

АТРАМЕНТОВА Л. О., УТЄВСЬКА О. М. ✉

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,

Україна, 61022, м. Харків, м. Свободи, 4, e-mail: lubov.atramentova@gmail.com, outevska@gmail.com✉ outevska@gmail.com, (093) 064-34-38

ОЦІНКА ПОПУЛЯЦІЙНОЇ ЧАСТОТИ МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЗАЛЕЖНИХ ВІД ВІКУ

Мета. Опис методу, що використовується для розрахунку популяційної частоти залежного від віку і статі мультифакторіального захворювання. **Методи.** Для аналізу використано статистичний матеріал лікувальних закладів психіатричного профілю Харківської області за 2016 рік. Розрахунок популяційної частоти проведено за методологією, що використовується в демографічних дослідженнях. **Результати.** У медичній генетиці популяційна частота застосовується в основному з прогностичною метою для оцінки генетичного тягаря популяції або розрахунку ймовірності успадкування хвороби. Визначення популяційної частоти мультифакторіального захворювання ускладнюється широким діапазоном віку маніфестації, диференціальною виживаністю, різним порогом спадкової схильності для чоловіків і жінок. Показник поширеності, який часто застосовується замість популяційної частоти, не є характеристикою генофонду і не придатний для цілей генетичного аналізу. Значення популяційної частоти, розраховане запропонованим методом на прикладі афективних розладів (0,184 %), у 1,33 раза перевищує показник поширеності (0,138 %), тобто третина випадків захворювання за використання поширеності залишається не врахованою і спотворює похідні генетичні показники. **Висновки.** Для коректної оцінки популяційної частоти враховують повікову захворюваність різних статей (із подальшим розрахунком кумулятивних частот).

Ключові слова: мультифакторіальні захворювання, поширеність захворювання, захворюваність, популяційна частота.

Фундаментальним поняттям популяційної генетики є *частота*. Воно має таке ж значення, як поняття *ген* у загальній генетиці. Усі характеристики популяцій знаходять відображення в частотах фенотипів, генотипів, алелей та інших маркерів. У медичній генетиці популяційна частота застосовується в основному з прогно-

тичною метою для оцінки генетичного тягаря популяції або розрахунку ймовірності успадкування хвороби.

Популяційна частота вродженої ознаки розраховується як частка або процент випадків серед усіх новонароджених. Коли справа стосується ознак, що людина набуває протягом життя, визначення популяційної частоти ускладнюється. В медичній генетиці з такою проблемою стикаються спеціалісти, що вивчають генетичні основи мультифакторіальних захворювань. Особливістю цих захворювань є генетична гетерогенність і клінічний поліморфізм, одним із проявів якого є широкі межі варіації віку маніфестації, що ускладнює облік випадків під час розрахунку популяційної частоти. До того ж виживаність хворих на мультифакторіальне захворювання зазвичай відрізняється від виживаності здорових людей, що також спотворює оцінку популяційної частоти. Наслідком є неправильний підхід до визначення популяційної частоти захворювань із неоднозначним віком маніфестації і диференціальною виживаністю.

У медико-генетичних дослідженнях популяційну частоту зазвичай плутають із розповсюдженістю, або поширеністю захворювання. Поширеність розраховується як частка хворих серед усього наявного населення на час дослідження. Цей показник важливий для організацій охорони здоров'я, планування лікувально-діагностичних заходів, але він не є характеристикою генофонду і не придатний ані для цілей генетичного аналізу, ані для розрахунку ризиків. Поширеність захворювання залежить від демографічної структури населення, віку маніфестації хвороби, співвідношення статей у різних вікових групах, неоднакової їх схильності до захворювання, диференціального виживання. Захворювання з пізнім віком маніфестації буде частішим у популяціях із відносно старим населенням, ніж із молодим. Якщо захворювання має суттєвий вплив на пристосова-

ність і знижує тривалість життя, то частка хворих серед немолодого населення буде менша. У разі, коли стать є важливим фактором спадкової схильності, різна тривалість життя чоловіків і жінок також спотворює поширеність ознаки. Така невизначеність показника поширеності робить його непридатним для наукових цілей за порівняння різних популяцій і також для використання на практиці під час створення генетичних прогнозів і оцінки ризиків.

Коректним показником для генетичних досліджень населення є популяційна частота. Цей показник не залежить ані від статеві-вікової структури населення, ані від віку маніфестації захворювання та диференційної виживаності хворих. Тому метою нашої статті є демонстрація методу, що використовується для розрахунку популяційної частоти.

Матеріали і методи

Для аналізу використано статистичний матеріал лікувальних закладів психіатричного профілю Харківської області за 2016 рік. Віковий і статевий розподіл афективних розладів вивчений за даними ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (ДУ ІНПН НАМН), м. Харків. Інформація про кількість афективних розладів по області в цілому, їх розподілу серед чоловіків і жінок отримана із статистичних даних обласного Департаменту охорони здоров'я. Популяційна частота розраховувалася як середня арифметична повікових показників захворюваності для чоловіків і жінок. Розрахунок популяційної частоти афективних розладів проведено за методологією, що використовується в демографічних дослідженнях [1–3].

Результати та обговорення

Популяційна частота визначається як частка осіб популяції, у яких з'явилася ознака за період, що дорівнює довжині одного покоління. Цей показник для окремих членів популяції є показником загального ризику, тобто ймовірністю розвитку захворювання протягом життя. Для розрахунку популяційної частоти використовують показник повікової захворюваності, що позначає ймовірність захворювання на певному етапі життя.

Встановлення популяційної частоти мультифакторіального захворювання відбувається у декілька етапів.

1. *Формування вибірки.* Першим етапом

будь-якого популяційного дослідження є визначення фізичних меж популяції і формування вибірки. Для людини популяцією вважають постійне населення певної території, що утворює відносно ізольовану генетичну систему і має власний генофонд. Відповідно до місця народження, постійні жителі, тобто члени популяції, класифікуються як уродженці (народилися в межах відповідного населеного пункту або території) і мігранти (народилися за межами території, що розглядається). Критерієм популяції є індекс ендогамії – показник, що позначає частку ендогамних шлюбів, тобто шлюбів між уродженцями. Населення, в якому ендогамних шлюбів більше половини (50 % + 1 % і більше), вважається популяцією [4]. Масштаб популяції, що планується для дослідження (область, район, місто, сіло), визначається можливістю отримати достовірну медичну та статистико-демографічну інформацію.

2. *Збір медико-статистичної і демографічної інформації.* Найбільш складною задачею є врахування усіх випадків захворювання, які трапилися протягом року в окресленій популяції. Для коректної оцінки популяційної частоти необхідно врахувати існування усіх закладів, де протягом визначеного року вперше були зареєстровані хворі. Враховуються всі випадки захворювання, що вперше діагностовано в усій обраній популяції або її означеній частині (вибірці) протягом одного року. Збирається інформація про стать і вік народження хворого, розраховується вік маніфестації захворювання (рік встановлення діагнозу мінус рік народження). Для того ж самого року (або близького періоду) отримуються демографічні дані щодо статеві-вікової структури популяції.

У нашому прикладі розглядаються афективні розлади, що були діагностовані у 2016 році в Харківській області. Відповідна статеві-вікова структура Харківської області визначена за даними Державної служби статистики України [5] і представлена віковими когортами з періодом 5 років (табл. 1, 2). За тими ж самими віковими когортами, відповідно до віку маніфестації, розподілено дані щодо кількості діагностованих випадків афективних розладів (табл. 1, 2).

3. *Розрахунок популяційної частоти.* Повікову захворюваність розраховують як кількість діагностованих випадків серед осіб певної статі у певній віковій когорті, поділену на чисельність населення, що належить до тієї ж самої вікової когорти і статі (табл. 1, 2).

У нашому прикладі дані щодо пацієнтів з афективною патологією було отримано у стаціонарі ДУ ІНПН НАМН. Деяка кількість випадків були вперше діагностована і зареєстрована в інших профільних закладах області, тому було розраховано частку пацієнтів ДУ ІНПН НАМН серед пацієнтів усіх стаціонарів області (інфор-

мація державного закладу «Центр медичної статистики МОЗ України» (<http://medstat.gov.ua/ukr/about.html>) (табл. 3). Повікові частоти, відповідно, були перераховані до загальної кількості пацієнтів профільних установ Харківської області (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Розрахунок повікових частот афективних розладів у жінок Харківської області (2016 р.)

Вікова когорта	Загальна чисельність в області	Кількість пацієнтів у стаціонарі ДУ ІНПН НАМН	Повікова частота хворих ДУ ІНПН НАМН в населенні області	Повікова частота, перерахована для всіх профільних закладів області	Накопичена частота
15–19	52 550	2	0,0003806	0,0000583	0,0000583
20–24	76 755	11	0,00014330	0,0002197	0,0002780
25–29	96 854	9	0,00009292	0,0001424	0,0004205
30–34	114 587	15	0,00013090	0,0002007	0,0006211
35–39	104 700	11	0,00010506	0,0001610	0,0007822
40–44	102 265	18	0,00017601	0,0002698	0,0010520
45–49	95 225	22	0,00023103	0,0003541	0,0014061
50–54	102 510	16	0,00015608	0,0002393	0,0016453
55–59	115 842	11	0,00009496	0,0001456	0,0017909
60–64	106 771	11	0,00010302	0,0001579	0,0019488
65–69	97 547	8	0,00008201	0,0001257	0,0020745
70–74	50 757	2	0,00003940	0,0000604	0,0021349
75–79	80 536	1	0,00001242	0,0000190	0,0021540
>=80	65 271	-	-	-	0,0021540

Таблиця 2. Розрахунок повікових частот афективних розладів у чоловіків Харківської області (2016 р.)

Вікова когорта	Загальна чисельність в області	Кількість пацієнтів у стаціонарі ДУ ІНПН НАМН	Повікова частота хворих ДУ ІНПН НАМН в населенні області	Повікова частота, перерахована для всіх профільних закладів області	Накопичена частота
15–19	55 048	2	0,00003633	0,0000875	0,0000875
20–24	89 838	5	0,00005566	0,0001340	0,0002215
25–29	104 275	5	0,00004795	0,0001155	0,0003370
30–34	121 158	2	0,00001651	0,0000398	0,0003767
35–39	109 009	3	0,00002752	0,0000663	0,0004430
40–44	98 245	6	0,00006107	0,0001471	0,0005901
45–49	86 491	4	0,00004625	0,0001114	0,0007015
50–54	85 339	9	0,00010546	0,0002540	0,0009554
55–59	87 227	3	0,00003439	0,0000828	0,0010383
60–64	71 576	4	0,00005589	0,0001346	0,0011728
65–69	59 871	4	0,00006681	0,0001609	0,0013337
70–74	26 246	2	0,00007620	0,0001835	0,0015172
75–79	35 977	-	-	-	0,0015172
>=80	24 193	-	-	-	0,0015172

Таблиця 3. Структура пацієнтів з афективною патологією у психіатричних стаціонарах Харківської області у 2016 році

Стать	Число пацієнтів ДУ ІНПН НАМН	Число пацієнтів усіх психіатричних стаціонарів області	Частка пацієнтів ДУ ІНПН НАМН у загальній структурі пацієнтів області
Жінки	137	210	0,652381
Чоловіки	49	118	0,415254

Отримана вікова динаміка захворюваності представлена на рис. 1. Із графіків видно, що ймовірність захворіти на афективний розлад у певних вікових когортах розрізняється в чоловіків і жінок.

Популяційна частота для осіб певної статі розраховується як накопичена повікова захворюваність. Загальна популяційна частота розраховується як напівсума накопичених повікових частот для чоловіків і жінок:

$$p = \frac{\sum_m \frac{a_t}{n_t} + \sum_f \frac{a_t}{n_t}}{2},$$

де t – вік у роках; n_t – кількість населення у віковій групі t ; a_t – кількість хворих із маніфестацією у віці t ; a_t/n_t – повікова захворюваність; $\sum a_t/n_t$ – накопичена захворюваність для жінок (f) і чоловіків (m).

Накопичені частоти, або ймовірність захворіти протягом життя, для жінок і чоловіків Харківської області у 2016 р. склали відповідно 0,215 % і 0,152 %, популяційна частота – 0,184 %.

Порівняємо розраховану популяційну частоту афективних розладів у Харківській області з показниками поширеності статистичних даних обласного Департаменту охорони здоров'я 2016 р (рис. 2). Загальна поширеність (137,6 осіб на 100 тис населення) становить 0,138 %, поширеність серед жінок (164,3 осіб на 100 тис населення) – 0,164 %, поширеність серед чоловіків (106,7 осіб на 100 тис населення) – 0,106 %. Значення популяційної частоти в 1,33 раза перевищує показник поширеності, тобто за використання поширеності третина випадків захворювання залишається не врахованою і спотворює похідні генетичні показники.

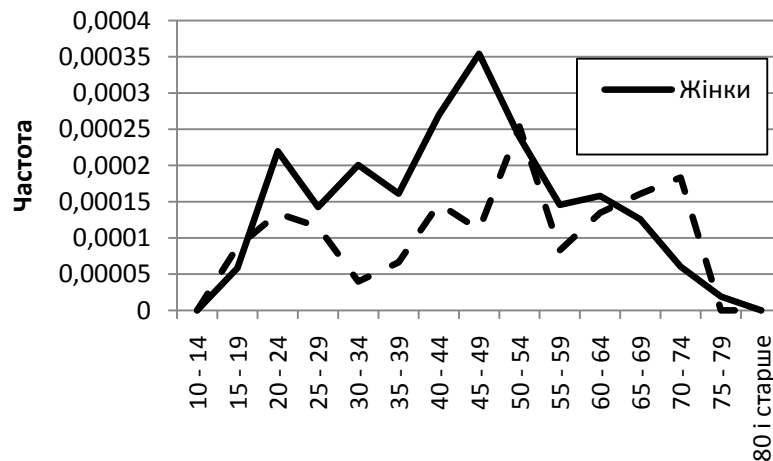


Рис. 1. Повікова захворюваність афективними розладами відображає ймовірність захворіти у певному віці (Харківська область, 2016 р.).

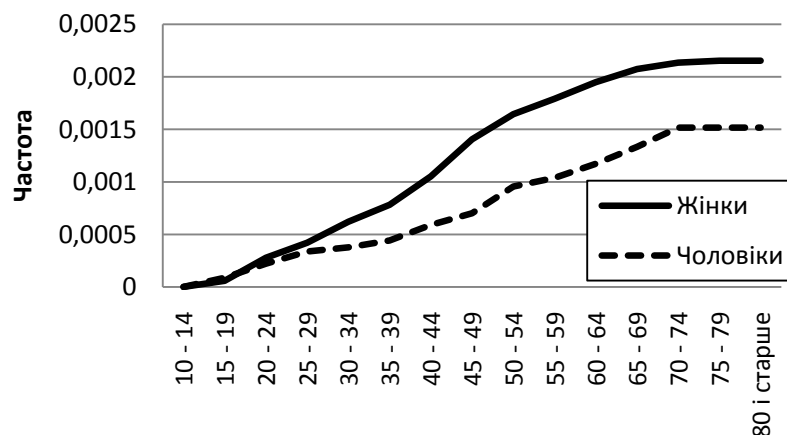


Рис. 2. Популяційна частота (накопичена повікова частота) афективних розладів відображає ймовірність захворіти протягом життя (Харківська область, 2016 р.).

Визначення повікової захворюваності дозволяє уникнути похибок під час оцінки генетичних показників, які часто допускають у генетичному аналізі, зокрема у процесі визначення сімейного накопичення, оскільки родичі хворого мають різний вік і можуть належати до різних поколінь. Тому для встановлення факту сімейного накопичення слід орієнтуватися не на розповсюдженість захворювання, а на накопичену захворюваність для віку, близького до віку родичів.

Висновки

Вихідним показником під час планування генетичних досліджень є популяційна частота. Вона визначається як частка населення, у якої

протягом покоління сформувалася ознака. На індивідуальному рівні популяційна частота є показником ризику, або ймовірністю набуття захворювання до кінця життя. Поширені хронічні захворювання мають широкий спектр вікової маніфестації, впливають на тривалість життя, що ускладнює оцінку популяційної частоти. Для коректної оцінки популяційної частоти враховують повікову захворюваність різних статей (із подальшим розрахунком кумулятивних частот).

Автори висловлюють глибоку подяку проф. І. В. Лінському і проф. Н. О. Маруті, ДУ ІНПН НАМН за надану статистичну інформацію і обговорення результатів.

References

1. Demographic encyclopedic dictionary / Edited by. D. I. Valentey. Moskow: Soviet Encyclopedia, 1985. 608 p. [in Russian]
2. Population: Encyclopedic Dictionary / Edited by G. G. Melikyan; A. Ya. Kvasha, A. A. Tkachenko, N. N. Shapovalova, D. K. Shelestov. Moskow: Great Russian Encyclopedia, 1994. 640 p. [in Russian]
3. Sergeev A.S. Genetic analysis of the structure of liability to diabetes mellitus. I. Genetical and epidemiological approaches to analysis of age-dependent multifactorial diseases. *Russian journal of Genetics*. 1983. Vol. 19 (9). P. 1551–1559. [in Russian]
4. Cavalli-Sforza L. L., Bodmer W. F. The Genetics of Human Populations. San Francisco: W. H. Freeman, 1971. 965 p.
5. Statistical handbook "Distribution of the resident population of Ukraine by sex and age". State Statistics Service of Ukraine. Retrieved from: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/Arhiv_u/13/Arch_rpn_zb.htm. [in Ukrainian]

ATRAMENTOVA L.O., UTEVSKA O.M.

V.N. Karazin National University,

Ukraine, 61022, Kharkiv, Svobody sq., 4, e-mail: lubov.atramentova@gmail.com, outevska@gmail.com

EVALUATION OF POPULATION FREQUENCY FOR AGE-DEPENDENT MULTIFACTORIAL DISORDERS

Aim. Description of the method to calculate the population incidence of age- and sex-dependent multifactorial diseases.

Methods. For the analysis, we used statistical material of psychiatric hospitals in the Kharkiv region for 2016. Calculation of the population frequency was carrying out according to the methodology used in demographic studies.

Results. In medical genetics, population frequency is mainly used for prognostic purposes to assess the genetic load of a population or to calculate the probability to inherit a disease. Evaluation of the population frequency of multifactorial disease is complicated by varying age of onset, differential survival, different thresholds of hereditary predisposition for men and women. Prevalence, which is often used instead population frequency, is not a gene pool characteristic and is not useful for genetic analysis and risk assessment. The population frequency, calculated for affective disorders by the proposed method (0.184%), is 1.33 times higher than the prevalence rate (0.138%), that is, a third of cases when using the prevalence turns out to be lost that distorts the derived genetic indicators. **Conclusions.** For the correct evaluation of the population frequency, the age-specific incidence for two sexes separately must be estimated, followed by the calculation of the cumulative frequencies.

Keywords: multifactorial diseases, prevalence, morbidity, population frequency.