алкоголю.

## ПОДЯКА

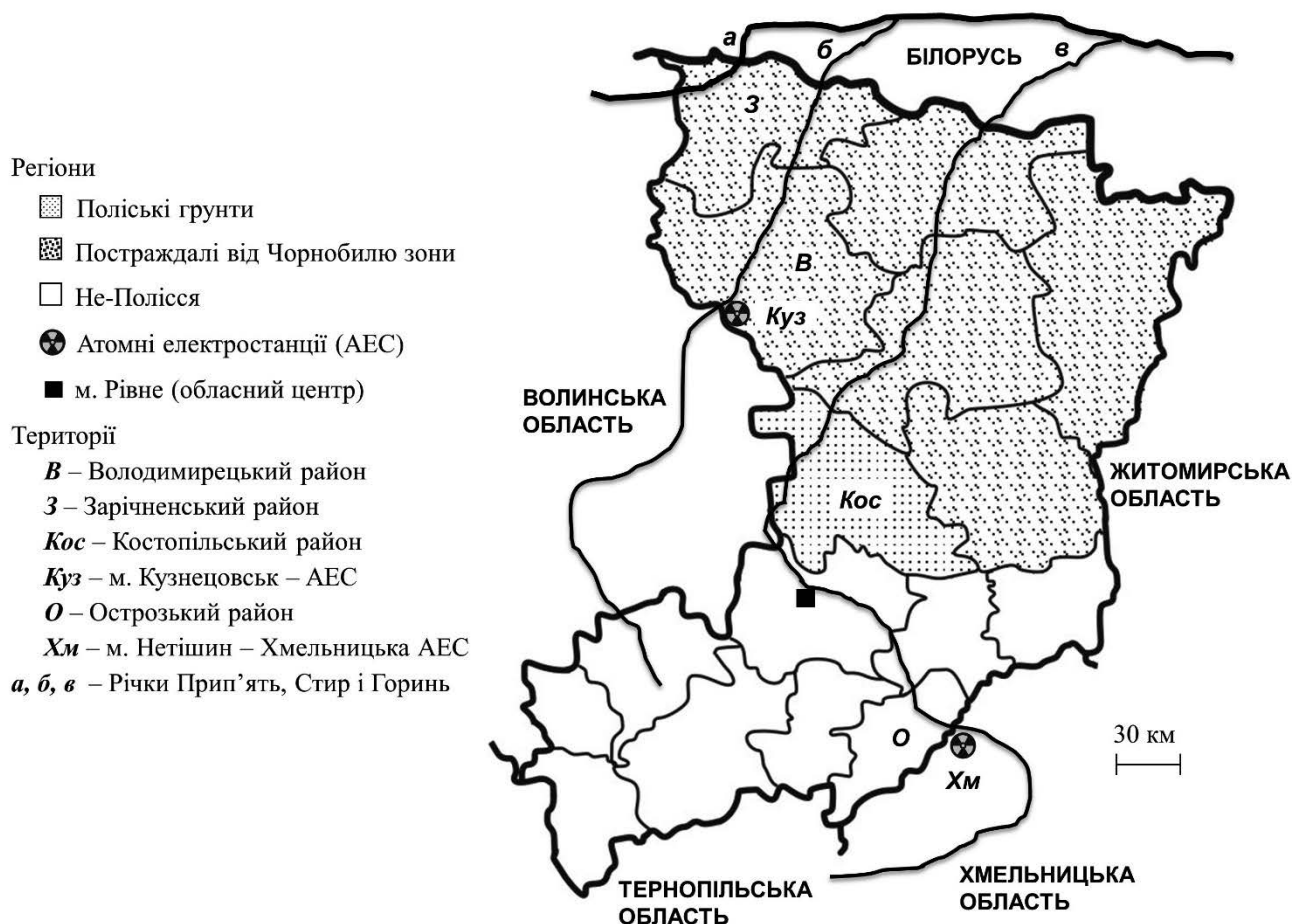
Ми дякуємо наступним колегам за цінний і постійний внесок в цей проект: професорам Кристині Чамберс (Відділення педіатрії, директор з клінічних досліджень дитячої лікарні “Rady Children’s Hospital”, заступник директора інституту клінічних досліджень, Університет Каліфорнії в Сан-Дієго, США); Адольфо Корреа (Відділення медицини і педіатрії, Медичний центр Університету Міссісіпі, м. Джексон, США); і Юрію Коржинському (Кафедра неонатології, Львівський національний медичний університет).

**ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА** - див. список в англomовній версії.

Додаткова інформація

**Підвищена частота вроджених аномалій та інкорпорований цезій-137 в поліському регіоні України**

*Володимир Вертелецький, Альфред Корблайн, Богдана Євтушок, Наталія Зимак-Закутня, Олександр Ковал, Ілля Кузнецов, Сергій Лапченко, Зоряна Сосинюк*



**Рисунок S1.** Схематична карта Рівненської області.

## Додаткові (S) таблиці

**Таблиця S1.** Дорослі амбулаторні пацієнти з Рівненської області<sup>(1)</sup> (2001-2010) і вагітні жінки<sup>(2)</sup> (2011-2013), яким вимірювали рівень інкорпорованого цезію-137.

| Рік                          | Амбулаторні чоловіки |         |      |            |         |       | Амбулаторні жінки |         |      |            |         |       |
|------------------------------|----------------------|---------|------|------------|---------|-------|-------------------|---------|------|------------|---------|-------|
|                              | Полісся              |         |      | Не-Полісся |         |       | Полісся           |         |      | Не-Полісся |         |       |
|                              | Всі                  | <100 Бк |      | All        | <100 Бк |       | All               | <100 Бк |      | All        | <100 Бк |       |
|                              |                      | N       | %    |            | N       | %     |                   | N       | %    |            | N       | %     |
| 2001                         | 810                  | 19      | 2.35 | 362        | 59      | 16.30 | 1924              | 35      | 1.82 | 616        | 123     | 19.97 |
| 2002                         | 785                  | 13      | 1.66 | 343        | 78      | 22.74 | 2036              | 56      | 2.75 | 552        | 154     | 27.90 |
| 2003                         | 663                  | 10      | 1.51 | 379        | 73      | 19.26 | 1514              | 56      | 3.70 | 792        | 195     | 24.62 |
| 2004                         | 734                  | 4       | 0.54 | 564        | 68      | 12.06 | 2001              | 19      | 0.95 | 1164       | 180     | 15.46 |
| 2005                         | 889                  | 5       | 0.56 | 404        | 53      | 13.12 | 2145              | 21      | 0.98 | 971        | 206     | 21.22 |
| 2006                         | 743                  | 11      | 1.48 | 310        | 44      | 14.19 | 2140              | 37      | 1.73 | 705        | 134     | 19.01 |
| 2007                         | 593                  | 4       | 0.67 | 262        | 29      | 11.07 | 1824              | 19      | 1.04 | 850        | 146     | 17.18 |
| 2008                         | 386                  | 1       | 0.26 | 291        | 30      | 10.31 | 1492              | 2       | 0.13 | 977        | 170     | 17.40 |
| 2009                         | 442                  |         |      | 300        | 37      | 12.33 | 1863              | 6       | 0.32 | 1137       | 178     | 15.66 |
| 2010                         | 250                  |         |      | 240        | 20      | 8.33  | 1565              | 3       | 0.19 | 1209       | 143     | 11.83 |
| Всі роки                     | 6295                 | 67      | 1.06 | 3455       | 491     | 14.21 | 18504             | 254     | 1.37 | 8973       | 1629    | 18.15 |
| Вагітні жінки <sup>(2)</sup> |                      |         |      |            |         |       |                   |         |      |            |         |       |
| 2011                         |                      |         |      |            |         |       | 945               | 1       | 0.11 | 655        | 49      | 7.48  |
| 2012                         |                      |         |      |            |         |       | 577               | 1       | 0.17 | 509        | 34      | 6.68  |
| 2013                         |                      |         |      |            |         |       | 556               | 3       | 0.54 | 362        | 24      | 6.63  |
| Всі роки                     |                      |         |      |            |         |       | 2078              | 5       | 0.24 | 1526       | 107     | 7.01  |

(1) Від 20-річного віку. (2) Вагітні жінки від 20-річного віку з вагою 45-85 кг і одноплідною вагітністю. Наступні обстеження і вагітності виключені.



**Таблиця S2.** Кількість дорослих амбулаторних пацієнтів<sup>(1)</sup> (2001-2010) і вагітних жінок<sup>(2)</sup> (2011-2013), яким вимірювали рівень інкорпорованого цезію-137 (PIR), залежно від статі, віку, пори року і регіону Рівненської області.

| Категорія           | Полісся |                                             |                               |                            | Не-Полісся |                  |
|---------------------|---------|---------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------|------------------|
|                     | Всі     | Місто Кузнецовськ у Володимирецькому районі | Решта Володимирецького району | Весь Володимирецький район | Всі        | Острозький район |
| Чоловіки            | 6228    | 792                                         | 408                           | 1200                       | 2964       | 256              |
| 20-29 років         | 1664    | 185                                         | 123                           | 308                        | 710        | 69               |
| >29 років           | 4564    | 607                                         | 285                           | 892                        | 2254       | 187              |
| зима <sup>(3)</sup> | 3412    | 402                                         | 233                           | 635                        | 1449       | 134              |
| літо <sup>(4)</sup> | 2816    | 390                                         | 175                           | 565                        | 1515       | 122              |
| Жінки               | 18250   | 1828                                        | 1495                          | 3323                       | 7344       | 718              |
| 20-29 років         | 6233    | 401                                         | 568                           | 969                        | 2551       | 259              |
| >29 років           | 12017   | 1427                                        | 927                           | 2354                       | 4793       | 459              |
| зима <sup>(3)</sup> | 9596    | 943                                         | 800                           | 1743                       | 3551       | 332              |
| літ <sup>(4)</sup>  | 8654    | 885                                         | 695                           | 1580                       | 3793       | 386              |
| Вагітні жінки       | 2073    | 54                                          | 297                           | 351                        | 1419       | 200              |
| 20-29 років         | 1644    | 33                                          | 232                           | 265                        | 1132       | 159              |
| >29 років           | 429     | 21                                          | 65                            | 86                         | 287        | 41               |
| зима <sup>(3)</sup> | 1009    | 20                                          | 137                           | 157                        | 737        | 116              |
| літо <sup>(4)</sup> | 1064    | 34                                          | 160                           | 194                        | 682        | 84               |

(1) Від 20-річного віку з PIR не менше 100 Бк. Визначені рівні інкорпорованої радіації подані в таблиці S3 в додатку. (2) Включені жінки від 20-річного віку з вагою 45-85 кг, чий рівень інкорпорованої радіації не менше 100 Бк і котрі мають одноплідну вагітність. Наступні обстеження і вагітності виключені. (3) Листопад-квітень. (4) Травень-жовтень. Середні значення PIR по районах представлені в таблиці S11 в додатку.

**Таблиця S3.** Середні рівні інкорпорованого цезію-137 (PIР) в амбулаторних пацієнтів<sup>(1)</sup> (2001-2010) і вагітних жінок<sup>(2)</sup> (2011-2013) залежно від статі, віку, пори року і регіону Рівненської області.

| Категорія            | Полісся |                                             |                               |                            | Не-Полісся |                  |
|----------------------|---------|---------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------|------------------|
|                      | Всі     | Місто Кузнецовськ у Володимирецькому районі | Решта Володимирецького району | Весь Володимирецький район | Всі        | Острозький район |
| Чоловіки             |         |                                             |                               |                            |            |                  |
| Кількість            | 6228    | 792                                         | 408                           | 1200                       | 2964       | 256              |
| Середній Бк          | 2640    | 1378                                        | 3379                          | 2058                       | 507        | 411              |
| 20-29 років          | 2634    | 1296                                        | 3659                          | 2240                       | 497        | 485              |
| >29 років            | 2642    | 1403                                        | 3259                          | 1996                       | 510        | 384              |
| зима <sup>(3)</sup>  | 2620    | 1411                                        | 3228                          | 2078                       | 527        | 415              |
| літо <sup>(4)</sup>  | 2664    | 1344                                        | 3580                          | 2037                       | 488        | 406              |
| SD Бк                | 3690    | 992                                         | 2753                          | 2031                       | 561        | 365              |
| SE Бк <sup>(5)</sup> | 46.8    | 35.2                                        | 136.3                         | 58.6                       | 10.3       | 22.8             |
| Жінки                |         |                                             |                               |                            |            |                  |
| Кількість            | 18250   | 1828                                        | 1495                          | 3323                       | 7344       | 718              |
| Середній Бк          | 2223    | 1134                                        | 2997                          | 1972                       | 435        | 371              |
| 20-29 років          | 2228    | 1103                                        | 3033                          | 2234                       | 449        | 383              |
| >29 років            | 2221    | 1143                                        | 2975                          | 1864                       | 428        | 364              |
| зима <sup>(3)</sup>  | 2276    | 1138                                        | 2964                          | 1976                       | 434        | 348              |
| літо <sup>(4)</sup>  | 2165    | 1130                                        | 3034                          | 1968                       | 437        | 390              |
| SD Бк                | 2726    | 739                                         | 2423                          | 1949                       | 480        | 333              |
| SE Бк <sup>(5)</sup> | 20.2    | 17.3                                        | 62.7                          | 33.8                       | 5.6        | 12.4             |
| Вагітні жінки        |         |                                             |                               |                            |            |                  |
| Кількість            | 2073    | 54                                          | 297                           | 351                        | 1419       | 200              |
| Середній Бк          | 2767    | 1468                                        | 2651                          | 2469                       | 738        | 750              |
| 20-29 років          | 2741    | 1372                                        | 2704                          | 2538                       | 743        | 750              |
| >29 років            | 2868    | 1618                                        | 2462                          | 2256                       | 720        | 749              |
| зима <sup>(3)</sup>  | 2734    | 1523                                        | 2659                          | 2514                       | 712        | 720              |
| літо <sup>(4)</sup>  | 2799    | 1436                                        | 2644                          | 2432                       | 766        | 791              |
| SD Бк                | 2665    | 417                                         | 1408                          | 1374                       | 696        | 773              |
| SE Бк <sup>(5)</sup> | 58.5    | 56.7                                        | 81.7                          | 73.3                       | 18.5       | 54.7             |

(1) Від 20-річного віку з РІР не менше 100 Бк. (2) Включені жінки від 20-річного віку з вагою 45-85 кг, чий рівень інкорпорованої радіації не менше 100 Бк і котрі мають одноплідну вагітність. Наступні обстеження і вагітності виключені. (3) Листопад-квітень. (4) Травень-жовтень. (5) SE = SD/sqrt(N).

**Таблиця S4.** Середні рівні інкорпорованого цезію-137 (PIP) в амбулаторних пацієнтів жіночої статі залежно від року і регіону, 2001-2010, Рівненська область.

| Рік      | PIP [Бк] <sup>(1)</sup> |               |      |      |            |               |     |      |
|----------|-------------------------|---------------|------|------|------------|---------------|-----|------|
|          | Полісся                 |               |      |      | Не-Полісся |               |     |      |
|          | N                       | Серед-<br>ній | SD   | SE   | N          | Серед-<br>ній | SD  | SE   |
| 2001     | 1889                    | 1861          | 2506 | 57.7 | 493        | 467           | 402 | 18.1 |
| 2002     | 1980                    | 1816          | 2421 | 54.4 | 398        | 438           | 471 | 23.6 |
| 2003     | 1458                    | 1975          | 2630 | 68.9 | 597        | 478           | 539 | 22.1 |
| 2004     | 1982                    | 2318          | 2833 | 63.6 | 984        | 481           | 722 | 23.0 |
| 2005     | 2124                    | 2200          | 2690 | 58.4 | 765        | 512           | 541 | 19.6 |
| 2006     | 2103                    | 2106          | 2534 | 55.3 | 571        | 390           | 452 | 18.9 |
| 2007     | 1805                    | 2226          | 3285 | 77.3 | 704        | 321           | 337 | 12.7 |
| 2008     | 1490                    | 2347          | 2867 | 74.3 | 807        | 302           | 287 | 10.1 |
| 2009     | 1857                    | 2562          | 2672 | 62.0 | 956        | 401           | 342 | 11.1 |
| 2010     | 1562                    | 2958          | 2601 | 65.8 | 1069       | 529           | 428 | 13.1 |
| Всі роки | 18250                   | 2223          | 2725 | 20.2 | 7344       | 435           | 480 | 5.6  |

(1) Виключаються особи з &lt;100 Бк PIP.

**Таблиця S5.** Результати регресії часових трендів рівнів інкорпорованого цезію-137 серед дорослих амбулаторних пацієнтів за регіоном (Полісся/не-Полісся), 2001-2010.

|                      | Оцінка | SE    | t-<br>значення | P-<br>значення | Відхилення |
|----------------------|--------|-------|----------------|----------------|------------|
| Полісся, жінки       |        |       |                |                |            |
| (Перетин)            | 1781.9 | 89.2  | 19.984         | <0.0001        |            |
| t                    | 101.3  | 17.5  | 5.797          | 0.0004         | 52.3       |
| не-Полісся, жінки    |        |       |                |                |            |
| (Перетин)            | 439.2  | 69.7  | 6.298          | 0.0002         |            |
| t                    | -6.1   | 10.8  | -0.560         | 0.5909         | 292.1      |
| Полісся, чоловіки    |        |       |                |                |            |
| (Перетин)            | 2553.3 | 173.4 | 14.729         | <0.0001        |            |
| t                    | 8.1    | 34.6  | 0.233          | 0.8210         | 31.1       |
| не-Полісся, чоловіки |        |       |                |                |            |
| (Перетин)            | 550.7  | 76.3  | 7.219          | <0.0001        |            |
| t                    | -20.0  | 12.9  | -1.548         | 0.1600         | 145.2      |

**Таблиця S6.** Рівні інкорпорованого цезію-137 серед дорослих амбулаторних пацієнтів залежно від регіону, віку, статі і пори року; результати багатовимірної регресії Пуассона, 2001-2010.

| Параметр            | Оцінка  | SE     | t-значення | P-значення |
|---------------------|---------|--------|------------|------------|
| (Перетин)           | 6.0350  | 0.0575 | 105.01     | <0.0001    |
| t                   | -0.0006 | 0.0088 | -0.073     | 0.9420     |
| Pol                 | 1.4160  | 0.0532 | 26.642     | <0.0001    |
| чоловіки            | 0.4370  | 0.0341 | 12.805     | <0.0001    |
| вік                 | 7.5E-06 | 0.0005 | 0.015      | 0.9883     |
| зима <sup>(1)</sup> | 0.0612  | 0.0162 | 3.783      | 0.0002     |
| t:Pol               | 0.0448  | 0.0089 | 5.004      | <0.0001    |
| t:чоловіки          | -0.0462 | 0.0056 | -8.322     | <0.0001    |
| чоловіки:зима       | -0.0690 | 0.0300 | -2.301     | 0.0214     |

(1) зима: листопад-квітень; літо: травень-жовтень.

**Таблиця S7.** Рівні інкорпорованого цезію-137 серед вагітних жінок залежно від регіону, ваги, віку і пори року; результати багатовимірної регресії Пуассона, 2011-2013.

| Параметр            | Оцінка  | SE     | t-значення | P-значення |
|---------------------|---------|--------|------------|------------|
| (Перетин)           | 6.7544  | 0.1323 | 51.067     | <0.0001    |
| t                   | -0.1526 | 0.0505 | -3.019     | 0.0026     |
| Pol                 | 1.0159  | 0.0813 | 12.499     | <0.0001    |
| вага                | 0.0061  | 0.0018 | 3.442      | 0.0006     |
| вік                 | 0.0023  | 0.0041 | 0.544      | 0.5864     |
| зима <sup>(1)</sup> | -0.0290 | 0.0324 | -0.896     | 0.3701     |
| t:Pol               | 0.2319  | 0.0542 | 4.282      | <0.0001    |

(1) зима: листопад-квітень; літо: травень-жовтень.

**Таблиця S8.** Питома активність цезію-137 серед вагітних жінок залежно від регіону, ваги, віку і пори року; результати багатовимірної регресії Пуассона, 2011-2013.

| Параметр            | Оцінка  | SE     | t-значення | P-значення |
|---------------------|---------|--------|------------|------------|
| (Перетин)           | 2.6356  | 0.1318 | 20.001     | <0.0001    |
| t                   | -0.1492 | 0.0501 | -2.978     | 0.0029     |
| Pol                 | 1.0100  | 0.0809 | 12.487     | <0.0001    |
| вага                | -0.0099 | 0.0018 | -5.52      | <0.0001    |
| вік                 | 0.0008  | 0.0041 | 0.183      | 0.8548     |
| зима <sup>(1)</sup> | -0.0212 | 0.0322 | -0.658     | 0.5107     |
| t:Pol               | 0.2312  | 0.0537 | 4.308      | <0.0001    |

(1) зима: листопад-квітень; літо: травень-жовтень.

**Таблиця S9.** Середні рівні інкорпорованого цезію-137 і питома активність (Бк/кг) у вагітних жінок <sup>(1)</sup> залежно від ваги тіла і регіону, Рівненська область, 2011-2013.

| Вага <sup>(2)</sup><br>(кг) | Регіон     | N    | Бк        |      |                   | Бк/кг     |      |                   |
|-----------------------------|------------|------|-----------|------|-------------------|-----------|------|-------------------|
|                             |            |      | Серед-ній | SD   | SE <sup>(3)</sup> | Серед-ній | SD   | SE <sup>(3)</sup> |
| < 50                        | Полісся    | 56   | 2575      | 2568 | 343.2             | 54.9      | 56.0 | 7.5               |
|                             | Не-Полісся | 58   | 679       | 370  | 48.6              | 14.4      | 7.9  | 1.0               |
| 50-54                       | Полісся    | 249  | 2750      | 2370 | 150.2             | 52.8      | 45.9 | 2.9               |
|                             | Не-Полісся | 182  | 724       | 582  | 43.1              | 13.9      | 11.1 | 0.8               |
| 55-59                       | Полісся    | 370  | 2536      | 2461 | 127.9             | 44.6      | 43.2 | 2.2               |
|                             | Не-Полісся | 218  | 739       | 560  | 37.9              | 13.0      | 9.9  | 0.7               |
| 60-64                       | Полісся    | 409  | 2641      | 2311 | 114.3             | 42.8      | 37.5 | 1.9               |
|                             | Не-Полісся | 288  | 672       | 459  | 27.1              | 10.9      | 7.5  | 0.4               |
| 65-69                       | Полісся    | 364  | 2620      | 2055 | 107.7             | 39.3      | 30.7 | 1.6               |
|                             | Не-Полісся | 236  | 744       | 720  | 46.9              | 11.2      | 10.8 | 0.7               |
| 70-74                       | Полісся    | 308  | 3053      | 3006 | 171.3             | 42.6      | 42.4 | 2.4               |
|                             | Не-Полісся | 194  | 824       | 1182 | 84.9              | 11.5      | 16.9 | 1.2               |
| 75-79                       | Полісся    | 164  | 3212      | 4315 | 336.9             | 42.1      | 56.9 | 4.4               |
|                             | Не-Полісся | 125  | 755       | 589  | 52.7              | 9.8       | 7.6  | 0.7               |
| > 79                        | Полісся    | 153  | 3065      | 2617 | 211.6             | 37.3      | 31.6 | 2.6               |
|                             | Не-Полісся | 118  | 780       | 637  | 58.6              | 9.5       | 7.7  | 0.7               |
| Всі                         | Полісся    | 2073 | 2767      | 2665 | 58.5              | 43.5      | 41.6 | 0.9               |
|                             | Не-Полісся | 1419 | 738       | 696  | 18.5              | 11.7      | 10.7 | 0.3               |

(1) Вагітні жінки від 20-річного віку з вагою 45-85 кг, що виношують один плід. Наступні обстеження і вагітності виключені. (2) Середня вага тіла в Поліссі і в не-Поліссі складає 64.4 і 64.5 кг, відповідно. Відповідні SD і SE складають 9.1 і 0.2 в Поліссі і 9.6 і 0.3 в не-Поліссі, відповідно. (3)  $SE = SD/\sqrt{N}$ .

**Таблиця S10.** Середні рівні інкорпорованого цезію-137 і питома активність (Бк/кг) у вагітних жінок<sup>(1)</sup> залежно від віку і регіону, Рівненська область, 2011-2013.

| Вік<br>(роки) | Регіон      | N    | Бк            |      |                   | Бк/кг         |      |                   |
|---------------|-------------|------|---------------|------|-------------------|---------------|------|-------------------|
|               |             |      | Серед-<br>ній | SD   | SE <sup>(2)</sup> | Серед-<br>ній | SD   | SE <sup>(2)</sup> |
| 20-22         | Полісся     | 498  | 2724          | 2466 | 110.5             | 44.8          | 42.0 | 1.9               |
|               | не-Полісся  | 325  | 696           | 639  | 35.4              | 11.4          | 10.2 | 0.6               |
| 23-25         | Полісся     | 574  | 2748          | 2366 | 98.8              | 43.8          | 38.8 | 1.6               |
|               | не-Полісся  | 373  | 761           | 644  | 33.3              | 12.1          | 10.0 | 0.5               |
| 26-28         | Полісся     | 465  | 2705          | 2239 | 103.8             | 42.3          | 36.8 | 1.7               |
|               | не- Полісся | 330  | 787           | 930  | 51.2              | 12.2          | 13.5 | 0.7               |
| 29-31         | Полісся     | 322  | 2821          | 3507 | 195.4             | 42.6          | 48.8 | 2.7               |
|               | не-Полісся  | 243  | 721           | 530  | 34.0              | 11.2          | 8.8  | 0.6               |
| 32-34         | Полісся     | 214  | 2977          | 3190 | 218.1             | 44.0          | 45.8 | 3.1               |
|               | не-Полісся  | 148  | 693           | 545  | 44.8              | 10.5          | 9.1  | 0.7               |
| Всі           | Полісся     | 2073 | 2767          | 2665 | 58.5              | 43.5          | 41.6 | 0.9               |
|               | не-Полісся  | 1419 | 738           | 696  | 18.5              | 11.7          | 10.7 | 0.3               |

(1) Вагітні жінки від 20-річного віку з вагою 45-85 кг, що виношують один плід. Наступні обстеження і вагітності виключені. (2)  $SE = SD/\sqrt{N}$ .

**Таблиця S11.** Середні рівні інкорпорованого цезію-137 РІР в амбулаторних пацієнтів жіночої статі (2001–2010), вагітних жінок (2011–2013) і частоти окремих ВА (2000–2012) в районах і містах Рівненської області<sup>(1-4)</sup>.

| Район                         | РІР, Бк <sup>(1)</sup>         |               |                 |                              |               |                 | Живо-<br>наро-<br>джені <sup>(4)</sup> | Вроджені Аномалії <sup>(4)</sup> |              |                    |              |                     |              |                         |              |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------|------------------------------|---------------|-----------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------|-------------------------|--------------|
|                               | Жінки >19 років <sup>(2)</sup> |               |                 | Вагітні жінки <sup>(3)</sup> |               |                 |                                        | ВНТ <sup>(5)</sup>               |              | М/М <sup>(6)</sup> |              | РГ/П <sup>(7)</sup> |              | С. Дауна <sup>(8)</sup> |              |
|                               | N                              | Серед-<br>ній | Сере-<br>динний | N                            | Серед-<br>ній | Сере-<br>динний |                                        | N                                | Час-<br>тога | N                  | Час-<br>тога | N                   | Час-<br>тога | N                       | Час-<br>тога |
|                               |                                |               |                 |                              |               |                 |                                        |                                  |              |                    |              |                     |              |                         |              |
| Полісся                       | 18250                          | 2223          | 1277            | 2073                         | 2767          | 2013            | 98069                                  | 236                              | 24.1         | 84                 | 8.6          | 97                  | 9.9          | 156                     | 15.9         |
| Березнівський                 | 2700                           | 1324          | 1000            | 384                          | 1841          | 1722            | 14647                                  | 42                               | 28.7         | 12                 | 8.2          | 12                  | 8.2          | 17                      | 11.6         |
| Дубровицький                  | 1816                           | 3418          | 2787            | 187                          | 2730          | 2352            | 8301                                   | 17                               | 20.5         | 6                  | 7.2          | 6                   | 7.2          | 13                      | 15.7         |
| Костопільський                | 2378                           | 648           | 602             | 128                          | 1005          | 875             | 10900                                  | 25                               | 22.9         | 10                 | 9.2          | 12                  | 11.0         | 14                      | 12.8         |
| Рокитненський                 | 1729                           | 5555          | 4255            | 359                          | 5451          | 4040            | 13916                                  | 21                               | 15.1         | 11                 | 7.9          | 18                  | 12.9         | 35                      | 25.2         |
| Сарненський                   | 4795                           | 1428          | 1032            | 486                          | 1992          | 1776            | 21982                                  | 57                               | 25.9         | 16                 | 7.3          | 21                  | 9.6          | 36                      | 16.4         |
| Володимирецький               | 3323                           | 1972          | 1325            | 351                          | 2469          | 2047            | 21671                                  | 57                               | 26.3         | 23                 | 10.6         | 21                  | 9.7          | 33                      | 15.2         |
| м. Кузнецовськ                | 1828                           | 1134          | 1044            | 54                           | 1468          | 1442            | 7059                                   | 20                               | 28.3         | 5                  | 7.1          | 8                   | 11.3         | 12                      | 17.0         |
| Решта Володимирецького району | 1495                           | 2997          | 2460            | 297                          | 2651          | 2365            | 14612                                  | 37                               | 25.3         | 18                 | 12.3         | 13                  | 8.9          | 21                      | 14.4         |
| Зарічненський                 | 1509                           | 4141          | 3313            | 178                          | 3367          | 2978            | 6652                                   | 17                               | 25.6         | 6                  | 9.0          | 7                   | 10.5         | 8                       | 12.0         |
| Не-Полісся                    | 7344                           | 435           | 321             | 1419                         | 738           | 563             | 99429                                  | 174                              | 17.5         | 52                 | 5.2          | 108                 | 10.9         | 142                     | 14.3         |
| Демидівський                  | 104                            | 373           | 287             | 28                           | 835           | 654             | 2185                                   | 3                                | 13.7         |                    |              | 3                   | 13.7         | 1                       | 4.6          |
| Дубненський                   | 755                            | 405           | 307             | 165                          | 740           | 539             | 11621                                  | 22                               | 18.9         | 8                  | 6.9          | 13                  | 11.2         | 12                      | 10.3         |
| Гошанський                    | 755                            | 410           | 311             | 173                          | 690           | 541             | 5133                                   | 3                                | 5.8          | 4                  | 7.8          | 8                   | 15.6         | 4                       | 7.8          |
| Корецький                     | 574                            | 380           | 308             | 115                          | 699           | 545             | 5095                                   | 8                                | 15.7         | 5                  | 9.8          | 4                   | 7.9          | 6                       | 11.8         |
| Млинівський                   | 280                            | 416           | 310             | 158                          | 781           | 535             | 5514                                   | 13                               | 23.6         | 2                  | 3.6          | 7                   | 12.7         | 9                       | 16.3         |
| Острозький                    | 718                            | 371           | 260             | 200                          | 750           | 505             | 5636                                   | 18                               | 31.9         | 6                  | 10.6         | 10                  | 17.7         | 6                       | 10.6         |
| Радивилівський                | 305                            | 348           | 231             | 95                           | 620           | 421             | 5516                                   | 10                               | 18.1         | 4                  | 7.3          | 4                   | 7.3          | 5                       | 9.1          |
| Рівненський                   | 3171                           | 472           | 342             | 396                          | 735           | 560             | 50607                                  | 83                               | 16.4         | 19                 | 3.8          | 51                  | 10.1         | 83                      | 16.4         |
| м. Рівне                      | 1855                           | 523           | 385             | 251                          | 762           | 608             | 36216                                  | 52                               | 14.4         | 15                 | 4.1          | 32                  | 8.8          | 70                      | 19.3         |
| Решта Рівненського району     | 1316                           | 399           | 295             | 145                          | 688           | 508             | 14391                                  | 31                               | 21.5         | 4                  | 2.8          | 19                  | 13.2         | 13                      | 9.0          |
| Здолбунівський                | 682                            | 497           | 422             | 89                           | 892           | 760             | 8122                                   | 14                               | 17.2         | 4                  | 4.9          | 8                   | 9.8          | 16                      | 19.7         |
| Рівненська область            | 25594                          | 1710          | 838             | 3492                         | 1943          | 1357            | 197498                                 | 410                              | 20.8         | 136                | 6.9          | 205                 | 10.4         | 298                     | 15.1         |

(1) Виключені особи з РІР <100 Бк. (2) Дані 2001–2010 років. (3) Дані 2011–2013 років. (4) Дані 2000–2012 років. (5) Вади невальної трубки. (6) мікроцефалія і/або мікрофталія, виключає 1 особу з ВНТ і 8 осіб з голопроцефалією. (7) Розщілина губи з/без піднебіння, включає осіб з ВНТ чи з М/М. (8) Синдром Дауна, включає осіб з ВНТ, М/М чи РГ/П.

**Таблиця S12.** Асоціація частот ВНТ+М/М (2000-2012) з середнім рівнем інкорпорованого цезію-137 в амбулаторних дорослих жінок (2001-2010) в Рівненській області<sup>(1)</sup>; результати логістичних регресій.

| Параметр                                                            | Оцінка  | SE <sup>(4)</sup> | t-<br>значення | P-<br>значення | OR    | 95% CI       |
|---------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|----------------|----------------|-------|--------------|
| Полісся проти не-Полісся                                            |         |                   |                |                |       |              |
| (Перетин)                                                           | -6.0844 | 0.0835            | -72.900        | <0.0001        |       |              |
| Pol                                                                 | 0.3626  | 0.1090            | 3.325          | 0.0050         | 1.437 | 1.162, 1.782 |
| Лінійна модель залежності від PIP                                   |         |                   |                |                |       |              |
| (Перетин)                                                           | -5.9400 | 0.1011            | -58.778        | <0.0001        |       |              |
| PIP <sup>(1)</sup>                                                  | 0.0337  | 0.0465            | 0.725          | 0.4800         | 1.034 | 0.941, 1.129 |
| Лінійно-квадратна модель залежності від PIP                         |         |                   |                |                |       |              |
| (Перетин)                                                           | -6.2631 | 0.1327            | -47.193        | <0.0001        |       |              |
| PIP                                                                 | 0.4702  | 0.1418            | 3.316          | 0.0056         | 1.600 | 1.211, 2.112 |
| PIP <sup>2</sup> <sup>(2)</sup>                                     | -0.0804 | 0.0257            | -3.132         | 0.0079         | 0.923 | 0.877, 0.970 |
| Полісся проти не-Полісся, перевищення в Острозькому районі          |         |                   |                |                |       |              |
| (Перетин)                                                           | -6.1384 | 0.0673            | -91.185        | <0.0001        |       |              |
| Pol                                                                 | 0.4166  | 0.0860            | 4.844          | 0.0003         | 1.517 | 1.283, 1.797 |
| Острог <sup>(3)</sup>                                               | 0.6838  | 0.2068            | 3.307          | 0.0057         | 1.981 | 1.291, 2.913 |
| Лінійна модель залежності від PIP, перевищення в Острозькому районі |         |                   |                |                |       |              |
| (Перетин)                                                           | -5.9706 | 0.1004            | -59.460        | <0.0001        |       |              |
| PIP                                                                 | 0.0421  | 0.0451            | 0.933          | 0.3680         | 1.043 | 0.952, 1.136 |
| Острог                                                              | 0.4953  | 0.3315            | 1.494          | 0.1590         | 1.641 | 0.800, 2.978 |
| Лінійно-квадратна модель PIP, перевищення в Острозькому районі      |         |                   |                |                |       |              |
| (Перетин)                                                           | -6.3343 | 0.1100            | -57.585        | <0.0001        |       |              |
| PIP                                                                 | 0.5227  | 0.1150            | 4.546          | 0.0007         | 1.686 | 1.346, 2.113 |
| PIP <sup>2</sup>                                                    | -0.0880 | 0.0207            | -4.248         | 0.0011         | 0.916 | 0.879, 0.953 |
| Острог                                                              | 0.6447  | 0.2204            | 2.925          | 0.0127         | 1.905 | 1.204, 2.868 |

(1) Вади невральної трубки (ВНТ), мікроцефалія/мікрофтальмія (М/М), рівні інкорпорованого цезію-137 (PIP). (2) PIP в квадраті. (3) Острог: змінна для оцінки підвищення частоти в Острозькому районі. (4) Стандартна похибка в оцінці.



**Таблиця S13.** Найвищі популяційні частоти<sup>(1)</sup> в Європі (2005-2009) чотирьох вроджених мальформацій порівняно з Поліссям і не-Поліссям Рівненської області України (2000-2009).

| Вади невральної трубки | Мікроцефалія                 | Мікрофтальмія                        | Зрощені близнюки                    |
|------------------------|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 25.96 Полісся          | 6.35 Полісся                 | 3.57 Полісся                         | 0.55 Рівне                          |
| 16.33 не-Полісся       | 5.35 Уельс                   | 1.63 Уельс                           | 0.49 Півн. Англія                   |
| 14.47 Півн. Англія     | 5.03 Півд.-зах. Англія       | 1.51 Дублін                          | 0.35 Уельс і Уесекс                 |
| 13.60 Уельс            | 4.52 Валенсія                | 1.22 Півн. Нідерланди;<br>не-Полісся | 0.31 Сх.Мідлендс і Півд.<br>Йоркшир |
| 12.77 Париж            | 3.88 Країна Басків (Іспанія) | 1.21 Півд.-зах. Англія               | 0.26 Велика Польща                  |

(1) Частота вроджених мальформацій (не осіб) на 10000 народжень включає живонароджених, загиблі плоди терміном 20 і більше тижнів гестації (витяг із статті з Wertelecki et. al., 2014).



# Elevated Congenital Anomaly Rates and Incorporated Cesium-137 in the Polissia Region of Ukraine

Wladimir Wertelecki<sup>\*1</sup>, Alfred Koerblein<sup>1</sup>, Bogdana Ievtushok<sup>1,2</sup>, Nataliya Zymak-Zakutnia<sup>1,3</sup>, Oleksandr Komov<sup>4</sup>, Illia Kuznietsov<sup>1,5</sup>, Serhiy Lapchenko<sup>1</sup>, and Zoriana Sosyniuk<sup>1,2</sup>

**Background:** Investigations soon after the 1986 Chornobyl (Chernobyl in Russian) accident of exposed populations residing elsewhere in Europe led government and international agencies to conclude that exposures to cesium-137 (Cs-137) were not teratogenic. Our observations of elevated population rates of neural tube defects (NTDs) and microcephaly and microphthalmia (M/M) in the Rivne Province in Ukraine, which were among the highest in Europe, prompted this follow-up investigation inclusive of whole-body counts (WBCs) of Cs-137 among ambulatory patients and pregnant women residing in Polissia, the most polluted region in Rivne. **Methods:** Yearly (2000–2012) population rates of NTDs and M/M and WBC patterns of ambulatory patients (2001–2010) and pregnant women (2011–2013) in Polissia and non-Polissia regions of Rivne were analyzed. **Results:** The NTD and M/M population rates in Rivne remain elevated and are statistically significantly higher in Polissia than in non-Polissia. The WBCs among residents in Polissia are statistically significantly higher than among those from non-Polissia. **Conclusion:** NTD

and M/M rates are highest in the Polissia region of Rivne and are among the highest in Europe. In Polissia, the WBCs of Cs-137 are above officially set permissible upper limits. The results are based on aggregate data of NTDs and M/Ms and average WBC values. Further investigations of causality of the high rates of NTDs and M/Ms are needed and urgent strengthening policies and implementations to reduce exposures to teratogens, in particular radioactive nuclides and alcohol, and consumption of folic acid supplements are indicated.

Birth Defects Research (Part A) 00:000–000, 2016.

© 2016 Wiley Periodicals, Inc.

**Key words:** radiation; Chornobyl; Ukraine; Polissia; cesium-137; pregnancy; malformations; neural tube defects; microphthalmia

## Introduction

In 2010 and 2014, we reported that population rates in the Rivne province of Ukraine of conjoined twins, teratomas, neural tube defects (NTDs), and microcephaly/microphthalmia (M/M) were persistently among the highest in Europe. The elevated population rates of congenital anomalies (CAs) were highest in the Polissia region of Rivne, which was highly contaminated from the Chornobyl (Chernobyl in Russian) fallout (Wertelecki, 2010; Wertelecki W et al., 2014). This report concerns the results of an expanded analysis of population rates of NTDs and M/Ms and novel measurements of whole-body counts of incorporated cesium-137 (Cs-137) (henceforth, WBCs) in ambulatory patients and pregnant women residing in Polissia and non-Polissia regions and those residing in proximity to two nuclear power plants (NPPs). Particulars

concerning ecology and population characteristics are found in prior publications, and current data and its analyses are summarized in Supplementary Tables 1 through 13, which are available online (Gudkov and Kuzmenko, 1996, 1997; Likhtarev et al., 1996, 2000; Zamostian et al., 2002; Dancause et al., 2010).

## Materials and Methods

### SETTING AND CHARACTERISTICS OF PARTICIPANTS

The clinical data for this investigation were collected and categorized by members of the Rivne Provincial Diagnostic Center (RPDC) charged to provide province-wide special services inclusive of fetal ultrasonography and clinical genetics assessments. CA population-based monitoring in Rivne is conducted by RPDC members of OMNI-Net, a not-for-profit Ukrainian organization dedicated to the study, prevention and care of childhood disabilities. OMNI-Net is a full partner of the European consortium of CA surveillance systems and, thus, adheres to its methods of data collection, classification, quality control, and analyses (Wertelecki, 2006).

To obtain medical services from RPDC, ambulatory and pregnant patients are required to sign a medical consent form. Concurrently, all patients being registered are urged to voluntarily undergo a WBC evaluation and are informed that elevated incorporated levels of Cs-137 may pose a health risk and that RPDC staff will explain strategies to reduce exposures to radioactive nuclides. Regarding individuals under the age of 18 years, the consent is given by parents or legal guardians. The consent form outlines the protection of medical personalized data in accordance

Additional Supporting information may be found in the online version of this article

<sup>1</sup>OMNI-Net for Children International Charitable Fund, Rivne, Ukraine

<sup>2</sup>Rivne Province Regional Medical Diagnostic Center, Rivne, Ukraine

<sup>3</sup>Khmelnitsky City Perinatal Center, Khmelnytsky, Ukraine

<sup>4</sup>Rivne Province State Sanitary-and-Epidemiologic Service, Rivne, Ukraine

<sup>5</sup>Human and Animal Physiology Department, Eastern-European University, Lutsk, Volyn, Ukraine

Supported by OMNI-Net for Children International Charitable Fund.

\*Correspondence to: Wladimir Wertelecki, mail: 36, 16 Lypnia Street, Rivne 33028, Ukraine. E-mail: genfir3@gmail.com

Published online 0 Month 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).  
Doi: 10.1002/bdra.23476

with Law No. 2297-VI, updated in 2010 (Law of Ukraine 2297-VI, 2015). The RPDC data subjected to analysis by our research team did not include personalized data. Investigators had no contact with patients before, during, or after WBC procedures. All WBC recordings were obtained from a single device, a spectrometer incorporated into a chair, assembled and calibrated yearly by the Kyiv Metrology Center (Kyiv Metrology Center, 2014). Recording procedures adhered to those defined by the Kyiv Ecology Institute (SVITCH-M3 “SKRINNER”, 1992). Recordings under 100 becquerel (Bq) are below the detection limit of the spectrometer.

Two groups of WBC measurements were analyzed, those obtained from ambulatory patients during 2001 to 2010, and those of pregnant women recorded during 2011 to 2013. WBC recordings under 100 Bq were excluded from the analyses. The group of ambulatory patients included individuals of at least 20 years of age. Although the number is unknown, included in this group were pregnant women and individuals who may have had WBC recordings on more than one occasion over the time period. The women in the pregnancy group were between 20 and 34 years of age and had a body weight between 45 and 85 kg. Excluded from the analyses were women gestating multiple fetuses, and women who had repeated WBCc or subsequent gestations. WBC recordings were subdivided into those obtained during winter and summer seasons, defined as November to April and May to October, respectively.

#### CONGENITAL ANOMALIES

In Rivne, neonatologists are mandated to examine stillbirths and live births and produce a birth document which includes descriptions of visually detectable CAs among live-born and stillborn. Other data sources describing CAs routinely examined by RPDC clinical geneticists are clinical records of prenatal, neonatal, and pediatric services. The RPDC clinical geneticists also conduct biannual examinations of infants under state care and other infants referred to the RPDC Clinical Genetics Service. The information is compiled in a population-based register of neonates and a companion register of CA. Categorization of CA, analyses and rates per 10,000 live-births are computed with adherence to methods upheld by members of the EUROCAT consortium (EUROCAT Guide 1.4, 2013). The NTD category includes anencephaly, cranio-rachischisis, iniencephaly, encephalocele, rachischisis, and spina bifida. Microcephaly refers to at-birth occipito-frontal circumference of at least 3 SDs below normal for age and sex (WHO Child Growth Standards, 2015). Microphthalmia includes instances of anophthalmia. Individuals with both or either one of these CAs were included in the M/M category, which excluded individuals with holoprosencephaly. As a benchmark for comparison of regional differences in CA, we also analyzed differences of two “sentinel malformations,” Down

syndrome including instances diagnosed solely clinically, and cleft lip and/or palate. The rates of both of these sentinel anomalies are relatively stable and historically have been similar in Polissia, non-Polissia, and across Europe (European Surveillance of Congenital Anomalies, 2015). CA data and population rates are presented in Supplementary Tables S1 to S13. A concurrent investigation of teratogenic impacts of alcohol in Rivne and persisting female prevalence among individuals with NTD or M/M are described elsewhere (Arenson et al., 2010; Wertelecki et al., 2014). Temporal trends of other less frequent CAs under monitoring will be addressed by prospective analyses.

#### STATISTICAL ANALYSES

We used weighted linear regression, weighted nonlinear regression, and generalized linear models, i.e., logistic regression and Poisson regression. Quasi-likelihood estimation allowed for overdispersion, i.e., greater variability than would be expected from a purely random distribution. For statistical inference, two-sided *t* tests / *F* tests were applied and *p*-values of < 0.05 were considered statistically significant. The statistical software R was used for data analysis and plotting (The R Project for Statistical Computing, 2015).

## Results

#### CESIUM WBCS

WBC were analyzed in three main groups: ambulatory patients, pregnant women, and individuals residing in relative proximity to NPP, namely the populations of Volodymyrets County in Polissia including Kuznetsovsk City, and those residing in Ostroh County in non-Polissia (Supp. Fig. S1).

*Ambulatory patients.* Among ambulatory patients, 1.06% and 14.21% of males and 1.37% and 18.15% of females residing in Polissia and non-Polissia, respectively, had WBCs under the detection limit of 100 Bq and were excluded from further analysis (Supp. Table S1). Among 6228 males and 18,250 females residing in Polissia, the average WBC levels were 2640 and 2223 Bq, respectively. In non-Polissia, the average WBCs of 2964 males and 7344 females were 507 and 435 Bq, respectively (Table 1 and Supp. Tables S2, S3, and S4).

*Time trends of WBC in ambulatory patients.* To study time trends of WBC, weighted linear regressions of the annual data were conducted, for males and females within Polissia and non-Polissia separately. The results are summarized in Figure 1 and Supplementary Table S5. The overall temporal rise of WBCs in Polissia was driven by females ( $+4.51\% \pm 0.32\%$  per year,  $p < 0.0001$ ); the trend for males was not statistically significant ( $-0.35\% \pm 0.67\%$  per year,  $p = 0.60$ ). The corresponding results for the trends in non-Polissia were  $-3.07 \pm 0.75\%$  per year for males ( $p < 0.0001$ ) and  $-0.95 \pm 0.45\%$  per year for females ( $p = 0.034$ ).

**TABLE 1.** Mean WBC by Region, Gender and Season, Ambulatory Adults, 2001 to 2010, Rivne Province<sup>a</sup>

| Category            | N     | Mean WBC (Bq) | SD   | SE <sup>d</sup> |
|---------------------|-------|---------------|------|-----------------|
| Rivne               | 34786 | 1774          | 2677 | 14.35           |
| Polissia            | 24478 | 2329          | 3006 | 19.21           |
| non-Polissia        | 10308 | 456           | 505  | 4.97            |
| Males               | 9192  | 1952          | 3213 | 33.51           |
| Females             | 25594 | 1710          | 2453 | 15.33           |
| Winter <sup>b</sup> | 18008 | 1837          | 2608 | 19.43           |
| Summer <sup>c</sup> | 16778 | 1707          | 2748 | 21.22           |

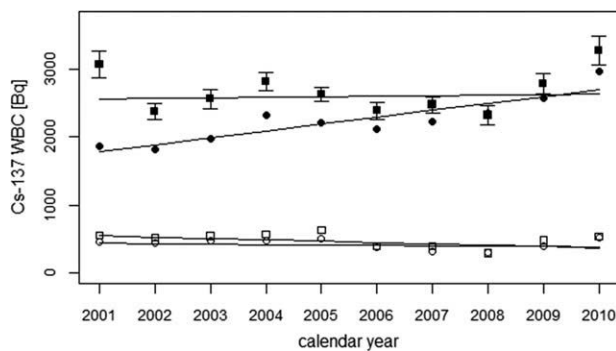
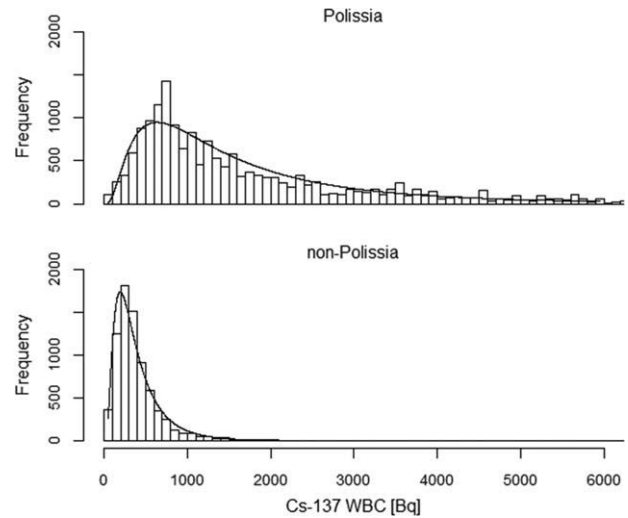
<sup>a</sup>Additional whole-body counts of Cs-137 (WBC) categories are found in Supplementary Tables S2 and S3.

<sup>b</sup>November to April.

<sup>c</sup>May to October.

<sup>d</sup>SE = SD/sqrt(N).

To determine a possible additional effect of age and season on WBCs, a multivariate Poisson regression of all 34,786 individual WBC measurements in ambulatory patients from Rivne was conducted with time  $t$  and age as continuous variables. The regression results (parameter estimates, standard errors,  $t$  values, and  $p$ -values) are listed in Supplementary Table S6. The overall temporal rise of WBCs in Polissia was driven by females ( $+4.51\% \pm 0.32\%$  per year;  $p < 0.0001$ ); the trend for males was not statistically significant ( $-0.35\% \pm 0.67\%$ ;  $p = 0.60$ ). The difference in trends between males and females was highly significant ( $p < 0.0001$ ). The corresponding results for the trends in non-Polissia were  $-3.07 \pm 0.75\%$  for males ( $p < 0.0001$ ) and  $-0.95 \pm 0.45\%$  for females ( $p = 0.034$ ). Age did not have an effect on WBC ( $p = 0.99$ ). There was a highly significant seasonal effect for females; WBCs in the winter season (November to April) were  $6.3\% \pm 1.6\%$  higher than in the summer season (May to October) ( $p = 0.0002$ ). No signifi-

**FIGURE 1.** Trend of Cs-137 whole-body count (WBC) in males (squares) and females (circles) from Polissia (black squares and circles) and non-Polissia (open squares and circles). Error bars are 1 SD and are only shown for males from Polissia.**FIGURE 2.** Distribution of whole-body count (WBC) frequencies in women from Polissia (top) and non-Polissia (bottom) in 100 Bq wide intervals and regression line.

cant seasonal effect was found for males ( $-0.8\% \pm 3.0\%$ ); the difference in seasonal effects between males and females was statistically significant ( $p = 0.021$ ).

**Distribution of WBCs in ambulatory patients.** Nonlinear regression was applied to fit lognormal density functions to the WBC measurements from Polissia ( $N = 18,354$ ) and from non-Polissia ( $N = 7697$ ) separately. For Polissia, the regression yielded a median WBC of 1305 (95% confidence interval [CI], 1269–1343) Bq and a geometric SD of 2.33 (95% CI, 2.28–2.39). For non-Polissia, the corresponding median WBC was 322 (95% CI, 305–342) Bq and the geometric SD was 2.02 (95% CI: 1.93, 2.13). The proportions of WBC measurements in 100 Bq wide intervals (frequencies) as a function of WBC and the regression lines are shown in Figure 2 for Polissia and non-Polissia.

**Cs-137 burden in pregnant women.** The WBCs of 2073 pregnant women from Polissia and 1419 from non-Polissia of at least 100 Bq, determined during 2011 to 2013 by region (Polissia/non-Polissia), age, weight, and by season (winter/summer) are summarized in Table 2 and Supplementary Tables S1 to S3, S7 to S11.

The mean WBCs were 2767 Bq in Polissia and 738 Bq in non-Polissia. These values were higher than in ambulatory females (2223 and 435 Bq, respectively). The higher mean WBCs in pregnant women reflects the lower proportion of WBC values below 100 Bq in pregnant women compared with women from the ambulatory group, both in Polissia (0.24%) and in non-Polissia (7.01%).

As with ambulatory patients in 2001 to 2010, a multivariate Poisson regression of the data from Rivne was conducted to estimate the effect of time, region (Polissia vs. non-Polissia), weight, age, and season (summer/winter) on

**TABLE 2.** Mean WBCs of Pregnant Women by Region and Season, 2011 to 2013, Rivne Province<sup>a</sup>

| Category            | N    | Mean WBC (Bq) | SD   | SE <sup>d</sup> |
|---------------------|------|---------------|------|-----------------|
| Rivne               | 3492 | 1943          | 2326 | 39.36           |
| Polissia            | 2073 | 2767          | 2666 | 58.55           |
| non-Polissia        | 1419 | 738           | 696  | 18.48           |
| Winter <sup>b</sup> | 1746 | 1881          | 2023 | 48.41           |
| Summer <sup>c</sup> | 1746 | 2005          | 2592 | 62.03           |

<sup>a</sup>Whole-body counts of Cs-137 (WBC).

<sup>b</sup>November to April.

<sup>c</sup>May to October.

<sup>d</sup>SE = SD/sqrt(N).

mean WBCs in pregnant women. There was a large and highly significant difference in time trends between Polissia and non-Polissia, a rising trend in Polissia (+8.3% per year,  $p < 0.0001$ ) and a falling trend in non-Polissia (−14.2% per year,  $p = 0.0025$ ). The effect of weight on WBC was highly significant (+0.6% per kg,  $p = 0.0006$ ), whereas the effects of age ( $p = 0.586$ ) and season ( $p = 0.363$ ) were not statistically significant. The regression results are presented in Supplementary Table S7. A second analysis used the specific activity defined as Bq per kilogram of body weight (Bq/kg) as the dependent variable. The mean Cs-137 burden was 43.5 Bq/kg in Polissia and 11.7 Bq/kg in non-Polissia, respectively. The results of the Poisson regression were similar, but now the association with weight was negative (−1% per Bq/kg,  $p < 0.0001$ ), that is, the specific activity decreased with weight. The regression results are shown in Supplementary Table S8.

*Cs-137 burden in proximity to NPPs: Kuznetsovsk City and Ostroh County.*

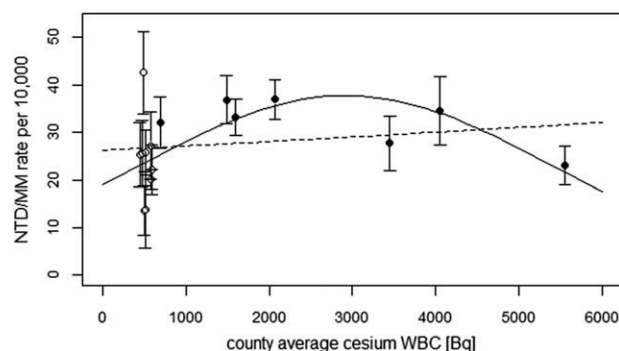
To determine any difference in mean WBCs between Kuznetsovsk City and the rest of Volodymyrets County, a Poisson regression of individual WBC measurements in ambulatory patients (males plus females) from Polissia was conducted with dummy coding for Kuznetsovsk City and for the rest of Volodymyrets County. The mean WBC was 1208 Bq in Kuznetsovsk City ( $N = 2620$  individuals) and 3079 Bq in rest of Volodymyrets County ( $N = 1903$ ). Both WBC values differed significantly ( $p < 0.0001$ ) from the mean WBC of 2405 Bq in Polissia without Volodymyrets County. Thus, the mean WBC in Kuznetsovsk City was 61% lower than in the rest of Volodymyrets County ( $p < 0.0001$ ). Similarly, a Poisson regression of the WBCs in ambulatory patients from non-Polissia was conducted with a dummy variable for Ostroh County. The mean WBC in Ostroh County (381 Bq,  $N = 974$ ) was 18% lower than in the rest of non-Polissia (463 Bq). The difference was highly significant ( $p < 0.0001$ ).

#### CONGENITAL ANOMALIES

The data of NTDs, M/Ms, and other CAs including two sentinel anomalies were collected simultaneously in Polissia and non-Polissia. In Rivne as a whole, 410 cases of NTDs were registered among 197,498 live births during 2000 to 2012 which is an NTD rate of 20.76 per 10,000. The number of M/M cases was 136 in this period, resulting in an M/M rate of 6.89 per 10,000. The rates of these CAs differed by region. Specifically, the NTD rate in Polissia was 24.06 per 10,000 in Polissia ( $N = 236$ ; live births = 98,069) and 17.50 in non-Polissia ( $N = 174$ , live births = 99,429). Similarly, the rates of M/Ms were higher in Polissia (8.57 per 10,000;  $N = 84$ ) than in non-Polissia (5.23 per 10,000;  $N = 52$ ), while the rates of the two sentinel CAs were similar in the two regions. The highest NTD and M/M rates in Rivne Province, however, were found in Ostroh County which belongs to non-Polissia and is proximal to an NPP. County specific rates of CA and WBC are summarized in Supplementary Table S11.

For the statistical analysis, NTD and M/M cases were pooled. First, a logistic regression of the CA rates in the 16 counties of Rivne Province was conducted, with a dummy variable “Pol” denoting the seven Polissia counties. Pol estimated the excess rate in Polissia relative to the rate in non-Polissia (reference). The NTD+M/M rates in Polissia were 44% higher than in non-Polissia (odds ratio [OR] = 1.44; 95% CI, 1.16–1.78;  $p = 0.005$ ). Because the CA rate in Ostroh County was found to be exceptionally high, an additional dummy variable “Ostroh” was used to estimate the excess rate in Ostroh County relative to the rate in the rest of non-Polissia (eight counties, new reference). The OR for NTD+M/M rates in residents of Ostroh County relative to the rest of non-Polissia was OR = 1.98 (95% CI, 1.29–2.91;  $p = 0.0057$ ), and the CA rate in Polissia was 52% greater than in the rest of non-Polissia (OR = 1.52; 95% CI, 1.28–1.80;  $p = 0.0003$ ).

*Association of CA-rates with cesium burden.* The average WBC was much higher in Polissia (1453 Bq) than in non-Polissia (522 Bq). To study a possible association of CA rates with cesium burden, a logistic regression of NTD plus M/M rates on county-average WBCs was conducted that included all 16 counties of Rivne Province. No significant association was found when a linear model for the dependency of CA rates on mean WBCs was used ( $p = 0.48$ ). Next, a linear-quadratic model for the dependency on WBC was applied, because this was suggested by the data (Fig. 3). Now, both the linear term (WBC) and the quadratic term (WBC<sup>2</sup>) were statistically significant, and also the combined effect of WBC and WBC<sup>2</sup> ( $p = 0.019$ , F test). With dummy variable Ostroh, the fit improved significantly. Now, both the linear WBC term ( $p = 0.0007$ ) and the quadratic term ( $p = 0.0011$ ) were highly significant. The combined effect of WBC and WBC<sup>2</sup> was also significant ( $p = 0.0025$ , F test). It should be mentioned, however,



**FIGURE 3.** Neural tube defects (NTDs) and microcephaly/microphthalmia rates as a function of county average whole-body counts of Cs-137, and regression lines (broken line, linear model; solid line, linear-quadratic model). The black circles refer to Polissia, the open circles to non-Polissia. WBC, whole-body count.

that the model with dummy variables Pol and Ostroh yielded a slightly better fit (deviance = 12.4; df = 13) than the model with WBC, WBC<sup>2</sup>, and Ostroh (deviance = 12.9; df = 12). The regression results are summarized in Supplementary Table S12.

## Discussion

In addition to a higher Chernobyl radiation contamination, the Polissia region is distinct from the rest of Rivne Province in geologic, ecologic, and demographic characteristics. In the context of this report, two distinct factors are of particular importance; a high index of soil to biota transfer of Cs-137, arguably the highest in Ukraine, and a native population with characteristics of a population isolate and high consumption of wild and locally produced food (Dancuse et al., 2010).

We find that NTD and M/M rates in Polissia are among the highest in Europe, in contrast to two population-based studies in European regions distant from the site of the Chernobyl disaster of 1986 (Dolk and Lechat, 1993; Dolk et al., 1999; European Surveillance of Congenital Anomalies, 2015) (Supp. Table S13).

It is known that teratogenic effects of ionizing radiation include cerebral and other developmental alterations manifested as NTD, M/M, and smaller occipito-frontal head circumferences (Miller and Blot, 1972; ICRP 2003, 2003; Valentin, 2003). Other investigators noted elevated NTD rates near the Hanford plutonium production complex in the United States and near the Sellafield nuclear reprocessing plant in the United Kingdom (Sever et al., 1988a,b; Parker et al., 1999). Recently, also in proximity to the Hanford complex, reports of NTD clusters prompted an ongoing investigation (Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Two independent investigations in central regions of Norway and Sweden found that children exposed in utero to Chernobyl fallout had reduced mental

capacities in later years when they were teenagers (Almond et al., 2009; Heiervang et al., 2010). A recent report of a survey of five provinces in Ukraine impacted by Chernobyl radiation sought to establish the frequency of mental depression and thyroid disease among children and adolescents. The results show that in Rivne, 18.9% of 26,573 adolescents were mentally depressed, and that 1.6% and 0.6% had solitary and multiple thyroid nodules which are the highest detected in five provinces. Five of eight adolescents with thyroid carcinoma lived in Rivne (Contis and Foley, 2015).

Regarding alcohol teratogenesis, experimental studies demonstrate an association with NTDs and M/Ms, while clinically the association is mostly with M/Ms (Warkany, 1971; Makelarski et al., 2013). In Rivne, maternal prenatal use of alcohol and the frequency of infants with fetal alcohol spectrum disorder anomalies are similar across the province.

Folate deficiency is a cause of double-strand DNA breaks similar to those induced by ionizing radiation (Courtemanche et al., 2006). It is beyond dispute that folic acid supplements can significantly reduce population rates of NTD, but it is uncertain whether folate deficiency is a direct cause of NTDs in Rivne; thus, the relationship between folate deficiency and CA rates remains to be investigated.

We confirm our prior reports underscoring a persistently increased prevalence of females among individuals with NTD, M/M, teratomas, and conjoined twins (Wertelecki, 2010; Wertelecki et al., 2014). In this report, we note that the temporal rise of WBCs is driven solely by females residing in Polissia (Fig. 1). These observations are indicative of impacts that may clarify altered mechanisms during embryogenesis and survival of affected embryos. The main associations indicated that WBCs were higher among residents of Polissia than among residents of non-Polissia; that the mean WBC in males was greater than in females; and that the mean WBC was greater in winter than in summer. The latter effect was driven by females, as no seasonal effect was observed in males. A temporal rise in WBCs was evident solely among females, and was higher among pregnant women than among ambulatory female patients. WBCs increased with body weight in both Polissia and non-Polissia. WBC levels were not dependent on age.

The mean WBC in inhabitants of Kuznetsovsk City, situated in Volodymyrets County in Polissia, was 60% lower than in residents of the rest of Volodymyrets County. Our preliminary analyses of market milk samples in Kuznetsovsk City showed that Cs-137 concentrations were nearly three-times lower than in milk samples from rural households (unpublished data). In Japan, residents impacted by the Fukushima nuclear disaster who were advised to consume distributed food and to refrain from local foods had significant declines of their Cs-137 burdens (Tsubokura et al., 2014). In Ostroh County in non-Polissia, the mean

WBC value was among the lowest in Rivne. At the same time, the population rates of NTDs and cleft lips and/or palates were the highest in Rivne and the rates of M/Ms were the highest in non-Polissia. However, the number of births in Volodymyrets and Ostroh Counties is small as are the number of infants with NTDs and M/Ms (Supp. Table S11). To corroborate the findings in these two counties, CA monitoring will be continued.

The ecological study design does not allow a causal interpretation of the observed statistical association between cesium burden and CA rates, although the results meet the Bradford Hill Causation Criteria (Hill, 1965). Prudence dictates that concurrence of elevated levels of radiation contamination with elevated population rates of CA warrant further investigations in Rivne and perhaps in other regions of Ukraine, Europe, and Japan impacted by the Chornobyl and Fukushima disasters.

We also believe that implementation of precautionary policies and implementations are urgently needed to reduce NTD rates by folic acid supplementation programs, prevent incorporation of Cs-137, Sr-90, and other nuclides from food and water sources, and reduction of prenatal exposure to alcohol.

## Acknowledgments

We thank the following colleagues for the valuable and steadfast contributions to this project: Professors Christina Chambers, PhD, MPH, Department of Pediatrics, Director of Clinical Research Rady Children's Hospital, Associate Director Clinical and Translational Research Institute, University of California San Diego, California; Adolfo Correa, MD, MPH, PhD, MBA, Departments of Medicine and Pediatrics, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi; and Yuri Korzhynsky, MD, Department of Neonatology, Lviv Medical University. None of the authors are aware of conflicts of interest.

## References

- Almond D, Edlund L, Palme M. 2009. Chernobyl's subclinical legacy: prenatal exposure to radioactive fallout and school outcomes in Sweden. *Q J Econ* 124:1729-1772.
- Arenson A, Bakhireva L, Chambers C, et al. 2010. Implementation of a shared data repository and common data dictionary for fetal alcohol spectrum disorders research. *Alcohol* 44:643-647.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Notes from the field: investigation of a cluster of neural tube defects — central Washington, 2010-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62: 728.
- Contis G, Foley TP Jr. 2015. Depression, suicide ideation, and thyroid tumors among Ukrainian adolescents exposed as children to Chernobyl radiation. *J Clin Med Res* 7:332-338.
- Courtemanche C, Huang AC, Elson-Schwab I, et al. 2006. Folate deficiency and ionizing radiation cause DNA breaks in primary human lymphocytes: a comparison. *FASEB J* 18:209-211.
- Dancause K, Yevtushok L, Lapchenko S, et al. 2010. Chronic radiation exposure in the Rivne-Polissia Region of Ukraine: implications for births defects. *Am J Hum Biol* 22:667-674.
- Dolk H, Lechat MF. 1993. Health surveillance in Europe: lessons from EUROCAT and Chernobyl. *Int J Epidemiol* 22:363-368.
- Dolk H, Nichols R, EUROCAT Working Group. 1999. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe. *Int J Epidemiol* 28:941-948.
- EUROCAT. 2013. Guide 1.4 and reference documents 2013. Available at: [http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1\\_4](http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_4) Accessed October 13, 2014.
- European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). 2015. Available at: <http://www.eurocat-network.eu/>. Accessed January 29, 2015.
- Gudkov DI, Kuzmenko MI. 1996. Tritium in water objects of Chernobyl 30-km zone. In: Problems of Chernobyl exclusion zone: scientific-technical collection, Vol 3. Kyiv: Naukova Dumka. p 130-133. [In Russian].
- Gudkov DI, Kuzmenko MI. 1997. Restoration of tritium inflow dynamics in regulated river systems. In: Kranjc EA, editor. Trace hydrology 97. Rotterdam: Balkema. p 127-134.
- Heiervang K, Mednick S, Sundet K, Rund B. 2010. Effect of low dose ionizing radiation exposure in utero on cognitive function in adolescence. *Scand J Psychol* 51:210-215.
- Hill AB. 1965. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58:295-300.
- ICRP 2003. 2003. Developmental effects after irradiation during organogenesis and fetogenesis. In: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. *Ann ICRP* 33:23-44.
- Kyiv Metrology Center (DP) "Kyivobstandartmetrologia", Bila Tserkva, Ukraine. 2014. Available at: <http://www.bcdst.kiev.ua/index.php/metr/dmkzvtib>. Accessed June 11, 2014. [In Ukrainian].
- Law of Ukraine 2297-VI; Statute 7; Part 2 - Section VI. Regarding personal information protection. 2015. Available at: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2297-17>. Accessed January 26, 2015. [In Ukrainian].
- Likhtarev IA, Kovgan LN, Vavilov SE, et al. 1996. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by Cs-137 after the Chernobyl accident. Report 1. General model: ingestion doses and countermeasure effectiveness for the adults of Rovno Oblast of Ukraine. *Health Phys* 70:297-317.
- Likhtarev I, Kovgan L, Vavilov SE, et al. 2000. Internal exposure from the ingestion of foods contaminated by Cs-137 after the Chernobyl accident - report 2. Ingestion doses of the rural population of Ukraine up to 12 y after the accident (1986-1997). *Health Phys* 79:341-357.

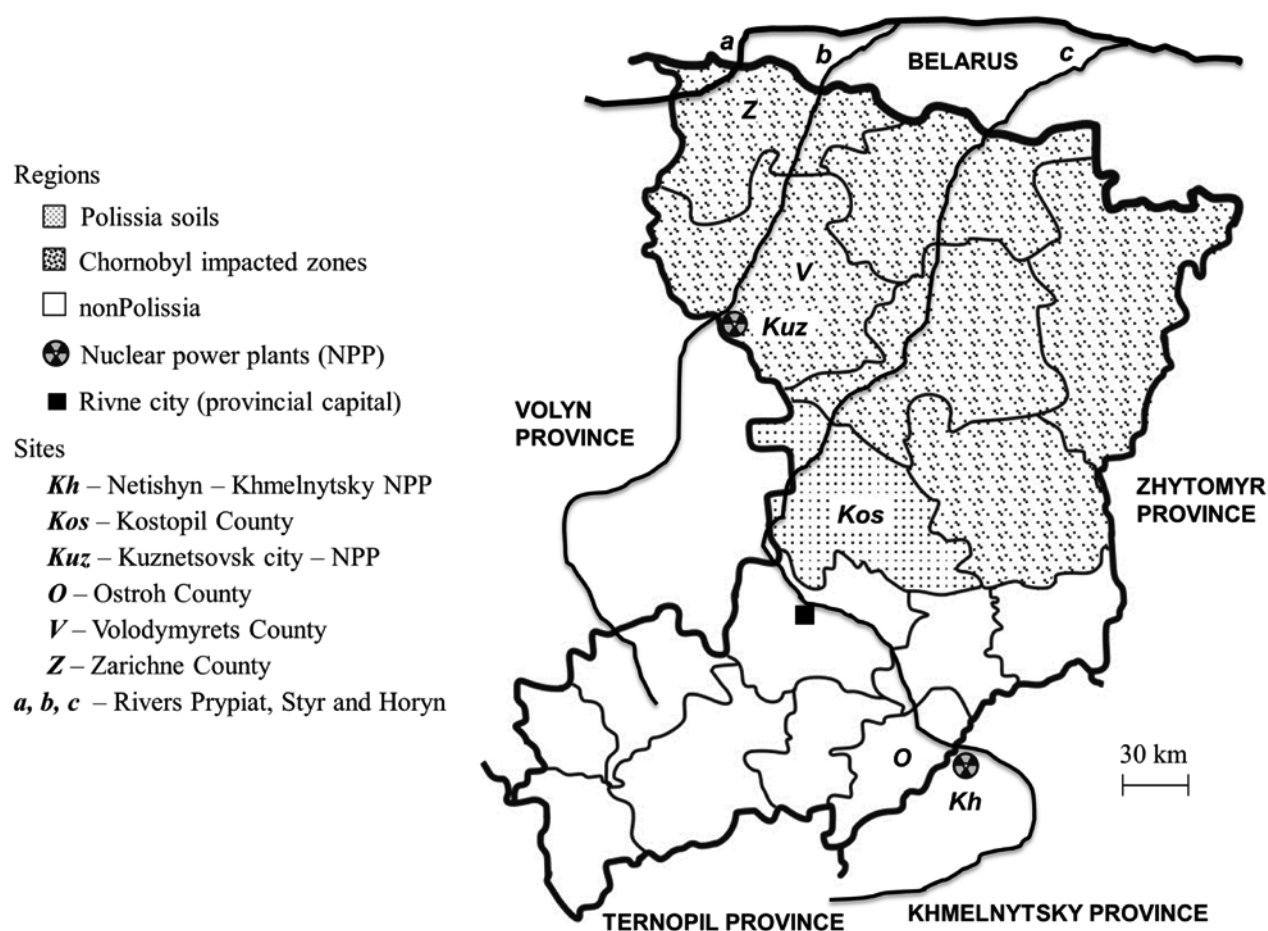


- Makelarski JA, Romitti PA, Sun L, et al. 2013. Periconceptional maternal alcohol consumption and neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 97:152–160.
- Miller RW, Blot WJ. 1972. Small head size after in-utero exposure to atomic radiation. *Lancet* 14;2:784–787.
- Parker L, Pearce M, Dickinson H, Aitkin M, Craft A. 1999. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 354:1407–1414.
- Sever L, Gilbert E, Hessol N, McIntyre J. 1988a. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation. *Am J Epidemiol* 127:226–242.
- Sever L, Hessol N, Gilbert E, McIntyre J. 1988b. The prevalence at birth of congenital malformations in communities near the Hanford site. *Am J Epidemiol* 127:243–254.
- SVITCH-M3 “SKRINNER” Spectrometry specialized hardware-software complex for human incorporated radiation: user manual. 1992. Kyiv, Ukraine: Ecology Institute [In Russian].
- The R Project for Statistical Computing. 2015. Available at: <http://www.r-project.org/>. Accessed January 18, 2015.
- Tsubokura M, Kato S, Nomura S, et al. 2014. Reduction of high levels of internal radio-contamination by dietary intervention in residents of areas affected by the Fukushima Daiichi nuclear plant disaster: a case series. *PLoS One* 9:e100302.
- Valentin J. 2003. ICRP publication 90: biologic effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). New York: Elsevier Inc.
- Warkany J. 1971. Congenital malformations: notes and comments. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers Inc.
- Wertelecki W. 2006. Birth defects surveillance in Ukraine: a process. *J Appl Genet* 47:143–149.
- Wertelecki W. 2010. Malformations in a Chornobyl-impacted region. *Pediatrics* 125:e836–e843.
- Wertelecki W, Yevtushok L, Zymak-Zakutnia N, et al. 2014. Blastopathies and microcephaly in a Chornobyl impacted region of Ukraine. *Congenit Anom (Kyoto)* 54:125–149.
- WHO. 2015. Child growth standards: head circumference-for-age. Available at: [http://www.who.int/childgrowth/standards/hc\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/). Accessed April 15, 2015.
- Zamostian P, Moysich KB, Mahoney MC, et al. 2002. Influence of various factors on individual radiation exposure from the Chornobyl disaster. *Environ Health* 1:4.



# Elevated Congenital Anomaly Rates and Incorporated Cesium-137 in the Polissia Region of Ukraine

Wladimir Wertelecki, Alfred Koerblein, Bogdana Ievtushok, Nataliya Zymak-Zakutnia, Oleksandr Komov,  
Illia Kuznietsov, Serhiy Lapchenko, Zoriana Sosyniuk



**Figure S1.** Schematic map of Rivne Province and Environs

## Supplemental (S) Tables

**Table S1.** Rivne Adult Ambulatory Patients<sup>(1)</sup> (2001-2010) and Pregnant Women<sup>(2)</sup> (2011-2013) who had Cesium-137 Whole Body Counts Determinations, Rivne Province.

| Year                          | Ambulatory Males |         |      |              |         |       | Ambulatory Females |         |      |              |         |       |
|-------------------------------|------------------|---------|------|--------------|---------|-------|--------------------|---------|------|--------------|---------|-------|
|                               | Polissia         |         |      | Non-Polissia |         |       | Polissia           |         |      | Non-Polissia |         |       |
|                               | All              | <100 Bq |      | All          | <100 Bq |       | All                | <100 Bq |      | All          | <100 Bq |       |
|                               |                  | N       | %    |              | N       | %     |                    | N       | %    |              | N       | %     |
| 2001                          | 810              | 19      | 2.35 | 362          | 59      | 16.30 | 1924               | 35      | 1.82 | 616          | 123     | 19.97 |
| 2002                          | 785              | 13      | 1.66 | 343          | 78      | 22.74 | 2036               | 56      | 2.75 | 552          | 154     | 27.90 |
| 2003                          | 663              | 10      | 1.51 | 379          | 73      | 19.26 | 1514               | 56      | 3.70 | 792          | 195     | 24.62 |
| 2004                          | 734              | 4       | 0.54 | 564          | 68      | 12.06 | 2001               | 19      | 0.95 | 1164         | 180     | 15.46 |
| 2005                          | 889              | 5       | 0.56 | 404          | 53      | 13.12 | 2145               | 21      | 0.98 | 971          | 206     | 21.22 |
| 2006                          | 743              | 11      | 1.48 | 310          | 44      | 14.19 | 2140               | 37      | 1.73 | 705          | 134     | 19.01 |
| 2007                          | 593              | 4       | 0.67 | 262          | 29      | 11.07 | 1824               | 19      | 1.04 | 850          | 146     | 17.18 |
| 2008                          | 386              | 1       | 0.26 | 291          | 30      | 10.31 | 1492               | 2       | 0.13 | 977          | 170     | 17.40 |
| 2009                          | 442              |         |      | 300          | 37      | 12.33 | 1863               | 6       | 0.32 | 1137         | 178     | 15.66 |
| 2010                          | 250              |         |      | 240          | 20      | 8.33  | 1565               | 3       | 0.19 | 1209         | 143     | 11.83 |
| All Years                     | 6295             | 67      | 1.06 | 3455         | 491     | 14.21 | 18504              | 254     | 1.37 | 8973         | 1629    | 18.15 |
| Pregnant Women <sup>(2)</sup> |                  |         |      |              |         |       |                    |         |      |              |         |       |
| 2011                          |                  |         |      |              |         |       | 945                | 1       | 0.11 | 655          | 49      | 7.48  |
| 2012                          |                  |         |      |              |         |       | 577                | 1       | 0.17 | 509          | 34      | 6.68  |
| 2013                          |                  |         |      |              |         |       | 556                | 3       | 0.54 | 362          | 24      | 6.63  |
| All Years                     |                  |         |      |              |         |       | 2078               | 5       | 0.24 | 1526         | 107     | 7.01  |

(1) Of at least 20 years of age. (2) Pregnant women of at least 20 years of age weighing 45-85 kg who are gestating a single fetus. Subsequent examinations and pregnancies are excluded.

**Table S2.** Number of Adult Ambulatory Patients<sup>(1)</sup> (2001-2010) and Pregnant Women<sup>(2)</sup> (2011-2013) who had Cesium-137 Whole Body Counts (WBC) Determinations by Sex, Age, Season, and Regions of Rivne Province.

| Category              | Polissia |                                         |                             |                           | Non-Polissia |               |
|-----------------------|----------|-----------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------|---------------|
|                       | Overall  | Kuznetsovsk City in Volodymyrets County | Rest of Volodymyrets County | Total Volodymyrets County | Overall      | Ostroh County |
| Males                 | 6228     | 792                                     | 408                         | 1200                      | 2964         | 256           |
| 20-29 yrs             | 1664     | 185                                     | 123                         | 308                       | 710          | 69            |
| >29 yrs               | 4564     | 607                                     | 285                         | 892                       | 2254         | 187           |
| winter <sup>(3)</sup> | 3412     | 402                                     | 233                         | 635                       | 1449         | 134           |
| summer <sup>(4)</sup> | 2816     | 390                                     | 175                         | 565                       | 1515         | 122           |
| Females               | 18250    | 1828                                    | 1495                        | 3323                      | 7344         | 718           |
| 20-29 yrs             | 6233     | 401                                     | 568                         | 969                       | 2551         | 259           |
| >29 yrs               | 12017    | 1427                                    | 927                         | 2354                      | 4793         | 459           |
| winter <sup>(3)</sup> | 9596     | 943                                     | 800                         | 1743                      | 3551         | 332           |
| summer <sup>(4)</sup> | 8654     | 885                                     | 695                         | 1580                      | 3793         | 386           |
| Pregnant Women        | 2073     | 54                                      | 297                         | 351                       | 1419         | 200           |
| 20-29 yrs             | 1644     | 33                                      | 232                         | 265                       | 1132         | 159           |
| >29 yrs               | 429      | 21                                      | 65                          | 86                        | 287          | 41            |
| winter <sup>(3)</sup> | 1009     | 20                                      | 137                         | 157                       | 737          | 116           |
| summer <sup>(4)</sup> | 1064     | 34                                      | 160                         | 194                       | 682          | 84            |

(1) At least 20 years of age with WBC at least 100 Bq. The whole body counts of individuals investigated are given in Supplemental Information, Table S3. (2) Included are women of at least 20 years of age weighing 45-85 kg whose whole body counts are at least 100 Bq and are gestating a single fetus. Subsequent examinations and pregnancies are excluded. (3) November-April. (4) May-October. County by county mean WBC are presented further below as Table S11.

**Table S3.** Mean Cesium-137 Whole Body Counts (WBC) of Ambulatory Patients<sup>(1)</sup> (2001-2010) and Pregnant Women<sup>(2)</sup> (2011-2013) by Sex, Age, Season, and Regions of Rivne Province.

| Category              | Polissia |                                         |                             |                           | Non-Polissia |               |
|-----------------------|----------|-----------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------|---------------|
|                       | Overall  | Kuznetsovsk City in Volodymyrets County | Rest of Volodymyrets County | Total Volodymyrets County | Overall      | Ostroh County |
| Males                 |          |                                         |                             |                           |              |               |
| N                     | 6228     | 792                                     | 408                         | 1200                      | 2964         | 256           |
| Mean Bq               | 2640     | 1378                                    | 3379                        | 2058                      | 507          | 411           |
| 20-29 yrs             | 2634     | 1296                                    | 3659                        | 2240                      | 497          | 485           |
| >29 yrs               | 2642     | 1403                                    | 3259                        | 1996                      | 510          | 384           |
| winter <sup>(3)</sup> | 2620     | 1411                                    | 3228                        | 2078                      | 527          | 415           |
| summer <sup>(4)</sup> | 2664     | 1344                                    | 3580                        | 2037                      | 488          | 406           |
| SD Bq                 | 3690     | 992                                     | 2753                        | 2031                      | 561          | 365           |
| SE Bq <sup>(5)</sup>  | 46.8     | 35.2                                    | 136.3                       | 58.6                      | 10.3         | 22.8          |
| Females               |          |                                         |                             |                           |              |               |
| N                     | 18250    | 1828                                    | 1495                        | 3323                      | 7344         | 718           |
| Mean Bq               | 2223     | 1134                                    | 2997                        | 1972                      | 435          | 371           |
| 20-29 yrs             | 2228     | 1103                                    | 3033                        | 2234                      | 449          | 383           |
| >29 yrs               | 2221     | 1143                                    | 2975                        | 1864                      | 428          | 364           |
| winter <sup>(3)</sup> | 2276     | 1138                                    | 2964                        | 1976                      | 434          | 348           |
| summer <sup>(4)</sup> | 2165     | 1130                                    | 3034                        | 1968                      | 437          | 390           |
| SD Bq                 | 2726     | 739                                     | 2423                        | 1949                      | 480          | 333           |
| SE Bq <sup>(5)</sup>  | 20.2     | 17.3                                    | 62.7                        | 33.8                      | 5.6          | 12.4          |
| Pregnant Women        |          |                                         |                             |                           |              |               |
| N                     | 2073     | 54                                      | 297                         | 351                       | 1419         | 200           |
| Mean Bq               | 2767     | 1468                                    | 2651                        | 2469                      | 738          | 750           |
| 20-29 yrs             | 2741     | 1372                                    | 2704                        | 2538                      | 743          | 750           |
| >29 yrs               | 2868     | 1618                                    | 2462                        | 2256                      | 720          | 749           |
| winter <sup>(3)</sup> | 2734     | 1523                                    | 2659                        | 2514                      | 712          | 720           |
| summer <sup>(4)</sup> | 2799     | 1436                                    | 2644                        | 2432                      | 766          | 791           |
| SD Bq                 | 2665     | 417                                     | 1408                        | 1374                      | 696          | 773           |
| SE Bq <sup>(5)</sup>  | 58.5     | 56.7                                    | 81.7                        | 73.3                      | 18.5         | 54.7          |

(1) At least 20 years of age with WBC at least 100 Bq. (2) Included are women of at least 20 years of age weighing 45-85 kg whose whole body counts are at least 100 Bq and are gestating a single fetus. Subsequent examinations and pregnancies are excluded. (3) November-April. (4) May-October. (5) SE = SD/sqrt(N).

**Table S4.** Average Cesium-137 Whole Body Counts (WBC) of Female Ambulatory Patients by Year and by Region, 2001-2010, Rivne Province.

| Year      | WBC [Bq] <sup>(1)</sup> |      |      |      |              |      |     |      |
|-----------|-------------------------|------|------|------|--------------|------|-----|------|
|           | Polissia                |      |      |      | Non-Polissia |      |     |      |
|           | N                       | Mean | SD   | SE   | N            | Mean | SD  | SE   |
| 2001      | 1889                    | 1861 | 2506 | 57.7 | 493          | 467  | 402 | 18.1 |
| 2002      | 1980                    | 1816 | 2421 | 54.4 | 398          | 438  | 471 | 23.6 |
| 2003      | 1458                    | 1975 | 2630 | 68.9 | 597          | 478  | 539 | 22.1 |
| 2004      | 1982                    | 2318 | 2833 | 63.6 | 984          | 481  | 722 | 23.0 |
| 2005      | 2124                    | 2200 | 2690 | 58.4 | 765          | 512  | 541 | 19.6 |
| 2006      | 2103                    | 2106 | 2534 | 55.3 | 571          | 390  | 452 | 18.9 |
| 2007      | 1805                    | 2226 | 3285 | 77.3 | 704          | 321  | 337 | 12.7 |
| 2008      | 1490                    | 2347 | 2867 | 74.3 | 807          | 302  | 287 | 10.1 |
| 2009      | 1857                    | 2562 | 2672 | 62.0 | 956          | 401  | 342 | 11.1 |
| 2010      | 1562                    | 2958 | 2601 | 65.8 | 1069         | 529  | 428 | 13.1 |
| All Years | 18250                   | 2223 | 2725 | 20.2 | 7344         | 435  | 480 | 5.6  |

(1) Excludes individuals with <100 Bq WBC.

**Table S5.** Regression Results for Time Trends of Cesium-137 Whole Body Counts among Ambulatory Adults by Region (Polissia/non-Polissia) and Gender, 2001-2010.

|                       | Estimate | SE    | t-value | P-value | Deviance |
|-----------------------|----------|-------|---------|---------|----------|
| Polissia, females     |          |       |         |         |          |
| (Intercept)           | 1781.9   | 89.2  | 19.984  | <0.0001 |          |
| t                     | 101.3    | 17.5  | 5.797   | 0.0004  | 52.3     |
| non-Polissia, females |          |       |         |         |          |
| (Intercept)           | 439.2    | 69.7  | 6.298   | 0.0002  |          |
| t                     | -6.1     | 10.8  | -0.560  | 0.5909  | 292.1    |
| Polissia, males       |          |       |         |         |          |
| (Intercept)           | 2553.3   | 173.4 | 14.729  | <0.0001 |          |
| t                     | 8.1      | 34.6  | 0.233   | 0.8210  | 31.1     |
| non-Polissia, males   |          |       |         |         |          |
| (Intercept)           | 550.7    | 76.3  | 7.219   | <0.0001 |          |
| t                     | -20.0    | 12.9  | -1.548  | 0.1600  | 145.2    |

**Table S6.** Whole Body Counts of Cesium-137 among Ambulatory Adults by Region, Age, Gender, and Season; Results of Multivariate Poisson Regression, 2001-2010.

| Parameter             | Estimate | SE     | t-value | P-value |
|-----------------------|----------|--------|---------|---------|
| (Intercept)           | 6.0350   | 0.0575 | 105.01  | <0.0001 |
| t                     | -0.0006  | 0.0088 | -0.073  | 0.9420  |
| Pol                   | 1.4160   | 0.0532 | 26.642  | <0.0001 |
| male                  | 0.4370   | 0.0341 | 12.805  | <0.0001 |
| age                   | 7.5E-06  | 0.0005 | 0.015   | 0.9883  |
| winter <sup>(1)</sup> | 0.0612   | 0.0162 | 3.783   | 0.0002  |
| t:Pol                 | 0.0448   | 0.0089 | 5.004   | <0.0001 |
| t:male                | -0.0462  | 0.0056 | -8.322  | <0.0001 |
| male:winter           | -0.0690  | 0.0300 | -2.301  | 0.0214  |

(1) winter: November-April; summer: May-October.

**Table S7.** Whole Body Counts of Cesium-137 among Pregnant Women by Region, Weight, Age, and Season; Results of Multivariate Poisson Regression, 2011-2013.

| Parameter             | Estimate | SE     | t-value | P-value |
|-----------------------|----------|--------|---------|---------|
| (Intercept)           | 6.7544   | 0.1323 | 51.067  | <0.0001 |
| t                     | -0.1526  | 0.0505 | -3.019  | 0.0026  |
| Pol                   | 1.0159   | 0.0813 | 12.499  | <0.0001 |
| weight                | 0.0061   | 0.0018 | 3.442   | 0.0006  |
| age                   | 0.0023   | 0.0041 | 0.544   | 0.5864  |
| winter <sup>(1)</sup> | -0.0290  | 0.0324 | -0.896  | 0.3701  |
| t:Pol                 | 0.2319   | 0.0542 | 4.282   | <0.0001 |

(1) winter, November-April; summer, May-October.

**Table S8.** Specific Cesium-137 Activity among Pregnant Women by Region, Weight, Age, and Season; Results of Multivariate Poisson Regression, 2011-2013.

| Parameter             | Estimate | SE     | t-value | P-value |
|-----------------------|----------|--------|---------|---------|
| (Intercept)           | 2.6356   | 0.1318 | 20.001  | <0.0001 |
| t                     | -0.1492  | 0.0501 | -2.978  | 0.0029  |
| Pol                   | 1.0100   | 0.0809 | 12.487  | <0.0001 |
| weight                | -0.0099  | 0.0018 | -5.52   | <0.0001 |
| age                   | 0.0008   | 0.0041 | 0.183   | 0.8548  |
| winter <sup>(1)</sup> | -0.0212  | 0.0322 | -0.658  | 0.5107  |
| t:Pol                 | 0.2312   | 0.0537 | 4.308   | <0.0001 |

(1) winter, November-April; summer, May-October.



**Table S9.** Mean Cesium-137 Whole Body Counts and Specific Activity (Bq/kg) for Pregnant Women<sup>(1)</sup> by Body Weight and Region, Rivne Province, 2011-2013.

| Weight <sup>(2)</sup><br>(kg) | Region       | N    | Bq   |      |                   | Bq/kg |      |                   |
|-------------------------------|--------------|------|------|------|-------------------|-------|------|-------------------|
|                               |              |      | Mean | SD   | SE <sup>(3)</sup> | Mean  | SD   | SE <sup>(3)</sup> |
| < 50                          | Polissia     | 56   | 2575 | 2568 | 343.2             | 54.9  | 56.0 | 7.5               |
|                               | non-Polissia | 58   | 679  | 370  | 48.6              | 14.4  | 7.9  | 1.0               |
| 50-54                         | Polissia     | 249  | 2750 | 2370 | 150.2             | 52.8  | 45.9 | 2.9               |
|                               | non-Polissia | 182  | 724  | 582  | 43.1              | 13.9  | 11.1 | 0.8               |
| 55-59                         | Polissia     | 370  | 2536 | 2461 | 127.9             | 44.6  | 43.2 | 2.2               |
|                               | non-Polissia | 218  | 739  | 560  | 37.9              | 13.0  | 9.9  | 0.7               |
| 60-64                         | Polissia     | 409  | 2641 | 2311 | 114.3             | 42.8  | 37.5 | 1.9               |
|                               | non-Polissia | 288  | 672  | 459  | 27.1              | 10.9  | 7.5  | 0.4               |
| 65-69                         | Polissia     | 364  | 2620 | 2055 | 107.7             | 39.3  | 30.7 | 1.6               |
|                               | non-Polissia | 236  | 744  | 720  | 46.9              | 11.2  | 10.8 | 0.7               |
| 70-74                         | Polissia     | 308  | 3053 | 3006 | 171.3             | 42.6  | 42.4 | 2.4               |
|                               | non-Polissia | 194  | 824  | 1182 | 84.9              | 11.5  | 16.9 | 1.2               |
| 75-79                         | Polissia     | 164  | 3212 | 4315 | 336.9             | 42.1  | 56.9 | 4.4               |
|                               | non-Polissia | 125  | 755  | 589  | 52.7              | 9.8   | 7.6  | 0.7               |
| > 79                          | Polissia     | 153  | 3065 | 2617 | 211.6             | 37.3  | 31.6 | 2.6               |
|                               | non-Polissia | 118  | 780  | 637  | 58.6              | 9.5   | 7.7  | 0.7               |
| All                           | Polissia     | 2073 | 2767 | 2665 | 58.5              | 43.5  | 41.6 | 0.9               |
|                               | non-Polissia | 1419 | 738  | 696  | 18.5              | 11.7  | 10.7 | 0.3               |

(1) Pregnant women of at least 20 years of age weighing 45-85 kg who are gestating a single fetus. Subsequent examinations and pregnancies are excluded. (2) The average body weight in Polissia and non-Polissia are 64.4 and 64.5 kg, respectively. The corresponding SD and SE are 9.1 and 0.2 in Polissia and 9.6 and 0.3 in non-Polissia, respectively. (3)  $SE = SD/\sqrt{N}$ .

**Table S10.** Mean Cesium-137 Whole Body Counts and Specific Activity (Bq/kg) for Pregnant Women<sup>(1)</sup> by Age and Region, Rivne Province, 2011-2013.

| Age<br>(Years) | Region       | N    | Bq   |      |                   | Bq/kg |      |                   |
|----------------|--------------|------|------|------|-------------------|-------|------|-------------------|
|                |              |      | Mean | SD   | SE <sup>(2)</sup> | Mean  | SD   | SE <sup>(2)</sup> |
| 20-22          | Polissia     | 498  | 2724 | 2466 | 110.5             | 44.8  | 42.0 | 1.9               |
|                | non-Polissia | 325  | 696  | 639  | 35.4              | 11.4  | 10.2 | 0.6               |
| 23-25          | Polissia     | 574  | 2748 | 2366 | 98.8              | 43.8  | 38.8 | 1.6               |
|                | non-Polissia | 373  | 761  | 644  | 33.3              | 12.1  | 10.0 | 0.5               |
| 26-28          | Polissia     | 465  | 2705 | 2239 | 103.8             | 42.3  | 36.8 | 1.7               |
|                | non-Polissia | 330  | 787  | 930  | 51.2              | 12.2  | 13.5 | 0.7               |
| 29-31          | Polissia     | 322  | 2821 | 3507 | 195.4             | 42.6  | 48.8 | 2.7               |
|                | non-Polissia | 243  | 721  | 530  | 34.0              | 11.2  | 8.8  | 0.6               |
| 32-34          | Polissia     | 214  | 2977 | 3190 | 218.1             | 44.0  | 45.8 | 3.1               |
|                | non-Polissia | 148  | 693  | 545  | 44.8              | 10.5  | 9.1  | 0.7               |
| All            | Polissia     | 2073 | 2767 | 2665 | 58.5              | 43.5  | 41.6 | 0.9               |
|                | non-Polissia | 1419 | 738  | 696  | 18.5              | 11.7  | 10.7 | 0.3               |

(1) At least 20 years of age weighing 45-85 kg whose whole body counts are at least 100 Bq and are gestating a single fetus. Subsequent examinations and pregnancies are excluded.  
(2)  $SE = SD/\sqrt{N}$ .

**Table S11.** Mean Cesium-137 Whole Body Counts (WBC) of Female Ambulatory Patients (2001-2010), Pregnant Women (2011-2013), and Selected CA Rates (2000-2012) in Rivne Counties and Cities<sup>(1-4)</sup>.

| County               | WBC, Bq <sup>(1)</sup>        |      |        |                               |      |        | Live<br>births <sup>(4)</sup> | Congenital Anomalies <sup>(4)</sup> |      |                    |      |                     |      |                       |      |
|----------------------|-------------------------------|------|--------|-------------------------------|------|--------|-------------------------------|-------------------------------------|------|--------------------|------|---------------------|------|-----------------------|------|
|                      | Women > 19 yrs <sup>(2)</sup> |      |        | Pregnant Women <sup>(3)</sup> |      |        |                               | NTD <sup>(5)</sup>                  |      | M/M <sup>(6)</sup> |      | CL/P <sup>(7)</sup> |      | Down S <sup>(8)</sup> |      |
|                      | N                             | Mean | Median | N                             | Mean | Median |                               | N                                   | Rate | N                  | Rate | N                   | Rate | N                     | Rate |
| Polissia             | 18250                         | 2223 | 1277   | 2073                          | 2767 | 2013   | 98069                         | 236                                 | 24.1 | 84                 | 8.6  | 97                  | 9.9  | 156                   | 15.9 |
| Berezne              | 2700                          | 1324 | 1000   | 384                           | 1841 | 1722   | 14647                         | 42                                  | 28.7 | 12                 | 8.2  | 12                  | 8.2  | 17                    | 11.6 |
| Dubrovysia           | 1816                          | 3418 | 2787   | 187                           | 2730 | 2352   | 8301                          | 17                                  | 20.5 | 6                  | 7.2  | 6                   | 7.2  | 13                    | 15.7 |
| Kostopil             | 2378                          | 648  | 602    | 128                           | 1005 | 875    | 10900                         | 25                                  | 22.9 | 10                 | 9.2  | 12                  | 11.0 | 14                    | 12.8 |
| Rokytn               | 1729                          | 5555 | 4255   | 359                           | 5451 | 4040   | 13916                         | 21                                  | 15.1 | 11                 | 7.9  | 18                  | 12.9 | 35                    | 25.2 |
| Sarny                | 4795                          | 1428 | 1032   | 486                           | 1992 | 1776   | 21982                         | 57                                  | 25.9 | 16                 | 7.3  | 21                  | 9.6  | 36                    | 16.4 |
| Volodymyrets         | 3323                          | 1972 | 1325   | 351                           | 2469 | 2047   | 21671                         | 57                                  | 26.3 | 23                 | 10.6 | 21                  | 9.7  | 33                    | 15.2 |
| Kuznetsovsk city     | 1828                          | 1134 | 1044   | 54                            | 1468 | 1442   | 7059                          | 20                                  | 28.3 | 5                  | 7.1  | 8                   | 11.3 | 12                    | 17.0 |
| Rest of Volodymyrets | 1495                          | 2997 | 2460   | 297                           | 2651 | 2365   | 14612                         | 37                                  | 25.3 | 18                 | 12.3 | 13                  | 8.9  | 21                    | 14.4 |
| Zarichne             | 1509                          | 4141 | 3313   | 178                           | 3367 | 2978   | 6652                          | 17                                  | 25.6 | 6                  | 9.0  | 7                   | 10.5 | 8                     | 12.0 |
| Non-Polissia         | 7344                          | 435  | 321    | 1419                          | 738  | 563    | 99429                         | 174                                 | 17.5 | 52                 | 5.2  | 108                 | 10.9 | 142                   | 14.3 |
| Demydivka            | 104                           | 373  | 287    | 28                            | 835  | 654    | 2185                          | 3                                   | 13.7 |                    |      | 3                   | 13.7 | 1                     | 4.6  |
| Dubno                | 755                           | 405  | 307    | 165                           | 740  | 539    | 11621                         | 22                                  | 18.9 | 8                  | 6.9  | 13                  | 11.2 | 12                    | 10.3 |
| Hoshcha              | 755                           | 410  | 311    | 173                           | 690  | 541    | 5133                          | 3                                   | 5.8  | 4                  | 7.8  | 8                   | 15.6 | 4                     | 7.8  |
| Korets               | 574                           | 380  | 308    | 115                           | 699  | 545    | 5095                          | 8                                   | 15.7 | 5                  | 9.8  | 4                   | 7.9  | 6                     | 11.8 |
| Mlyniv               | 280                           | 416  | 310    | 158                           | 781  | 535    | 5514                          | 13                                  | 23.6 | 2                  | 3.6  | 7                   | 12.7 | 9                     | 16.3 |
| Ostroh               | 718                           | 371  | 260    | 200                           | 750  | 505    | 5636                          | 18                                  | 31.9 | 6                  | 10.6 | 10                  | 17.7 | 6                     | 10.6 |
| Radyvyliv            | 305                           | 348  | 231    | 95                            | 620  | 421    | 5516                          | 10                                  | 18.1 | 4                  | 7.3  | 4                   | 7.3  | 5                     | 9.1  |
| Rivne                | 3171                          | 472  | 342    | 396                           | 735  | 560    | 50607                         | 83                                  | 16.4 | 19                 | 3.8  | 51                  | 10.1 | 83                    | 16.4 |
| Rivne city           | 1855                          | 523  | 385    | 251                           | 762  | 608    | 36216                         | 52                                  | 14.4 | 15                 | 4.1  | 32                  | 8.8  | 70                    | 19.3 |
| Rest of Rivne        | 1316                          | 399  | 295    | 145                           | 688  | 508    | 14391                         | 31                                  | 21.5 | 4                  | 2.8  | 19                  | 13.2 | 13                    | 9.0  |
| Zdolbuniv            | 682                           | 497  | 422    | 89                            | 892  | 760    | 8122                          | 14                                  | 17.2 | 4                  | 4.9  | 8                   | 9.8  | 16                    | 19.7 |
| Rivne province       | 25594                         | 1710 | 838    | 3492                          | 1943 | 1357   | 197498                        | 410                                 | 20.8 | 136                | 6.9  | 205                 | 10.4 | 298                   | 15.1 |

(1) Excludes individuals with <100 Bq WBC. (2) 2001-2010 data. (3) 2011-2013 data. (4) 2000-2012 data. (5) Neural tube defects. (6) Microcephaly and/or microphthalmia, excludes one individual with NTD and 8 individuals with holoprosencephaly. (7) Cleft lip with/without palate, includes individuals with NTD or M/M. (8) Down syndrome, includes individuals with NTD, M/M, or CL/P.

**Table S12.** Association of NTD+M/M Rates (2000-2012) with County Average Cesium-137 Whole Body Counts in Ambulatory Adult Females (2001-2010) in Rivne Province<sup>(1)</sup>; Results of Logistic Regressions.

| Parameter                                            | Estimate | SE <sup>(4)</sup> | t-value | P-value | OR    | 95% CI       |
|------------------------------------------------------|----------|-------------------|---------|---------|-------|--------------|
| Polissia vs. non-Polissia                            |          |                   |         |         |       |              |
| (Intercept)                                          | -6.0844  | 0.0835            | -72.900 | <0.0001 |       |              |
| Pol                                                  | 0.3626   | 0.1090            | 3.325   | 0.0050  | 1.437 | 1.162, 1.782 |
| Linear model for dependency on WBC                   |          |                   |         |         |       |              |
| (Intercept)                                          | -5.9400  | 0.1011            | -58.778 | <0.0001 |       |              |
| WBC <sup>(1)</sup>                                   | 0.0337   | 0.0465            | 0.725   | 0.4800  | 1.034 | 0.941, 1.129 |
| Linear-quadratic model for dependency on WBC         |          |                   |         |         |       |              |
| (Intercept)                                          | -6.2631  | 0.1327            | -47.193 | <0.0001 |       |              |
| WBC                                                  | 0.4702   | 0.1418            | 3.316   | 0.0056  | 1.600 | 1.211, 2.112 |
| WBC <sup>2</sup> <sup>(2)</sup>                      | -0.0804  | 0.0257            | -3.132  | 0.0079  | 0.923 | 0.877, 0.970 |
| Polissia vs. non-Polissia, excess in Ostroh          |          |                   |         |         |       |              |
| (Intercept)                                          | -6.1384  | 0.0673            | -91.185 | <0.0001 |       |              |
| Pol                                                  | 0.4166   | 0.0860            | 4.844   | 0.0003  | 1.517 | 1.283, 1.797 |
| Ostroh <sup>(3)</sup>                                | 0.6838   | 0.2068            | 3.307   | 0.0057  | 1.981 | 1.291, 2.913 |
| Linear model for dependency on WBC, excess in Ostroh |          |                   |         |         |       |              |
| (Intercept)                                          | -5.9706  | 0.1004            | -59.460 | <0.0001 |       |              |
| WBC                                                  | 0.0421   | 0.0451            | 0.933   | 0.3680  | 1.043 | 0.952, 1.136 |
| Ostroh                                               | 0.4953   | 0.3315            | 1.494   | 0.1590  | 1.641 | 0.800, 2.978 |
| Linear-quadratic model for WBC, excess in Ostroh     |          |                   |         |         |       |              |
| (Intercept)                                          | -6.3343  | 0.1100            | -57.585 | <0.0001 |       |              |
| WBC                                                  | 0.5227   | 0.1150            | 4.546   | 0.0007  | 1.686 | 1.346, 2.113 |
| WBC <sup>2</sup>                                     | -0.0880  | 0.0207            | -4.248  | 0.0011  | 0.916 | 0.879, 0.953 |
| Ostroh                                               | 0.6447   | 0.2204            | 2.925   | 0.0127  | 1.905 | 1.204, 2.868 |

(1) Neural tube defects (NTD), microcephaly and/or microphthalmia (M/M), whole body counts of Cesium-137 (WBC). (2) WBC squared. (3) Ostroh: Variable to estimate excess rate in Ostroh. (4) Standard error of estimate.

**Table S13.** Highest Population Rates<sup>(1)</sup> in Europe (2005-2009) of Four Congenital Malformations compared to rates in Polissia and non-Polissia Regions of Rivne Province, Ukraine (2000-2009).

| Neural Tube Defects | Microcephaly           | Microphthalmia                   | Conjoined Twins                  |
|---------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 25.96 Polissia      | 6.35 Polissia          | 3.57 Polissia                    | 0.55 Rivne                       |
| 16.33 non-Polissia  | 5.35 Wales             | 1.63 Wales                       | 0.49 N. England                  |
| 14.47 N. England    | 5.03 So.-West England  | 1.51 Dublin                      | 0.35 Wales and Wessex            |
| 13.60 Wales         | 4.52 Valencia          | 1.22 N Netherlands; non-Polissia | 0.31 E. Midlands & So. Yorkshire |
| 12.77 Paris         | 3.88 Basque C. (Spain) | 1.21 So.-West England            | 0.26 Wiekopolska                 |

(1) Rate per 10 000 births of congenital malformations (not individuals) inclusive of live births, fetal deaths of 20 or more weeks of gestation (extract from Wartecki et. al., 2014).

END

Збірник наукових праць

**ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ  
ПОЛІССЯ  
ЧОРНОБИЛЬ**

**DEVELOPMENTAL ANOMALIES  
POLISSIA  
CHORNOBYL**

**ISBN 978-966-2501-29-2**

Підписано до друку 9 листопада 2016 р.

Формат 60х84/8. Ум. друк.арк. 29,76. Офсетний друк.

Наклад 300. Зам. № 77-16.

Видавництво ТзОВ "Колір ПРО", м. Львів, вул. Кишинівська 12/2.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру видавців ДК № 3794 від 31 травня 2010 р.

Друк ПП "Колір ПРО Сервіс", м. Львів, вул. Зелена, 162.