

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

Володимир Вертелецький^{1,2}, Любов Євтушок^{2,3}, Наталія Зима-Закутня^{2,4}, Бін Вонг^{5,6},
Зоряна Сосинюк^{2,3}, Сергій Лапченко², Холлі Хобарт⁷

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

РЕФЕРАТ

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 «причина-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

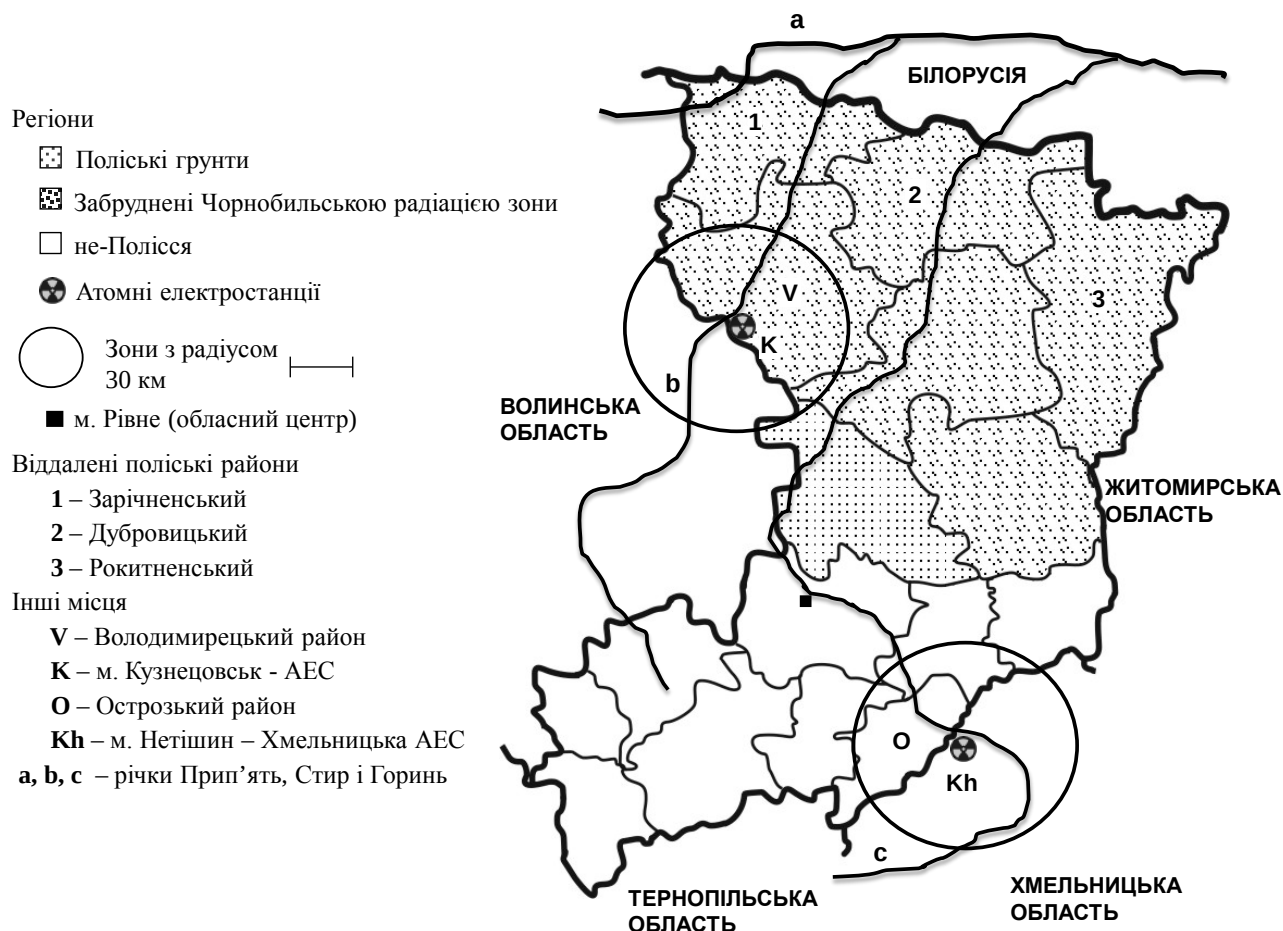
шляхом проведення додаткових проспективних досліджень специфічних тератогенних факторів.

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 визначення 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 фокусувались 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, Полєсьє, Полесский чи Полєсьє.



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 народження. 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 популяційної 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 Діагностичний центр. 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 - Міжнародна 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 народження дитини, яке можна вважати розширеним свідоцтвом 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 (CTW), 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 екстрофії 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, ініенцефалія, краніорахішизис (комбінація аненцефалії з спинно-мозковою килою) і спинно-мозкова кила. Спинно-мозкова кила підрозділяється 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, ініенцефалію та краніорахішизис. 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 зрощені близнюки, тератоми, NTD, OM 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 акушери-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}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 ізольованого 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}Cs . Ці дані отримуються за допомогою офіційно каліброваного пристрою, який є в РОКЛДЦ. Додатково проводилось визначення рівню інкорпорованого ^{137}Cs і ^{90}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 випадки 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, BLEXTR, 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 довідковим джерелом є звіт "BEIR V report" (1990).

Результати.

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.

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)⁽¹⁾

Категорії	Кількість	Частота	Стать			
			Нев ^(a)	Ч	Ж	Ч:Ж ^(b)
Живонароджені	145437		28	75292	70117	1.07
Вади невральної трубки (NTD)	309	21.2	66	114	129	0.88
Цефалад ⁽²⁾	116	8.0	34	32	50	0.64(**) ^(c)
Аненцефалія	66	4.5	21	20	25	0.80
Ізольовані	62	4.3	19	20	23	0.87
Краніо-ініен-рахи-шизис ⁽⁴⁾	50	3.4	13	12	25	0.48(**) ^(d)
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(*) ^(e)
Ізольовані	15	1.0	4	2	9	0.22(*) ^(e)

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 ⁽⁵⁾	68	4.7	-	32	36	0.89
Ізольовані	22	1.5	-	6	16	0.38(*) ^(f)
Мікрофтальмія ⁽⁶⁾	24	1.7	-	11	13	0.85
Ізольовані	12	0.8	-	6	6	1.00
Омфалоцеле ⁽⁷⁾	38	2.6	12	20	6	3.33***(g)
Ізольовані	22	1.5	8	11	3	3.67*(h)
Гастрошизис	40	2.8	5	16	19	0.84
Ізольовані	38	2.6	5	15	18	0.83
Екстрофія сечового міхура ⁽⁸⁾	13	0.9	-	7	6	1.17
Ізольовані	12	0.8	-	7	5	1.40
Зрошені близнюки ⁽⁹⁾	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(*) ⁽ⁱ⁾

(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⁽¹⁾.

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 ⁽²⁾	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 ⁽³⁾	n/c	n/c	n/c	-	n/c	n/c	-	n/c	-
Краніо-ініен-рахис-шизис ⁽⁴⁾	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 ⁽⁵⁾	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 ⁽⁶⁾	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 ⁽⁷⁾	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 ⁽⁸⁾	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 ⁽⁹⁾	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, діагнованих 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

(n/c). Позначки в P-value означають ***, ≤ 0.001 ; **, ≤ 0.01 ; *, ≤ 0.05 , або n/s для не значущого. Значення P в дужках означають негативну асоціацію. Також показані співвідношення шансів (OR) і довірчі інтервали.

- (2) Цефалад включає інїєнцефалію, анєнцефалію (або акранію), які можуть бути асоційовані з рахи-шизисом чи *spina bifida*. Енцефалоцеле подане окремо.
- (3) Мікрофтальмія (c-1); розщілина губи (c-2); омфалоцеле (c-3); атрезія стравоходу (d-1).
- (4) Включає інїєнцефалію і анецефалію-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 близюків. Включені в цю категорію як ізольована мікроцефалія дві особи, які мали мікроцефалію і мікрофтальмію, не асоційовані з іншими поза-очними аномаліями (гі-8, 12).
- (6) Виключені одна особа, представлена в анєнцефалії (c-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 анєнцефалії (c-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*.

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 ОМ і відповідні дані більшості

партнерів EUROCAT. Частота переривання вагітностей з ОМ 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 факту, що частоти пентади-оВА в Поліссі є найвищими в Європі.

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

Вади невральної трубки	Мікроцефалія	Мікрофтальмія	Зрошені близнюки
25.96 (51) ^(c) 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 Стирії (Австрія), дані яких знаходяться на перегляді. Україна виключена і замість неї подані дані Рівненської області, розділені на Полісся і не-Полісся. Частоти рахувались за методами ЄВРОКАТ. Дані ЄВРОКАТ доступні на веб-сайті організації. Примітка: ЄВРОКАТ час від часу оновлює дані. Дані, показані в таблиці, отримані 29 листопада 2013 року.
- (c) 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-рахи-шизису, 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).

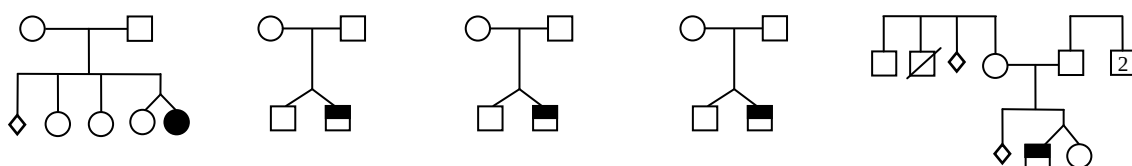
NTD.

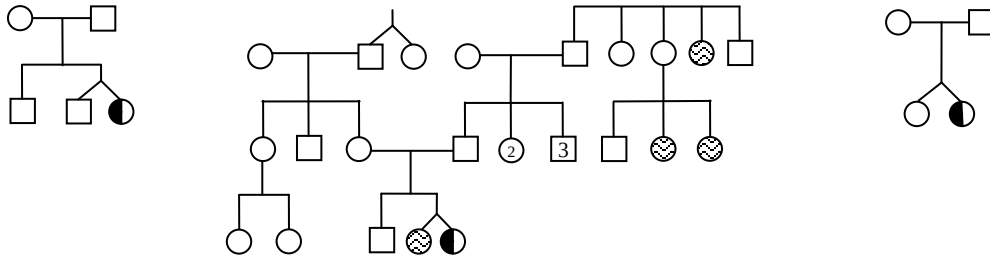
В Рівненській області було виявлено 309 осіб з NTD, серед яких 31 (10%) мали енцефалоцеле (Таблиці 1 і S-1b). Частота енцефалоцеле є подібною в Поліссі і в Рівне-нП. Пропорція статі (Ч:Ж) в Рівненській області серед несиндромних енцефалоцеле складає 7-12 (Таблиця S-9). Щоб забезпечити достатню кількість 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, інїєнцефалії, краніорахішизису, «високої» спинно-мозкової кили (вище першого поперекового хребця) і спинно-мозкової кили поперекового і крижового відділів, відповідно. В Рівненській області цефалад-NTD-ОМ переважає серед осіб жіночої статі, інша ситуація серед осіб, що мали комбінацію спинно-мозкова кила-ОМ, де пропорції статі Ч-Ж склали 2-9 і 3-2 відповідно.

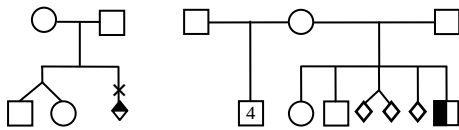
14 випадків асоціацій NTD-ОМ (або діад) вказують на значно вищий ризик виникнення такої асоціації ($P < 0.001$, співвідношення шансів в Рівне-П складає 93.12 і 95% довірчий інтервал від 23.28 до 273.05; в Рівне-нП співвідношення шансів складає 268.81 і 95% довірчий інтервал від 106.24 до 648.18). Тести 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 двієнь є також очевидною у родичів пацієнтів з NTD, особливо по материнській лінії (Малюнок 3).

Пари близнюків, один з яких мав NTD

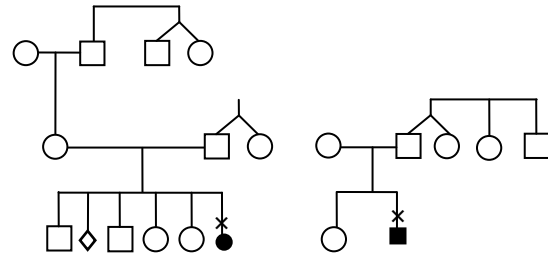




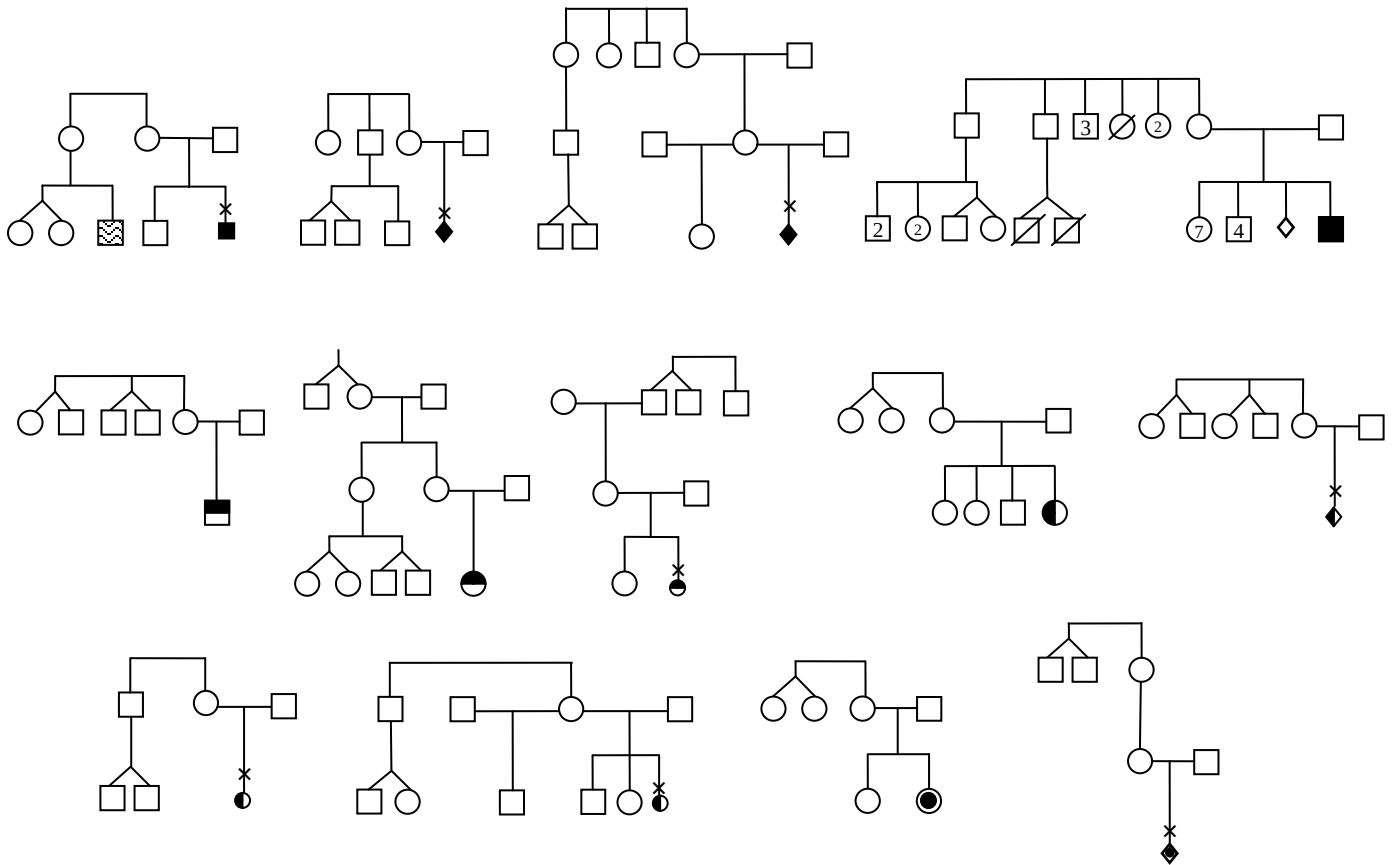
Брати/сестри-близнюки



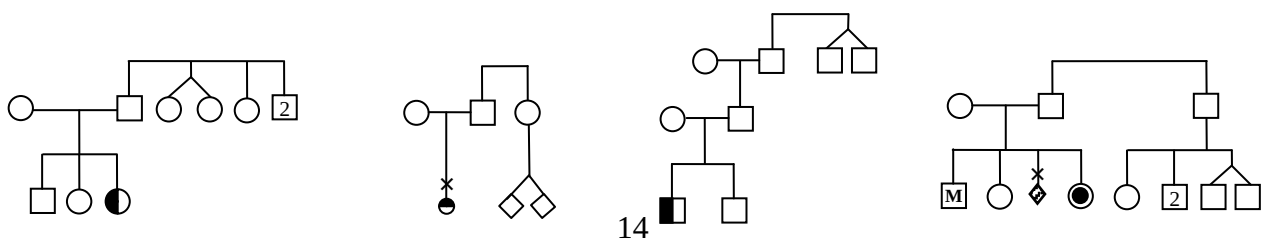
Батько з близнюків

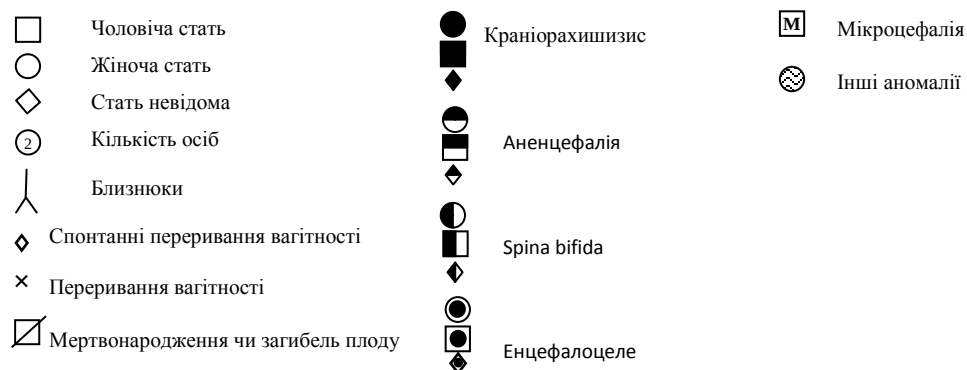


Випадки близнюків по материнській лінії



Випадки близнюків по лінії батька





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

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.

Таблиця 4. Особи^(a) з синдромами мальформацій, асоційованих з мікроцефалією, в Рівненській області (2000-2009)

Категорія ^(a)	Полісся				не-Полісся				Рівненська область			
	Частота ^(a)	Усі	Стать		Час тота	Усі	Стать		Час тота	Усі	Стать	
			Ч	Ж			Ч	Ж			Ч	Ж
FASD ^(b)	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 ^(с)	п/с	13	8	5	п/с	23	12	7	п/с	36	20	12
Асоціації												
З мікроцефалією ^(д)	п/с	2	2		п/с	1	1		п/с	3	3	
З мікрофтальмією ^(е)	п/с	3	2	1	п/с	2	1	1	п/с	5	3	2
З тератомою ^(ф)	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.

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

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

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

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

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

Таблиця 5. Усі особи з мікроцефалією і асоційованими аномаліями в Рівненській області України (2000-2009)^(а)

Категорія ^(а)	Полісся				не-Полісся				Рівненська область		
	Усі	Частота*	Стать		Усі	Частота	Стать		Усі	Частота	Ч:Ж
			Ч	Ж			Ч	Ж			
МІС (усі особи) ^(b)	46	6.4	22	24	25	3.4	13	12	71	4.9	0.97
МІС (без HOLOP, без mOPH) ^(с)	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) ^(с)	1	п/с	1		1	п/с	1		2	п/с	п/с
Ізольовані					1	п/с	1		1	п/с	п/с
МІС і mOPH (без HOLOP) ^(с)	3	п/с		3					3	п/с	п/с
Ізольовані	2	п/с		2					2	п/с	п/с
МІС і mOPH і HOLOP ^(с)	1	п/с	1						1	п/с	п/с
Синдромні МІС	15	2.1	10	5	14	1.9	8	6	29	2.0	1.64
Синдром Патау					1	п/с	1		1	п/с	п/с
FASD ^(d)	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) ^(с)	16	2.2	7	9	5	0.7	2	3	21	1.4	0.75
Ізольовані	8	1.1	5	3	4	п/с	1	3	12	0.8	1.00
mOPH і HOLOP ^(с)					2	п/с	1	1	2	п/с	п/с
Ізольовані					1	п/с	1		1	п/с	п/с
Синдромні mOPH	6	0.8	3	3	1	п/с	1		7	0.5	п/с
mOPH і синдром Патау ^(е)	5	0.7	3	2	1	п/с	1		6	0.4	п/с

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

* Статистично достовірно вищі т-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 синдром них 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	AE ⁽¹⁾	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 ≥ 5 стандартних напоїв (sd) 3 рази, або 3-4 sd 4 рази, або 1-2 sd ≥ 10 раз, або майже щоденне споживання невеликої кількості, або позитивну відповідь щонайменше на два з наступних питань: "протягом останнього року", (a) "чи казав вам знайомий або член сім'ї про щось, що ви сказали чи зробили під час вживання алкоголю і не можете цього пригадати?"; (b) "чи висловлювали ваші друзі чи родичі стурбованість щодо того, що ви вживаєте алкогольні напої?"; (c) "чи ви приймаєте невелику кількість алкоголю вранці, щоб заспокоїти нерви чи зняти похмілля?"; (d) "чи ви думали про те, щоб припинити вживання алкогольних напоїв?"; (e) "чи вас дратували коли-небудь люди тим, що негативно ставляться до вживання вами алкоголю?"; (f) "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}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}Cs вище максимально 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}Cs вище офіційно-затверджених норм.

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

Категорія	Далеке Полісся ^(a)	Близьке Полісся ^(b)	не-Полісся ^(c)
Вагітні жінки ^(d)	1156	2534	2336

Бк понад норму ^(e) (%)	557 (48.2)	155 (6.1)	3 (0.1)
Діти ^(f)	1338	3671	1697
Бк понад норму (%)	162 (12.1)	50 (1.4)	1 (0.1)
Дорослі чоловіки ^(f)	2117	5885	4325
Бк понад норму (%)	136 (6.4)	22 (0.4)	-

- (a) Включає Зарічненський, Дубровицький і Рокитнівський райони.
 (b) Включає Володимирецький, Сарненський, Березнівський і Костопільський райони.
 (c) Включає усі інші райони Рівненської області - віднесені до (a) або (b).
 (d) Вагітні жінки, які прийшли на пренатальне УЗД до РОКЛДЦ (2008-2011) і які погодились пройти процедуру вимірювання інкорпорованої радіації.
 (e) Офіційні граничні межі (норми) становлять 3700 і 14800 Бк ¹³⁷Cs для дітей до 15 років і дорослих, відповідно.
 (f) Дані 2000-2011 років.

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 ¹³⁷Cs і ⁹⁰Sr у приблизній пропорції 2:1.

Таблиця 8. Радіометрія сухого картопляного бадилля з Рівненського Полісся.

Зразок	Вимірювання		
	⁹⁰ Sr, Бк/кг		¹³⁷ 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

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 ¹³⁷Cs, 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 9. Джерела води, палива і харчових продуктів в Поліссі^(a, b)

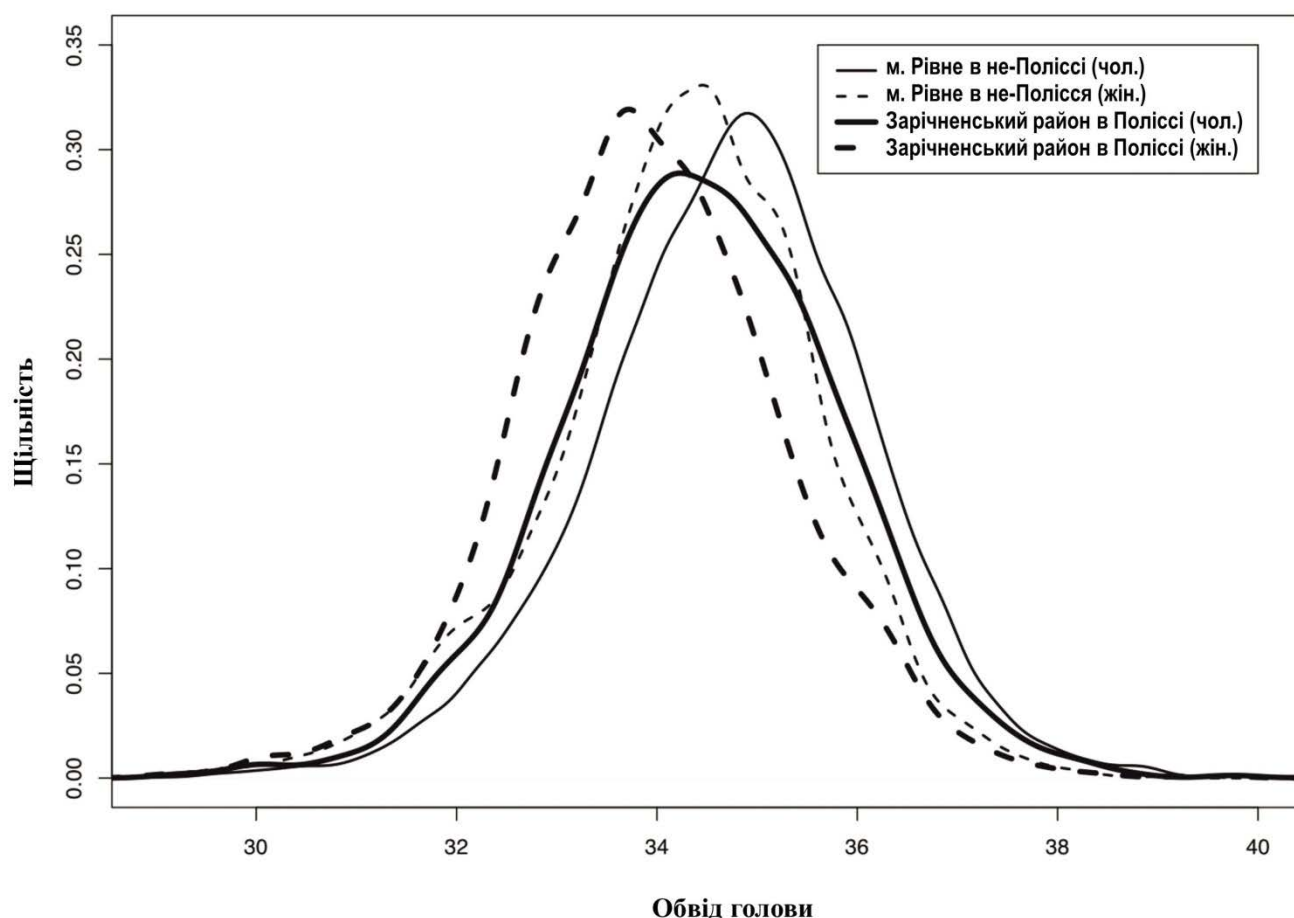
Вода (%) ^(b)	Колодязь	Скважина	Бутлі	Водогін
	85.4	9.4	50.0	5.3
Паливо (%)	Деревина	Газ	Центральне	Торф
Опалення	76.7	17.5	9.0	1.8
Приготування їжі	52.3	48.9	-	-
Їжа (%)	Власна	Місцева	Імпортована	
Свинина	91.3	9.9	0	
Курятина	77.3	16.2	2.0	
Молоко	71.8	15.1	0	
Овочі	98.0	6.4	1.2	
Яблука	91.6	17.2	3.2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

(a) Зі статті Dancause та ін. (2010).

(b) Змішане використання, проценти не додаються.

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

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, посортовані 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.



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 & Wrotecki 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^{го} 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 перетинки (dd-4), антріовентрикулярний 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.

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 співвідношення 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 народженні 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).

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

Категорія ^(a)	Полісся				не-Полісся				Рівненська область		
	Час тота	Усі	Стать		Час тота	Усі	Стать		Час 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 ^(b)	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 ^(c)	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.

- (а) Особи, представлені в під-категоріях, є унікальними і не повторюються.
- (б) Статистично значуща вища частота (Р-величина 0.009; OR 0.30; CL 0.09, 0.84).
- (с) 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 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-мозкову килу (spina bifida), ОМ, 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 ≤ 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-ОМ, аноректо-ренальні аномалії, ренальні-аномалії кінцівок, CL/P-

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

Таблиця 11. Несиндромні асоціації вроджених мальформацій^(a) в Рівненській області України (2000-2009).

Категорія	CTW	CEPH	SB	MIC	mOPH	CL/P	OM	GSTR	ESOPH	DIAPH	RENAL ^(b)	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 ^(b)	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 невральної трубки; CL/P, розщілина 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 діагоналлю із сірих клітинок. В сірих клітинках показана загальна кількість осіб з певними мальформаціями (включаючи ті, що з голопрозэнцефалією). 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.

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, асоційованої 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 ОМ. Серед інших п'яти осіб з ектопією серця (ect-1-5) включені пацієнт ect-3, який мав важку деформацію хребта і редуційні вади лівої руки, та пацієнт ect-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 розщилиною 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 редуцію 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.

До інших комплексів каудальних мальформацій включений один випадок (ss-6) з екстрофією клоаки, це був великий хлопчик (3900 г), чия мама не мала діабету. Один мертвонароджений невизначеної статі (arj-1) мав аномалію ніжки зародка, синдром каудальної регресії, агенезію нирок, наднирників, селезінки, сечового міхура, прямої кишки і однієї ноги. Живонароджена дівчинка (arj-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 диамніотичної, дихоріонічної двійні і мала агенезію нирок, відсутню ліву руку і невизначену стать. Його близнюк також був мертвонародженим хлопчиком, нижні кінцівки якого на УЗД не візуалізувалися.

Щодо аноректальних аномалій, серед 45 осіб, шість мали асоціації з оВА, перша (h-3) мала ОМ-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 асоціювались 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 (ari-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 (нео-1).

Щодо асоціацій ВА-неоплазія, крім вже згаданої шийної вродженої тератобластоми (нео-1), було ще два випадки: асоційована з катарактою епендимомома (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 основі-ВА (оВА). 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 оВА в Рівненській області порівняно з країнами Європи, а також порівняння частот в Поліссі з частотами в решті області. Природа кожної з виявлених нами оВА узгоджується з описами визнаних 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 оВА в Рівненській області в контексті подібних спостережень на інших територіях.

Бластопатії.

“Бластопатія” і “целосомія” є зручними поняттями для опису оВА, які ми спостерігаємо в Рівненській області. Бластопатії – 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, ОМ 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

кінцівки. 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 гастрულляції, 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 целомічної (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 (ОМ). 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; Rauniaho 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-ектопій 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 екстрофією 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 двієнь, 2.7 для трієнь 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 Рівнені, 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 надзвичайно 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 відмічена 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 свідочить 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 тератоною, 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 Nug (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 анус 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-рахи-шизис, а загальне співвідношення статі Ч:Ж було 2-9 (Таблиця S-7). Ці асоціації ВА з цефалад-NTD і їхнє переважання серед жіночої статі збігається з дослідженнями McKeown та ін. (1953), Smithells 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 пропозиція 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 розщилиною обличчя, і другий фенотип, який ми називаємо каудад-LBW, який не включає черепно-лицьових дефектів, а включає урогенітальні, аноректальні аномалії, попереково-крижові менінгоцеле, 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-абдоміно-шизисів 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 обгрунтована дослідженням рівнів ізономії прізвищ новонароджених, характерних для окремих районів. Ізономія прізвищ є непрямим показником ендегамії 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}Cs і в публікаціях рідко наголошують на різниці між Поліссям і рештою території Рівненської області. Оцінки потрапляння ^{137}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}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}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}Cs вищі за граничну норму, встановлену Міністерством охорони здоров'я України (Таблиця 7 і Малюнок S-2). Більше того, ці вимірювання інкорпорованого ^{137}Cs не враховують інші радіонукліди, такі як ^{90}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 BOO3/MAGATE/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 стосувався 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 ІР 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 ІР до зачаття і підвищенням ризику мертвонародження з вродженою аномалією і найвищим ризиком мертвонародження 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 ІР. 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 асоціації NTD-жіноча стать 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 Х-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 стать 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 Х-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 Х-хромосом, причину цього називають “неактивною Х-депресією”. Ця гіпотеза передбачає, що жіноча стать метилує більшу частину ДНК в неактивній Х-хромосомі після кожного поділу клітини (“неактивна Х-депресія”), що знижує інші процеси метилювання (Juriloff & Harris 2012). Деякі спеціалісти вважають, що “неактивна Х-депресія” стосується “уповільнення розвитку” осіб жіночої статі. На даний час ці питання знаходяться у сфері досліджень молекулярної ембріології та площині полярності клітин пов’язаної з сигнальними механізмами епітеліальних клітин, які контролюють ранні стадії розвитку. Порушення процесу РСР провокують розвиток неоплазій, а пренатально – порушення процесів гастрюляції, 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 тератомами – 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 формувались 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. Переважання 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) відображать 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 Martiman & 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 целомічної порожнини. Розрив дозволяє тілу плода пройти крізь мембрани з амніотичної порожнини в целомічну, 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 целомічної порожнини можуть підвищувати схильність до розривів амніотичної порожнини. Такі близнюки, якщо вони згруповуються, можуть мати характеристики зрощених близнюків, плода-в-плоді, 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 (с.657_651del5) більше зустрічається в регіонах, наближених до Полісся. Носії цієї мутації, яка асоціюється з синдромом ламких хромосом Німмеген, більш чутливі до пошкодження ДНК іонізуючою радіацією і страждають від наслідків погіршення відновлення двоспиральної 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 поколінь; 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 АБСС 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 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 nereагування) 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 справедливість. 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 однаковим 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 (Berry та ін. 2010).

Висновки.

Результати цього описового 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. Співпадіння 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, Львівський 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.

- Abdel-Salam, Czeizel A. 2000. A case-control etiologic study of microcephaly. *Epidemiol.* 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 Economics* 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. National Academy Press, Washington, DC.
- 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, Ashrafi GH, Beaty TH, Mathews RI, Brodman KW, Gearhart JP. 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 Part 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: <http://www.ijrd.com/content/7/1/13> [2013, September 17].
- 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. Chapter 23. In: Stevenson R, Hall JG, Editors. *Human Malformations and Related Anomalies*. 2nd Edition. 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, Sebire N, Jurkovic D, Snijders R, Nicolaides K. 1997. Body stalk anomaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10:416-418.
- Daskalakis G, Nicolaides K. 2002. Monozygotic twins discordant for body stalk anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:79-81.
- Decree Number 106 of Cabinet of Ministers of Ukrainian Soviet Socialist Republic of July 23, 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 Chornobyl Catastrophe Radiation and regarding the Status and Social Protection of People Suffered from the Chornobyl Catastrophe” [online]. Available: <http://zakon.rada.gov.ua:80/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=106%E0-91-%EF&p=1236860994819643>[2013, September 17] (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*. Jul 14;319(2):119-20.

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.

Dubrova Y, Nesterov V, Kruochinsky N, Ostapenko V, Neumann R, Neil D, Jeffreys A. 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.

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. *Am Ass Cancer Res* November 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. *Env Health* 8:43.

Feldcamp M, Botto L, Amar E, Bakker M, Bermejo E, Bianca S, Canfield M, Castilla E, Clementi M, Czaky-Szunyogh M, Li, Z, Lowry B, Mastroiacovo P, Merlob P, Morgan M, Mutchinick M, Rissmann A, Ritvanen A, Siffel C, Carey J. 2011. Cloacal exstrophy: an epidemiologic study from the international clearinghouse for birth defects surveillance and research. *Am J Med Genet Part C (Seminars in Med Genet)* 157:333–343.

- Filkowski J, Ilnytsky Y, Tamminga J, Koturbash I, Golubov A, Bagnyukova T, Pogribny I, Kovalchuk O. 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 of Ped Neonatol*:12. Available: <http://ispub.com/IJPN/12/1/3204> [2013, September 17].
- Gambhir L, Holler T, Muller M, Schott G, Vogt H, Detiefesen B, Ebert A, Fisch M, Beaudoin S, Stein R, Boyadijev S, Gearhart J, Rosch W, Utsch B, Boemers T, Reutter H, Ludwig M. 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* 96:10536-10543.
- 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, Wright S, Young S, Howard B, Barnett C, McGrath S, Beresford N, Voigt G. 2001. Temporal and spatial prediction of the radiocaesium transfer to food products [online]. *Radiat Environ Biophys* 40:227-235. Available: <http://nora.nerc.ac.uk/17750/> [2013, September 17].
- Hales B, Grenier L, Lolancette C, Robaire B. 2011. Epigenetic programming: from gametes to blastocyst. *Birth Def. Res. Part A* 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 Royal 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: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr38/en/index1.html>. [2013, September 17].
- 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: <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 Research Part A*. 94:849-855.
- Kaatasch P, Spix C, Jung I, Blettner M. 2008. Childhood leukemia in the vicinity of Nuclear Power Plants in Germany. *DtschArzteblInt* 105:725-32.
- Kallen B, Castilla EE, Lancaster PA, Mutchinick O, Knudsen LB, Martinez-Firas ML, Mastroiacovo P, Robert E. 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, Castilla EE, Robert E., Daltveit AK, Lancaster PL, Mastroiacovo P. 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 part A*, 143A:2122-2128.
- Knox E 1974. Twins and neural tube defects. *Br J Prev Soc Med* 28:73-80.
- Korblein A and Hoffmann W. 1999. Childhood cancer in the vicinity of German nuclear power plants. *Med & Glob Surv (or M&GS)* 6:18-23.
- Kovalchuk O, Baulch J. 2008. Epigenetic changes and nontargeted radiation effects - is there a link? *Environ. Mol Mutagen* 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. *Births Defects Res A Clin Mol Teratol* 67:879-885.
- 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 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.
- Likhtarev I, Kovgan L, Vavilov S, Perevoznikov O, Litvinets L, Anspaugh L, Jacob P, Prohl G. 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.
- MacMahon B. 1962. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst.* May;28:1173-91.
- Makelarski J, Romitti P, Sun L, Burns T, Druschel C, Suarez L, Olshan A, Siega-Riz A, Olney R. 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, Lancaster P, Castilla E, Mutchinick O, Robert E. 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 Part 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. *A 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. *Mutation 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, D.C: National Academy Press. 511 p.

- Nussbaum R. 2009. Childhood leukemia and cancers near German nuclear reactors. 15: 318-323.
- Newman HH. 1917. *The Biology of Twins*. Chicago: Univ. Chicago Press. Ill
- Newman HH. 1923. *The Physiology of Twinning*. Chicago: Univ. Chicago Press. Ill.
- Opitz J, Zanni G, Reynolds J Jr, Gilbert-Barness E. 2002. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet* 115:269-286.
- Orioli I, Amar E, Arteaga-Vazquez J, Bakker M, Bianca S, Botto L, Clementi M, Correa A, Czaky-Szunyogh M, Leoncini E 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 Part 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.
- Otake M, Schull W. 1998. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int.J. Rad Biol* 74:159-71.
- 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.
- Pauniah S, Heikinheimo O, Vettenranta K, Solonen J, Stefanovic V, Rithaven A, Rintala R, Heikinheimo M. 2013. High prevalence of sacrococcygeal teratoma in Finland – a nationwide population-based study. *Acta Paediatr* 102, e251-e256.
- Phelan MC, Hall JG. 2006. Twins. Chapter 34. In: Stevenson R, Hall JG, Editors. *Human Malformations and Related Anomalies*. 2nd Edition. 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? *Mutation 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* 10:687-293. Available: <http://pediatrics.aappublications.org/content/10/6/687> [2013, September 17].

- Reid J 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. *Brit J Perv 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.
- SAS Institute, Inc, 100 SAS Campus Drive, Cary, NC 27513-2414, USA.
- Schinzel 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, Hessol N, Gilbert E, McIntyre J. 1988 (a). The prevalence at birth of congenital malformations in communities near the Hanford site. *Am J Epidemiol* 127:243-254.
- Sever L, Gilbert E, Hessol N, McIntyre J. 1988 (b). 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, Arae H, Ayama K, Zamostyan P, Tsigankov N, Los I, Korzun V. 2008. Dietarhy intakes of radioactive cesium for Ukrainians. *J. Radioanalytical and Nuclear 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. Part C0* 93: 51-55.

- Smithells R, Chinn E, Franklin D. 1964. Anencephaly in Liverpool. *Develop Med Child Neurol* 6:231-240.
- Spemann H, Falkenberg H. 1919. Ubersymmetrische Entwicklung und Situs inversus viscerum bei Zwillingen und Doppelbildungen. *Arch. Entwickl.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. Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 centres. *Bull World Health Organ.* 1966;34 Suppl:9-127.
- Stevenson RE, Hall JC, et al. 2006. *Human Malformations and Related Anomalies*. 2nd Edition. New York: Oxford University Press Inc. 1495 p.
- Stewart A. 2000. The Role of Epidemiology in the detection of harmful effects of radiation. *Env. Health Persp* 108:93-96.
- Szabo N, Pap C, Kobor J, Svekus A, Turi S, Sztriha L. 2010. Primary microcephaly in Hungary: epidemiology and clinical features. *ActaPaediatr* 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 Part 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):318-24.
- Wallingford J. 2006. Planar cell polarity, ciliogenesis and neural tube defects. *Human Molecular Genetics* 15, Review Issue No. 2, R227-R234.
- Wang B, Wrotecki W. 2013. Density estimation for data with rounding errors [online]. *Comput Stat Data Anal* 65: 4-12. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167947312000989> [2013, September 17].
- Warkany J. 1971. *Congenital Malformations: Notes and Comments*. Chicago, Illinois: Year Book Med Publ. Inc. 1495 p.
- Warkany J, Lemire RJ, Cohen MM. 1981. *Mental Retardation and Congenital Malformations of the Central Nervous System*. Chicago, Illinois: Year Book Med Publ. Inc. 459 p.
- Wrotecki 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 Edition. Washington, D.C.: 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. 1967 (a). Mental Retardation in Children Exposed In Utero to the Atomic Bombs in Hiroshima and Nagasaki. *AJPH* 57:1381-1390.
- Wood J, Keehn R, Kwamoto S, Johnson K. 1967 (b). The Growth and Development of Children Exposed In Utero to the Atomic Bombs in Hiroshima and Nagasaki. *AJPH* 57:1374-1380.
- Wood J, Johnson K, Omori Y. 1967 (c). In Utero Exposure to the Hiroshima Atomic bomb: An evaluation of Head Size and Mental Retardation: Twenty Years later. *Pediatrics* 39: 385-392.
- Yang, Y (Ed.). 2012. *Planar Cell Polarity During Development*. In: *Curr Top Dev Biol*, 101. New York: Academic Press. 360 p.
- Yuskiv N, Andelin C, Polishuk S, Shevchuk O, Sosynyuk Z, Vihovska T, Yevtushok L, Oakley J Jr, Wertelecki W. 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, McCarthy P, Bondar A, Noschenko AG, Michalek AM. 2002. Influence of various factors on individual radiation exposure from the Chernobyl disaster. *Environ Health* 1:4. Available: <http://www.ehjournal.net/content/1/1/4> [2013, September 17].
- 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.

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}Cs є вище норми 37 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}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}Cs через їжу. В таких підрахунках не відображені вдихання і наявність ^{90}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}Cs окремими особами, виміряного в бекерелях (Бк), ніж на екстраполяції, які ґрунтуються на обчисленні середніх рівнів ^{137}Cs в ґрунті і в харчуванні. Аналіз індивідуальних значень інкорпорованого ^{137}Cs в Бк розміщений в тексті статті. Попереднє дослідження 344 жінок з Рівне-П показало, що щоденне середнє надходження ^{137}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)⁽¹⁾ 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 ⁽²⁾	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 ⁽³⁾	2	1	-	n/c	-	1	0	-	n/c	-
Краніо-ініен-рахи-шизис ⁽⁴⁾	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 люмбо-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 ⁽⁵⁾	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
Мікрофталія ⁽⁶⁾	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 ⁽⁷⁾	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 ⁽⁸⁾	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	-
Зрошені близнюки ⁽⁹⁾	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⁽¹⁾ 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 ^(a)	309
Цефалад ⁽²⁾	32	39	71	26	19	45	58	58	116
Аненцефалія	21	16	37	17	12	29	38	28 ^(b)	66
Ізольовані	19	15	34	16	12	28	35	27 ^(c)	62
Мальформації без NTD ⁽³⁾	2	1	3	1	0	1	3	1	4
Краніо-ініен-рахи-шизис ⁽⁴⁾	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 ^(d)	11	4	0 ^(e)	4	15	0 ^(f)	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 ⁽⁵⁾	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 ⁽⁶⁾	6	12	18	2	4	6	8	16	24
Ізольовані	2	6	8	0	4	4	2	10 ^(g)	12

Синдроми	0	3	3	1	0	1	1	3	4
Інші мальформації	4	3	7	1	0	1	5	3	8
Омфалоцеле ⁽⁷⁾	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 ^(h)	17	11	12	23	15	25	40
Ізольовані	3	13 ^(h)	16	10	12	22	13	25	38
Інші мальформації	1	0	1	1	0	1	2	0	2
Екстрофія сечового міхура ⁽⁸⁾	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 ⁽⁹⁾	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⁽¹⁾

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 ⁽²⁾	71	45	1.59	**	1.08, 2.37
Аненцефалія	37	29	-	n/s	-
Ізольовані	34	28	-	n/s	-
Краніо-ініен-рахи-шизис ⁽⁴⁾	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 ⁽⁵⁾	29	10	2.93	**	1.39, 6.74
Ізольовані	14	8	-	n/s	-
Мікрофтальмія ⁽⁶⁾	15	5	3.03	*	1.05, 10.65
Ізольовані	8	4	-	n/s	-
Омфалоцеле ⁽⁷⁾	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 ⁽⁸⁾	8	5	-	n/s	-
Ізольовані	8	4	-	n/s	-
Зрошені близнюки ⁽⁹⁾	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⁽¹⁾ або сигнальними аномаліями (2000-2009).

Категорії	Полісся	Час тота	Не-Полісся	Час тота	Полісся vs. не-Полісся		
					OR	P	CL
Основні мальформації							
Вади невральної трубки	185	25.6	120	16.4	1.56	<0.001	1.23, 1.98
Цефалад ⁽²⁾	71	9.8	45	6.2	1.59	<0.01	1.08, 2.37
Мікроцефалія ⁽⁵⁾	29	4.0	10	1.4	2.93	<0.01	1.39, 6.74
Мікрофтальмія ⁽⁶⁾	15	2.1	5	0.7	3.03	<0.05	1.05, 10.65
Сигнальні аномалії							

Розщілина губи з/без розщілини піднебіння ^(a)	67	9.3	69	9.4	-	n/s	-
Синдром Дауна ^(b)	101	14.0	97	13.3	-	n/s	-

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

(2) Включає аненцефалію і інїєнцефалію.

(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^(a).

Категорії ^(a)	Полісся					Не-Полісся				
	Час тота	Стать				Час тота	Sex			
		Нев	Ч	Ж	Ч:Ж ^(b)		Нев	Ч	Ж	Ч:Ж
Живонароджені Рівненської області ^(c)		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 ^(d)	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
ІНІЄНЦЕФАЛІЯ	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-РАХІ-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 ^(e)	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 ^(f)	n/c	-	-	1	n/c	n/c	-	-	-	n/c
Зі зрощеними близнюками і єдиною орбітою ^(g)	n/c	-	-	-	n/c	n/c	-	1	-	n/c
З голопрозенцефалією ^(h)	0.7	-	4	1	n/c	n/c	-	2	1	n/c
Фетальний алкогольний синдром ⁽ⁱ⁾	1.2	-	7	2	3.50	1.5	-	6	5	1.20
Інші синдроми ^(j)	1.2	-	4	5	0.80	n/c	-	3	1	n/c
Інші несиндромні ^(k)	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 ^(l)	1.4	4	2	4	n/c	n/c	2	2	-	n/c
З мікроцефалією-мікрофтальмією ^(m)	n/c	-	2	-	n/c	n/c	-	2	-	n/c
З іншими мальформаціями ⁽ⁿ⁾	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 ^(o)	1.2	-	4	5	0.80	0.7	-	4	1	n/c
ЗРОЩЕНІ БЛИЗНЮКИ (СТW) ^(p)	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 ^(q)	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 ^(r)	^(r)	-	8	5	1.60	^(r)	4	12	7	1.71
З синдромом Патау	^(r)	-	3	2	n/c	^(r)	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 ^(r)	^(r)	-	5	4	1.25	^(r)	1	8	2	4.00
СИНДРОМ ДАУНА	14.0	-	54	47	1.15	13.3	2	54	41	1.32
РОЗЩЕЛИНА 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 ^(s)	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 $P \leq 0.001$, ≤ 0.01 , ≤ 0.05 , відповідно.
- (c) Виключає 28 осіб невідомої чи невизначеної (нев) статі.
- (d) Цефалад-NTD включає аненцефалію (або акранію), краніо-рахи-шизис, інтенцефалію 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 (нео-1).
 (r) Не-популяційні спостереження.
 (s) Включає фістули.

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

Категорії	Полісся	не-Полісся	Разом
FASD ^(a)	37 ^(a)	42	79 ^(b)
З мікроцефалією ^(c)	9	11	20
Хлопчики	7 ^(e)	6 ^(g)	13
Дівчатка	2 ^(f)	5 ^(h)	7
Без мікроцефалії	27	31	58
Хлопчики	12	19	31
Дівчатка	15	12	27
Гестаційний вік (тижні) ^(d)			
<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)⁽¹⁾

Категорії	Полісся ^(a)				Не-Полісся ^(b)					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 ^(c)					Дві Ч-Ч-Ч; шість Ж-Ж-Ж				
Зрошені близнюки ^(d)	Дві Ж-Ж ^(e) ; Н-Н				Ч-Ч; три Ж-Ж ^(e) ; 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 (на 10000 живонарод.)	216 (59.7)	199 (55.0)	164 (45.3)	1 (-)	207 (56.7)	220 (60.2)	183 (50.4)	2 (-)	1 (-)	423 (58.2)	419 (57.6)	347 (47.9)	3 (-)	1 (-)
Близнюк з ВА ^(f)	18	9	6	-	13	7	6	2	1	31	16	12	2	1
Голопрозенцефалія	1 ^(g)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
NTD	1 ^(h)	2 ⁽ⁱ⁾	-	-	2 ^(j)	1 ^(k)	2 ^(l)	-	-	3	3	2	-	-
Ектопія серця	-	-	-	-	-	-	-	1 ^(m)	-	-	-	-	1	-
Акардія	3 ⁽ⁿ⁾	1 ^(o)	-	-	1 ^(p)	-	-	-	-	4	1	-	-	-
Вади серця	8 ^(q)	3 ^(r)	1 ^(s)	-	4 ^(t)	3 ^(u)	2 ^(v)	-	-	12	6	3	-	-
Гастрошизис	-	-	1 ^(w)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Інші мальформації	5 ^(x)	3 ^(y)	4 ^(z)	-	6 ^(aa)	3 ^(bb)	2 ^(cc)	1 ^(dd)	1 ^(ee)	11	6	6	1	1

- (1) Включає особи з голопрозенцефалією або з торако-абдоміно-шизисом.
- (a, b) Виключені суб'єкти, чий 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 гіпоспадії 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) краніорахишизис [*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, лікоподібна 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*]; мікродія, 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 ^(a)	Народження	NTD	MIC	mOPH	CTW	BLEXTR	OM	GSTR	CL/P
Полісся (2000-2009)	72800	25.96 (51) ^(c)	6.35	3.57	0.55*	1.24	3.43 (32) ^(c)	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) ^(b)									
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 Валенсії (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)^(а)

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 ^(b)	2		2 ^(c)	3 ^(d)	14 ^(e)	4	6	4
Усі тератоми	7	4	11 ^(f)	3	8	11 ^(g)	7 ^(h)	29 ⁽ⁱ⁾	7	19	3
Крижово-куприкові ^(o)	6	3	9 ^(j)	3	7	10 ^(k)	6 ^(l)	25 ^(m)	7	15	3
Тератобластома					1 ⁽ⁿ⁾	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 ^(p)	3		3		2	2	3	8	2	3	3
Не-крижово-куприкові	1	1 ^(q)	2		1 ^(r)	1	1 ^(s)	4		4	
Тератобластома	1 ^(t)		1					1		1	

(а) 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 (kter-7); (p) переривання вагітності; (q-s) не-крижово-куприкові тератоми: (q) шиї (ter-9); (r) верхньої щелепи (vter-10); (s) тимусу (kter-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)^(а)

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

		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 ^(a)	N (%)	Ч-Ж	Частота ^(a)	N (%)	Ч-Ж	Частота ^(a)
Усі енцефалоцеле	31 ^(b)	9-12	2.13	36 ^(c)	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

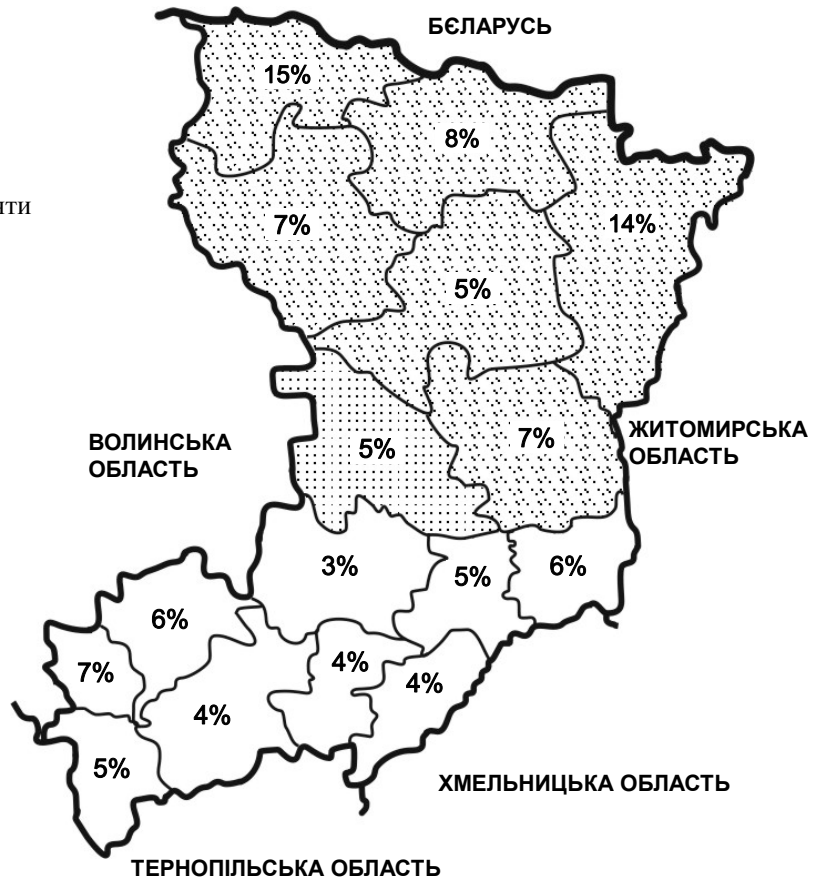
(а) Живонароджені: 145437 і 233123 в Рівненській і Волинській+Хмельницькій областях, відповідно. (b) Включає комплекс Кліппеля-Фейля (n-3) і двох сиблінгів з комплексом Меккеля-Грубера (n-1, 2). (c) Включає підозру на комплекс Меккеля-Грубера (ov-2).

МАЛЮНОК S-1

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

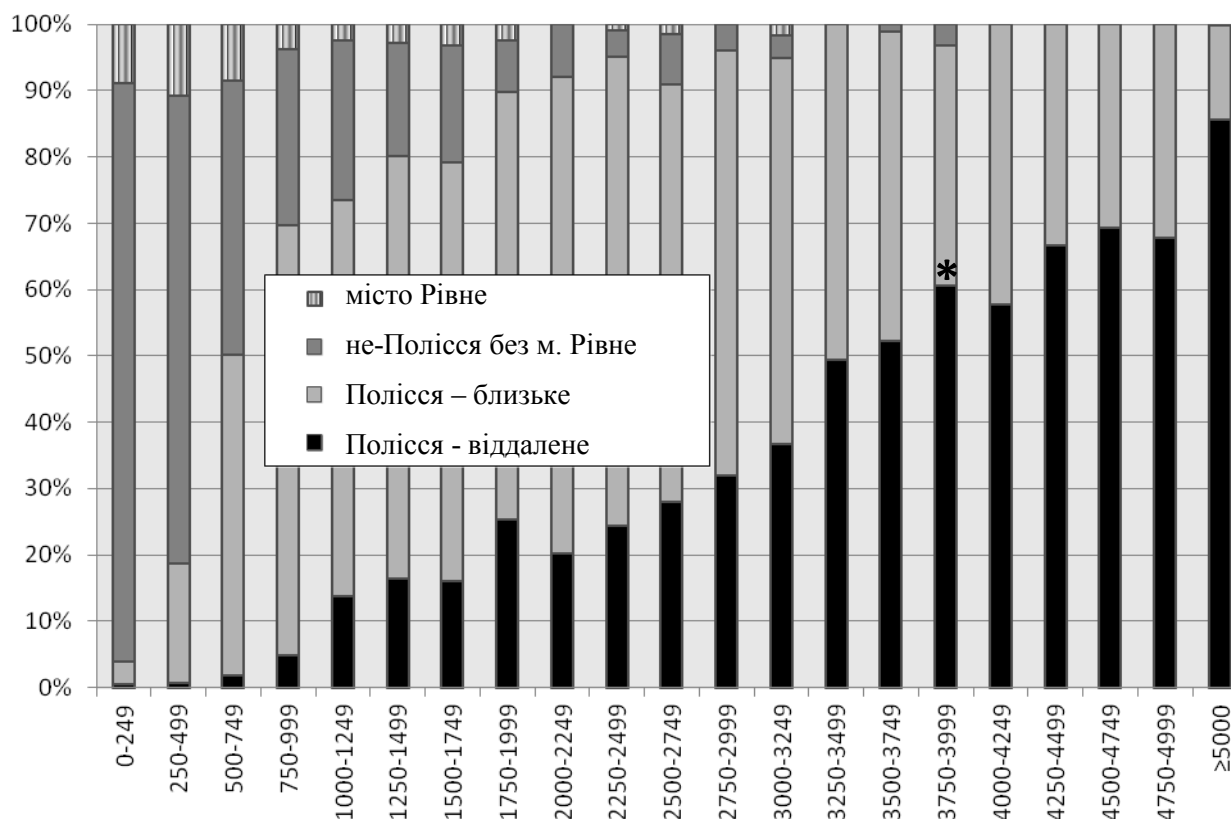
Регіони

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



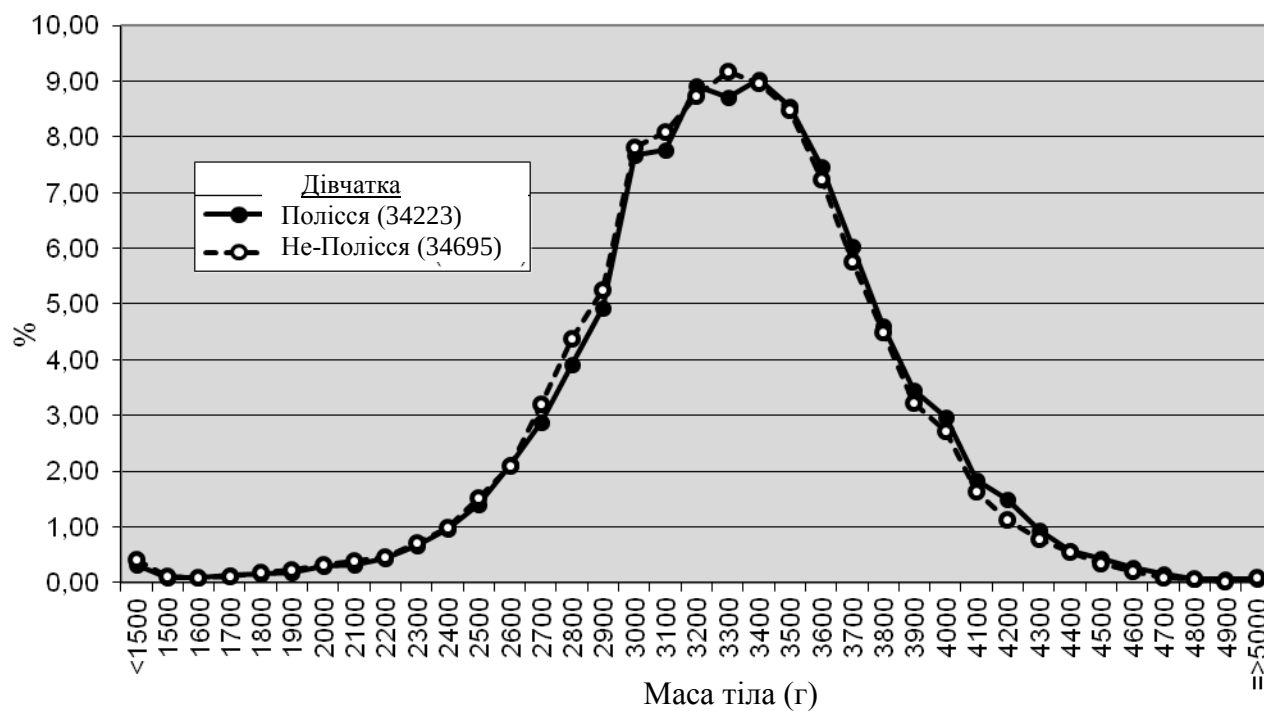
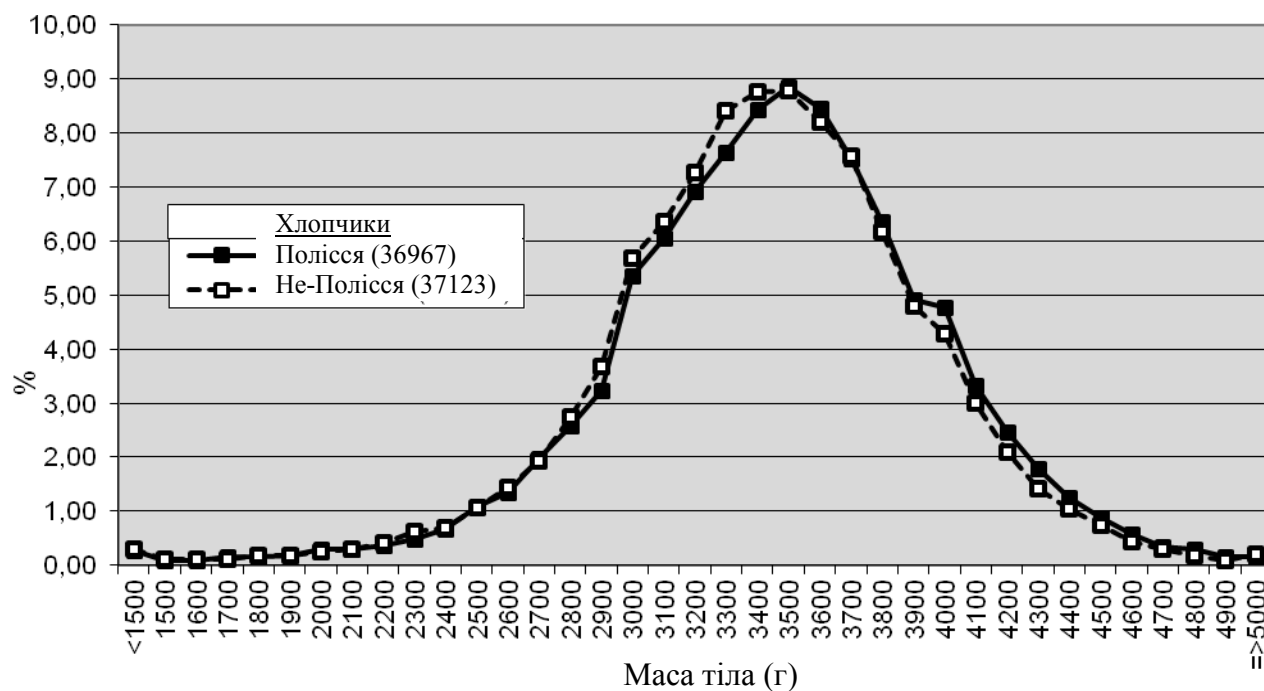
Малюнок S-1.

МАЛЮНОК S-2



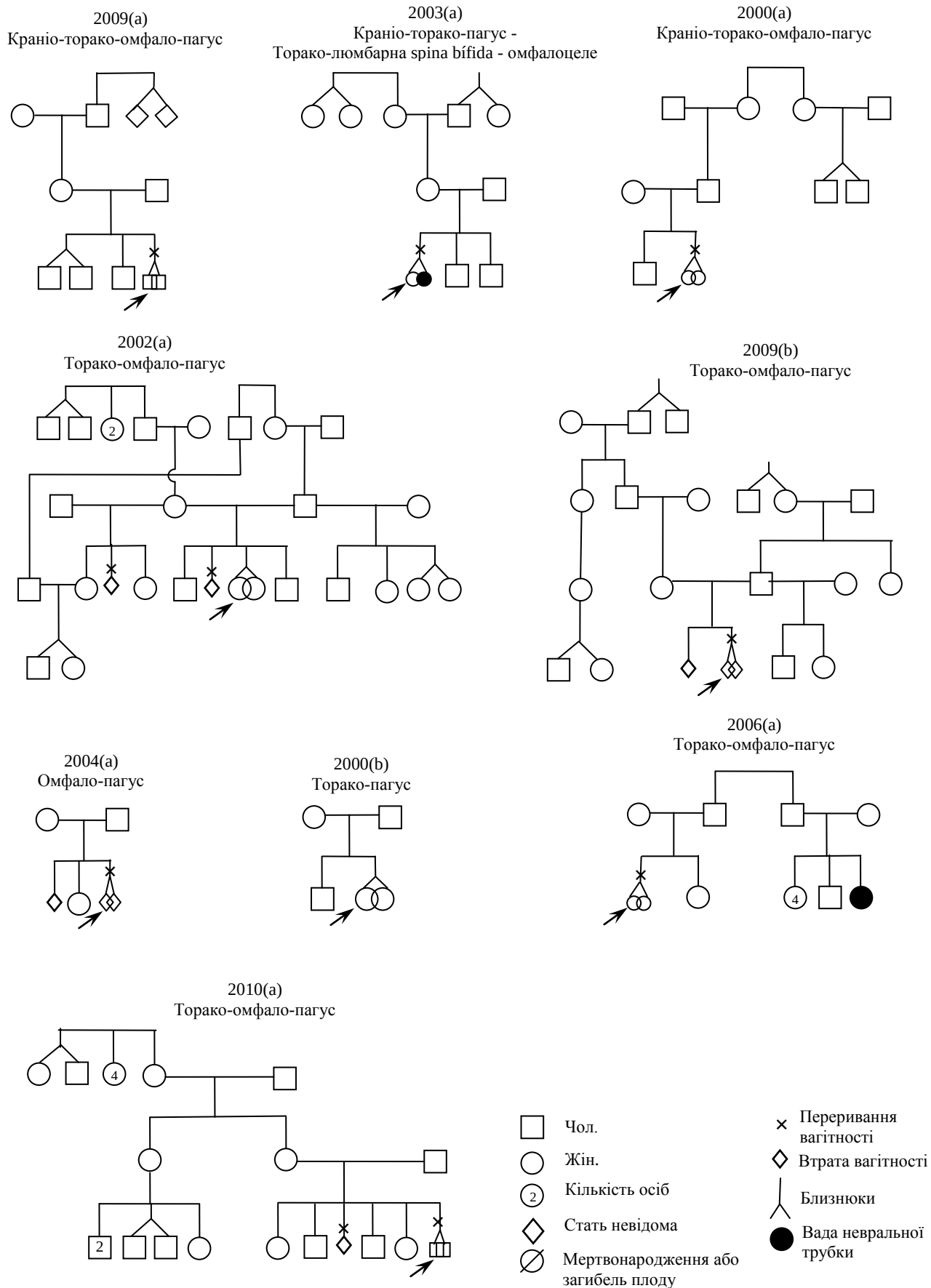
Малюнок S-2. Інкорпорована іонізуюча радіація (Бк ^{137}Cs) в тілі 6026 вагітних жінок, які живуть в Рівненській області (2008-2011). Знак (*) показує граничну безпечну дозу для дітей до 15 років (3700 Бк). (Постанова №106 Кабінету міністрів Української радянської соціалістичної республіки від 23 липня 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(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).

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), багітоплідні 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 (AN) (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:

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

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

Ізольовані – Одноплідні вагітності (18 осіб)

Коли діагностовано, статус при народженні і стать:

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

- 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 | 24 |
| 21-24, | 18 | Спонтанні аборти (SA), | 5 | Жіноча | 31 | 21 |
| 25-34, | 29 | Переривання вагітності (ToP), | 57 | Невідома | 9 | 7 |
| 35-40, | 3 | | | | | |
| 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 | 20 |
| 21-24, | 17 | Спонтанні аборти (SA), | 5 | Жіноча | 28 | 18 |
| 25-34, | 27 | Переривання вагітності (ToP), | 50 | Невідома | 6 | 6 |
| 35-40, | 2 | | | | | |
| 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 | 4 |
| 21-24, | 1 | Переривання вагітності (ToP), | 7 | Жіноча | 1 | 1 |
| 25-34, | 2 | | | Невідома | 3 | 1 |
| 35-40, | 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 ≥ 38 тижнів гестації і мали вагу при народженні ≤ 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, ≤ 3 SD.

- ri-2 2002; f; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; MIC; at b OFC 30 cm, ≤ 3 SD; at age 7 mo 36 cm, ≤ 3 SD; at age 46 mo 40.5 cm, ≤ 5 SD.
- ri-3 2002; m; LB; 37 wks; Bwt 2800 g; MIC; at b OFC 30.5 cm, ≤ 3 rd pct; at age 10 d 31 cm, ≤ 3 SD.
- ri-4 2002; m; LB; 41 wks; Bwt 3200 g; MIC; at b OFC 32 cm, ≤ 2 SD; at age 3 mo 36 cm, ≤ 3.5 SD; at 12 mo 39 cm, ≤ 5 SD.
- ri-5 2003; f; LB; 39 wks; Bwt 2850 g; MIC; at b OFC 30.5 cm, ≤ 3 SD; at age 16 d 30 cm, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 7 mo 39 cm, ≤ 3 SD; at age 12 mo 41 cm, ≤ 3 SD; prenat polyhydr, mat anemia.
- ri-7 2003; f; LB; 35 wks; Bwt 1800 g; MIC; at b OFC 28 cm, ≤ 3 SD; at age 4 wks 30 cm, ≤ 3 SD.
- ri-8 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 1200 g; MIC; **mOPH**; single umb artery; at b OFC 25 cm, ≤ 3 SD; died at 3 mo.
- ri-9 2004; f; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; MIC; at b OFC 29 cm, ≤ 3 SD.
- ri-10 2007; f; LB; 40 wks; Bwt 2770 g; MIC; at b OFC 29.5 cm, ≤ 3.5 SD; at age 6 mo 36.5 cm, ≤ 3 SD.
- ri-11 2008; f; LB; 41 wks; Bwt 2200 g; MIC; at b OFC 30 cm, ≤ 3 SD; at age 2 yrs 42 cm, ≤ 3 SD.
- ri-12 2009; f; LB; 39 wks; Bwt 2300 g; MIC; bilat **mOPH**; bilat **corneal opacity**; at b OFC 29 cm, ≤ 4 SD; at age 2 yrs 40 cm, ≤ 4 SD.
- ri-13 2009; f; LB; 41 wks; Bwt 3400 g; MIC; hydroceph; agen corp call; at b OFC 29 cm, ≤ 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, ≤ 2 SD; at age 4 mo 38 cm, ≤ 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, ≤ 3 rd pct; at age 4 mo 37 cm, ≤ 3 SD.*
- rj-2 2002; m; LB; 40 wks; Bwt 2550 g; MIC; at b OFC 32 cm, ≤ 2 SD; at age 2 mo 35.5 cm, ≤ 3 SD; at age 12 mo 40.5 cm, ≤ 4 SD.
- rj-3 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; MIC; at b OFC 32 cm, ≤ 2 SD; at age 2.5 wks 33.5 cm, ≤ 2 SD; at age 34 mo 43.5 cm, ≤ 3.5 SD.
- rj-4 2005; f; LB; 39 wks; Bwt 2250 g; MIC; at b OFC 29 cm, ≤ 4 SD; at age 9 d 30 cm, $\leq 3,4$ SD; at age 29 mo 38 cm, ≤ 6 SD.
- rj-5 2006; f; LB; 39 wks; Bwt 2900 g; MIC; at b OFC 32 cm, ≤ 1.75 SD; at age 2.5 mo 33 cm, ≤ 3 SD; at age 4.5 mo 35 cm, ≤ 4 SD.
- rj-6 2008; m; LB; 39 wks; Bwt 2750 g; MIC; PFO; hypopl scrotum; 46, XY; at b OFC 31 cm, ≤ 2.75 SD; at age 4.5 mo 37 cm, ≤ 4 SD.
- rj-7 2008; f; LB; 36 wks; Bwt 1750 g; MIC; at b OFC 29 cm, ≤ 3 SD; at age 5 wks 31 cm, ≤ 3 SD; at age 10 wks 33 cm, ≤ 3 SD; at age 13 mo 40 cm, ≤ 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, ≤ 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	5
				8
				6

- r-1 2000; m; LB; 33 wks; Bwt 2250 g; at b OFC 24 cm, ≤ 3 SD; at age 5 wks 26 cm, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 1 mo 32.5 cm, ≤ 4 SD; at age 8 mo 40.5, ≤ 3 SD; at age 21 mo 43 cm, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 3 SD; mat alcohol abuse.
- r-5 2005; m; LB; 39 wks; Bwt 1400 g; **FASD**; MIC; at b OFC 29 cm, ≤ 3 SD; at age 1 mo 31 cm, ≤ 3 SD; at age 14 mo 33 cm, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 5 mo 36 cm, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 14 wks 32 cm, ≤ 5 SD.
- r-8 2006; m; LB; 39 wks; Bwt 1980 g; **FASD**; MIC; at b OFC 30 cm, ≤ 3 SD; at age 10 wks 34.5 cm, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 1 mo 32.5 cm, ≤ 3 SD; at age 20 wks 38.5 cm, ≤ 3 SD; at age 34 mo 44.5 cm, ≤ 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, ≤ 5 SD; prenat polyhydr; mat PKU; fam parents 3rd 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, ≤ 3 SD; at age 7 wks 32.5 cm, ≤ 3 SD.
- r-12 2008; f; LB; 35 wks; Bwt 1850 g; **FASD**; MIC; mat syphilis positive; at b OFC 28 cm, ≤ 3 rd pct; at age 34 wks 40 cm, ≤ 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, ≤ 2 SD; at age 9 mo 36.5 cm, ≤ 3 SD.
- r-14 2009; f; LB; 38 wks; Bwt 2800 g; **CMV** synd; MIC; progressive int hydroceph; at b OFC 29.5 cm, ≤ 3 SD; at age 1 mo 32.5 cm, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 8 mo 44.5 cm, ≤ 3 SD; at age 3 yr 46 cm, ≤ 3 SD.
- s-2 2001; m; LB; 35 wks; Bwt 1650 g; **FASD**; MIC, mOPH; at b OFC 27 cm, ≤ 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, ≤ 6 SD; at age 11 mo 37.5 cm, ≤ 4 SD; at age 13 mo 39.5 cm, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 2 SD; at age 3 wks 32 cm, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 15 mo 42 cm, ≤ 3 SD; at age 4 yr 45 cm, ≤ 3 SD; mat alcohol abuse.

- s-8 2005; m; LB; 39 wks; Bwt 2800 g; **FASD**; MIC; VSD; at b OFC 31.5 cm, ≤ 3 SD; at age 2 mo 35.5 cm, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 3 SD.
- s-12 2007; m; LB; 39 wks; Bwt 1800 g; **FASD**; MIC; PNCR; at b OFC 28 cm, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 6 mo 39.5 cm, ≤ 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, ≤ 3 rd pct; at age 6 wks 32 cm, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 18 wks 34 cm, ≤ 6 SD; at age 23 mo 43 cm, ≤ 5 SD.
- t-4 2004; f; LB; 40 wks; Bwt 3400 g; MIC; R **CL**; at b OFC 33 cm, ≤ 1 SD; at age 2.5 mo 36 cm, ≤ 3 SD; at age 10 mo 39 cm, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 7 d 31 cm, ≤ 3 SD; at age 3 wks 31.3 cm, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 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;

- PNGR; 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, ≤ 2 SD; at age 6 mo 36 cm, ≤ 3 SD; at age 23 mo 38.5 cm, ≤ 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, ≤ 3 rd pct; at age 1 mo 30 cm, ≤ 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, ≤ 3 SD.
- t-14 2009; m; LB; 38 wks; Bwt 2200 g; MIC; **VSD**; **PDA** and pulm hypertension; PNGR; at b OFC 30 cm, ≤ 3 SD; at age 10 mo 41.5 cm, ≤ 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, ≤ 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, ≤ 3 SD; at age 24 mo 42.5 cm, ≤ 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; polycyst 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	10
21-24,	7	Спонтанні аборти (SA), 3	Жіноча 1	5
25-34,	1	Переривання вагітності (ToP), 15	Невідома 2	10
35-40,	1			
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	7
21-24,	2	Спонтанні аборти (SA), 2	Жіноча 0	3
35-40,	1	Переривання вагітності (ToP), 9	Невідома 1	7
Народж,	5			

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	3
21-24,	3	Спонтанні аборти (SA), 1	Жіноча 1	1
25-34,	1	Переривання вагітності (ToP), 4	Невідома 1	3

Вік невідомо 1
Народж, 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

РОЗЩІЛИНА ГУБИ З ЧИ БЕЗ РОЗЩІЛИНИ 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 МОРН
 v-2 див. категорію МОРН
 x-1 див. категорію МОРН
 cc-2 див. категорію OM
 hol-21 див. категорію HOLOP
 mntq-1 див. категорію PATAU
 s-11 див. категорію MIC
 u-2 див. категорію MIC

w-1 див. категорію МОРН
bb-1 див. категорію ОМ
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 1st 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 MIC
- clr-4 атрезія ануса, *розщипина 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 ≥ 38 тижнів і вагою ≤ 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 1st 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, ≤ 2.5 SD; at age 2 wks 32.5 cm, ≤ 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 2nd 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 1st 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	Жіноча	4
25-34,	4			Невідома	7
<1 року,	14			Невідома	0

Включені в альтернативні категорії ВА:

tw-1 див. категорію близнюків.

нео-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			Жіноча	2
25-34,	2			Невідома	5
<1 року,	11			Невідома	0

- 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, ≤ 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:

				Полісся	не-Полісся
< 15,	2	Живонароджені	(LB), 4		
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 трієнь).

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.

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.

Вади 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
21-24,	1			Жіноча	1
Народж,	1				0

- 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
Мертвонароджені (S), 1 (see tw-8)		Жіноча	5
			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**; polycystic kidney; congenital 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; maternal diffuse goiter; fetal maternal f-f TW once; fetal maternal 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; **hypoplastic 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**; bilateral 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 schizoprenia.
- 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

Ізолювані – 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 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.

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