

THE PHARMACY-ECONOMICAL ANALYSIS OF MEDICAL THERAPY FOR CHILDREN SUFFERING FROM FERRO-SHORTAGE ANEMIA

L.N. Geller, A.V. Volkova, G.G. Radnajeв
(Irkutsk State Medical University)

The article gives the results of pharmacy-economical analyses based on «cost-efficiency» method for medical therapy of children suffering from Ferro-shortage anemia. The estimation of treatment efficiency is applied. The research resulted in rational models of medical therapy and its costs for children of various age-groups.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова А.А. Анемии // Детские болезни. — М., 2002. — С.307-308.
2. Гомеля М.В. Клинико-гигиенический анализ ЖДА у детей: Дис.... канд. мед. наук. — Иркутск, 1999. — С.6-17.
3. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. Гемопоз, периферическая кровь, костный мозг. Анемии у детей. — М.-Иркутск, 1998. — С.28-29.
4. Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения / Н.Б. Дремова и др. // Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения. Учебно-методическое пособие. — Курск, 2003. — 331 с.

© СЕМИНСКИЙ И.Ж., ФИЛИПОВ Е.С., ШАРОВА Т.В. — 2007

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ Г. ИРКУТСКА

И.Ж. Семинский, Е.С. Филиппов, Т.В. Шарова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии ФПК, зав. — д.м.н., проф. Е.С. Филиппов, кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, зав. — д.м.н., проф. И.Ж. Семинский)

Резюме. В настоящей работе представлены результаты клинко-генеалогического исследования, проведенного среди 35 пробандов и 201 родственника. Приведенные расчеты по методу Вайнберга и их результаты исключают моногенное аутосомное наследование эндемического зоба. Генеалогическое исследование показало, что эндемический зоб обнаруживает особенности мультифакториального заболевания. Определен коэффициент наследуемости эндемического зоба методом номограмм Falconer, составляющий около 40%. При анализе родословных обнаружено семейное накопление случаев эндемического зоба (43%), превышающее среднее популяционное значение (27%) в 1,6 раза. Также установили наличие существенных различий в проявлении болезни у детей в зависимости от наличия увеличения щитовидной железы матери ($\chi^2 = 4,5; p < 0,05$).

Ключевые слова: дети, эндемический зоб, наследуемость.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в профилактике и лечении эндемического зоба. Вместе с тем, недостаточно изучены факторы, предрасполагающие к развитию этого заболевания, а также влияющие на его течение и прогноз [1]. В частности, нерешенными остаются вопросы, касающиеся значения наследственности в возникновении эндемического зоба [3]. Авторы известных нам исследований приходили к выводу, что многие особенности развития зобных эндемий определяются взаимодействием генетических и экзогенных (средовых) факторов [4]. Вклад генетических и экзогенных факторов в патогенез эндемических поражений может быть установлен генеалогическими и популяционно-статистическими методами исследования.

Цель исследования выявить роль генетических факторов в формировании эндемического зоба и определить механизм наследования. Оценить количественный вклад наследственных факторов в этиологию эндемического зоба.

Материалы и методы

Нами изучалась зависимость между частотой случаев эндемического зоба у родителей и у их детей. Посемейно-генеалогический анализ в первом приближении осуществляется по чисто внешним особенностям семейных генеалогических схем. В нашем материале родословные семейных форм зоба отражают как наличие случаев болезни в двух и более поколениях, так и только в одном. Следовательно, возникла необходимость установить возможный тип наследования эндемического зоба. С этой целью был проведен клинко-генеалогический анализ семей детей с эндемическим зобом. Работа проводилась на 35 семьях больных детей (15 мальчиков, 20 девочек) в возрасте от 10 до 17 лет, с диагнозом эндемический зоб. Клинко-генеалогическое

исследование проводилось при помощи сегрегационного анализа: вычислялась сегрегационная частота или доля пораженных sibсов. Сегрегационный анализ для определения частоты повторных случаев среди sibсов пробандов проводился по методу Вайнберга для простой (поодиной) регистрации семей [5]. Полученные сегрегационные частоты сравнивались с теоретически ожидаемыми.

Коэффициент наследуемости (h^2) определялся методом номограмм, предложенный Falconer (1965) [2].

Вычислены показатели относительного риска (ОР) и атрибутивного (АР): ОР — заболеваемость лиц, подверженных фактору (p_1) / заболеваемость лиц, неподверженных фактору (p_0): $ОР = p_1 / p_0$; АР — абсолютная разница между показателями заболеваемости лиц, подверженных изучаемому фактору и лиц, не подверженных его действию: $АР = p_1 - p_0$.

Для обеспечения достоверности генеалогических данных при отборе семей использовались следующие критерии: возможность сбора семейного анамнеза, по крайней мере, от 2 лиц из ближайшего окружения больного; медицинская документация.

Кроме пробандов были получены сведения о 201 родственнике различной степени генетического родства.

Диагностические сведения собирались от всех родственников в 2 поколениях пробандов; наличие эндемического зоба у родственников подтверждалось клинически, по крайней мере, у одного члена материнской линии и у одного члена отцовской линии. У большинства родственников клинические проявления были минимальны.

Все дети с увеличенной щитовидной железой обследованы в соответствии с Рекомендациями по контролю за заболеваниями, вызванными дефицитом йода (1991), оно включало: — оценку пальпаторных размеров щитовидной железы, — валеометрию щитовидной железы и оценку ее структуры по данным ультразвукового исследования, — оценку тяжести йодного дефицита по концентрации йода в моче, — оценку функционального состояния щитовидной железы путем определения в крови тироксина, трийодтиронина, тиреотропного гормона, тиреоглобулина.

Проверку нулевых гипотез проводили с использованием критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

При анализе распространенности заболевания среди родственников первой степени родства мы обнаружили, что по линии матери в 74% случаях встречался эндемический зоб, по линии отца – в 30%. Различия в соотношении полов оказались статистически достоверными ($\chi^2 = 12,2$; $p < 0,001$).

Неодинаковая генетическая подверженность предстателей разных полов характерна для многих мультифакториальных заболеваний, к которым относят и эндемический зоб [6,7].

Распределение больных и здоровых детей в зависимости от наличия увеличения щитовидной железы у матери

	Больная мать, чел. (%)	Здоровая мать, чел. (%)	ОР	АР
Всего матерей, чел. n=35	26 (74%)	9 (36%)		
Больные дети, чел. (%)	19 (73%)	3 (33%)	6,3	16
Здоровые дети, чел. (%)	7 (27%)	6 (67%)	1,2	1

Примечание: ОР – относительный риск, АР – атрибутивный риск.

Также выявилось наличие существенных различий в проявлении болезни у детей в зависимости от наличия увеличения щитовидной железы матери (табл. 1).

Детей, больных эндемическим зобом, у матерей, страдающих этой болезнью, было в 2,2 раза больше, чем у здоровых матерей. Статистическая обработка материала подтвердила достоверность разницы в заболеваемости ($\chi^2 = 4,5$; $p < 0,05$).

При сравнительной оценке среди родственников пробанда 1-й и 2-й степени родства с популяционными частотами среди населения мы установили, что частоты соответствующих заболеваний среди родственников пробандов (43%), превышали популяционные частоты (27%).

Таким образом, накопление этих заболеваний среди родственников пробандов, превышающее популяционные показатели почти в 1,6 раза, свидетельствует о роли генетических факторов в происхождении эндемического зоба.

Для семей, в которых отмечалось наличие двух и более кровных родственников, больных эндемическим зобом, нами выполнены семейные генеалогические схемы.

Примеры анализа родословных:

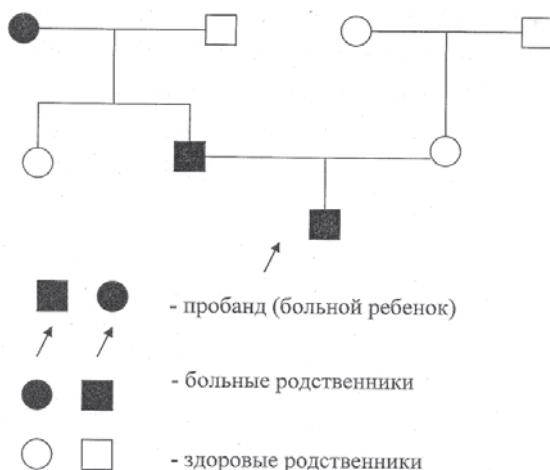


Рис. 1. Родословная, исключающая доминантное наследование, сцепленное с полом.

Родословная (рис. 1) отражает болезнь отца и сына при здоровой матери. Подобная передача исключает доминантное наследование, сцепленное с полом (Х-хромосомой), поскольку в данном случае сын унаследовал от отца болезнь и У-хромосому, а свою единственную Х-хромосому, следовательно, должен получить от матери. Отсюда, можно предположить, что передача болезни определяется аутосомным геном.

Родословная (рис. 2) отражает заболевание одного ребенка при здоровых родителях. Это исключает ауто-

сомно-доминантный тип наследования, так как при аутосомно-доминантном типе наследования у здоровых родителей все дети должны быть здоровы. Можно предположить, что наследование осуществляется по аутосомно-рецессивному типу и оба родителя гетерозиготны, что позволяет ожидать не более 25% больных детей в их потомстве, как и в нашем случае.

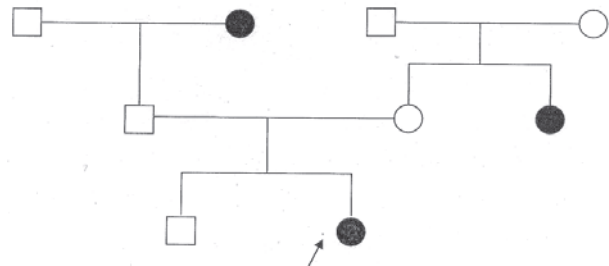


Рис. 2. Родословная, исключающая аутосомно-доминантное наследование.

Семейная схема (рис. 3) отражает заболевание обоих родителей. Если предположить, что имеет место аутосомно-рецессивное наследование, то все дети в семье, где больны оба родителя, должны быть больны. Между тем, в семье болен только один ребенок из трех при наличии заболевания у отца и у матери, что исключает аутосомно-рецессивное наследование.

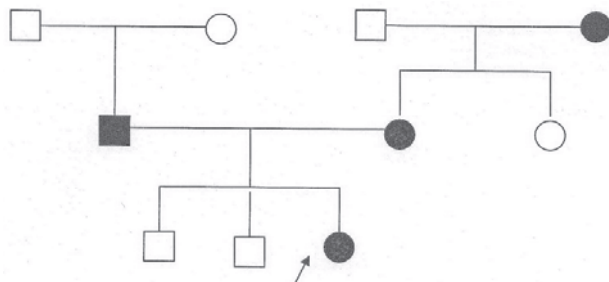


Рис. 3. Родословная, исключающая аутосомно-рецессивное наследование.

Анализируя представленные родословные, мы можем исключить моногенное наследование и предположить мультифакториальный тип наследования эндемического зоба.

Для подтверждения нашего предположения был проведен сегрегационный анализ. В рамках сегрегационного анализа по методу Вайнберга вычислялась сегрегационная частота (доля пораженных sibсов). Полученные сегрегационные частоты сравнивались с теоретически ожидаемыми.

В расчетах использована формула Вайнберга:
 $SF = R - N / T - N$, $Q = SF (1 - SF / T - N)$, $t = SF - sf / Q$,
 где SF — наблюдаемая сегрегационная частота; sf — теоретически ожидаемая сегрегационная частота; Q — стандартное отклонение; R — общее число пораженных sibсов (потомков) в выборке; T — общее число sibсов (потомков) в выборке; N — число семей в выборке (соответствует числу пробандов).

Для аутосомно-доминантного типа наследования теоретически ожидаемая сегрегационная частота (sf) равна 0,5, для аутосомно-рецессивного — 0,25. Используя формулу Вайнберга для единичной регистрации, получается ожидаемая сегрегационная частота, где t_{50} — доминантный тип передачи признака с вероятностью рождения больного ребенка 50%; t_{25} — рецессивный тип передачи признака с вероятностью заболевания 25%.

Используя наши данные, получаем:

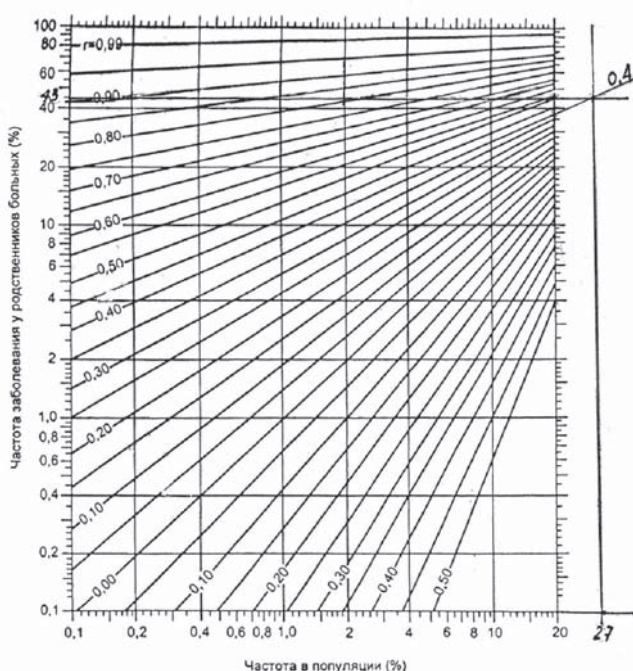


Рис. 4. Графы корреляций по предрасположенности (r) между родственниками и пробандами.

$SF = 70 - 35 / 94 - 35 = 0,59$, $Q = 0,59(1 - 0,59 / 94 - 35) = 0,004$,
 $t_{50} = 0,59 - 0,50 / 0,004 = 22,5$, $t_{25} = 0,59 - 0,25 / 0,004 = 85$.

Таким образом, основываясь на данных сегрегационного анализа по методу Вайнберга для единичной регистрации случаев, мы можем отвергнуть аутосомно-моногомный диаллельный рецессивный или доминантный тип наследования, поскольку в нашем исследовании значения t_{50} и t_{25} более 2,58.

Наши исследования позволили установить не только принципиальный факт роли наследственности, но и оценить ее количественный вклад в этиологию заболевания. Известно, что коэффициент наследуемости может принимать любые значения от 0 до 100%. В частности, метод номограмм, предложенный Falconer (1965), дает возможность легко определить приблизительный коэффициент наследуемости (h^2), для любых предположительно мультифакториальных заболеваний. Для этого необходимо знать частоту анализируемого заболевания в популяции, которую откладывают на горизонтальной оси номограммы. По нашим данным она составляет — 27% (рис. 4). По вертикальной оси откладывают частоту того же признака среди родственников больных. Которая составляет в наших исследованиях — 43%. Точка перекреста прямых, проведенных от этих двух значений, будет соответствовать коэффициенту корреляций по предрасположенности (r). Корреляции необходимы для того, чтобы рассчитать наследуемость соответствующего заболевания. С их помощью можно получить оценку наследуемости, как для родственников 1-й степени родства, так и для родственников 2-й степени. В нашем случае он составил примерно 40%.

Таким образом, генеалогический и популяционно-генетический анализ, выполненный нами, позволил исключить моногомное аутосомное наследование эндемического зоба. Подтвердилась правильность основной предпосылки о том, что эндемический зоб является полигенным заболеванием, реализующимся под влиянием ряда экзогенных факторов окружающей среды. Приведенные расчеты и их результаты исключают моногомное аутосомное наследование. Коэффициент наследуемости его составляет около 40%.

GENETIC ASPECTS OF ENDEMIC GOITER IN CHILDREN OF IRKUTSK

I.G. Seminsky, E.S. Filippov, T.V. Sharova
 (Irkutsk State Medical University)

The results of clinic-genealogical research of 35 probands and 201 alliances are presented according to the Wainberg's method and their results exclude the possibility of monogenic autosomic inheritance of endemic goiter. Genetic-epidemiological investigations have shown that endemic goiter has features of a multifactorial disease. The heredity index of endemic goiter has been evaluated with Falconer's nomogram and accounts for 40 %. It's familial incidence was seen to increase (43 %) that is 1,6 times as high as the average population rate (27 %). Significant differences in disease manifestation in children have been revealed to depend on mother's thyroid enlargement ($\chi^2 = 4,5$; $p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г.А. О международном симпозиуме «Ликвидация заболеваний, связанных с дефицитом йода» // Проблемы эндокринологии. — 1992. — Т. 38, № 3. — С.61-62.
2. Гинтер Е.К. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний // Медицинская генетика. — 2003. — Т. 2, № 4. — С.146-155.
3. Дедов И.И. Основные направления профилактики йоддефицитных заболеваний: Информ. письмо ЭНЦ РАМН. — М., 2000. — 6 с.
4. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков // Лечащий врач. — 2000. — № 10. — С.14-18.
5. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: Медицина, 1996. — 105 с.
6. Мерфи Э.А., Чейз Г.А. Основы медико-генетического консультирования. — М.: Медицина, 1979. — 207 с.
7. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. — М.: Медицина, 1989. — Т. 1. — 306 с.