

Algirdas Utkus

RETOSIOS LIGOS, JŲ FENOMIKA IR GENETINIS KONSULTAVIMAS

HABILITACIJOS PROCEDŪRAI TEIKIAMŲ MOKSLO DARBŲ APŽVALGA

BIOMEDICINOS MOKSLAI, MEDICINA (07B)

VILNIUS 2009

VILNIUS UNIVERSITY

Faculty of Medicine
Department for Human and Medical Genetics

ALGIRDAS UTKUS

RARE DISEASES: PHENOMICS AND GENETIC COUNSELLING

Review of research works submitted for habilitation procedure

BIOMEDICAL SCIENCES, MEDICINE (07B)

VILNIUS, 2009

Turinys

1.	Įvadas	5
2.	Darbo tikslas.....	9
3.	Darbo uždaviniai	9
4.	Darbo aktualumas ir naujumas	9
5.	Tyrimo medžiaga ir metodai	10
6.	Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	21
6.1.	Retosios ligos (įgimtas anomalijas) Medicinos fakulteto anatominių preparatų kolekcijoje	21
6.2.	Lietuvos vaikų įgimtų raidos anomalijų statistinio tyrimo modelio rezultatų ir jo tinkamumo registruoti retąsias ligas įvertinimas.....	23
6.3.	Sergančiųjų retosiomis ligomis (polisindaktilijos pavyzdys) biologinės asimetrijos ypatumų įvertinimas.....	32
6.4.	Retųjų ligų (paveldimų ligų, įgimtų anomalijų), diagnozuotų genetinėje konsultacijoje, kiekybinių ir kokybinių požymių įvertinimas	33
7.	Išvados.....	41
8.	Numatomų mokslinių tyrimų kryptys ir perspektyvos.....	41
9.	Cituojami literatūros šaltiniai	42
10.	Santrauka.....	44
11.	Summary	45
12.	Habilitacijos procedūroje apibendrinamų mokslo darbų sąrašas	46

Sutrumpinimai

ADB – autopsijos duomenų bazė

CNS – centrinė nervų sistema

DT – didžiausio tikėtinumo metodas

DTĮ – didžiausio tikėtinumo metodo įvertis

EK – Europos Komisija

ES – Europos Sąjunga

FA – fliuktacinė asimetrija

HL – Hosmerio ir Lemešovo suderinamumo kriterijus

LIRECA – Lietuvos paveldimųjų ligų ir įgimtų raidos defektų registras (*Lithuanian Registry of Congenital Anomalies*)

LMD – Londono medicininė duomenų bazė (*London Medical Database*)

POSSUM – dažniausių sindromų ir nediagnozuotų raidos anomalijų duomenų bazė (*Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations*)

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

RL – retosios ligos

TLK – Tarptautinė ligų klasifikacija

1. Įvadas

Retosios ligos (RL) – tai ypač mažai paplitusios ligos (gyvybei pavojų keliančios arba lėtai sekinančios ligos), kuriomis Europos Sąjungoje (ES) serga ne daugiau kaip 5 iš 10 000 asmenų [1].

Pirmą kartą terminą „retosios ligos“ 1978 metais pavartojo Neilas A. Holtzmanas (1 pav.).

Reprinted from PEDIATRICS 62:1056-1060, 1978
All rights reserved.

Rare Diseases, Common Problems: Recognition and Management

Neil A. Holtzman, M.D.

From the Department of Pediatrics, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore

Although a growing number of inherited metabolic diseases can be treated effectively, diagnosis often comes too late to benefit the patient. There are at least two ways, however, in which diagnosis can be made before irreversible damage occurs. First, physicians whose services are sought when a patient becomes ill could be attuned to the possibility of metabolic conditions. This is difficult when the initial symptoms, for example, vomiting or poor feeding, resemble those of common, self-limited illnesses, or when they suggest, as with respiratory distress, other categories of serious illness. Second, all infants could be screened for indicators of some of these conditions. Then the primary physician has a responsibility to determine the significance of both positive and negative results and to decide whether follow-up is needed.

This study had three objectives: (1) to determine whether physicians are aware of the common problems with which inherited metabolic conditions often present; (2) to determine whether their management of common problems facilitates the early diagnosis of such conditions; and (3) to assess their evaluation of screening test results.

METHODS

Physicians who were participating in three continuing education programs were asked to answer, anonymously, several questions dealing with recognition and management of genetic-metabolic diseases before they were given any instruction on the subject. The same questionnaire was distributed to the pediatric house staff at The Johns Hopkins Hospital. The tabulated results were discussed with the respondents collectively during hour-long conferences.

RESULTS AND COMMENTS

Classification of Respondents

One hundred fifty-six physicians returned the questionnaire: 67 pediatricians (in practice, 56; full-time faculty, 6; unknown, 5), 30 general or family practitioners, and 59 pediatric house officers. Seventy-eight percent of The Johns Hopkins Hospital house staff responded but less than half of the participants in the continuing education programs replied.

Recognition of the Usual Presenting Finding

In the first question, physicians were given a list of 12 symptoms and signs and asked to choose "the usual presenting finding" (emphasis in original) for each of four conditions. The instructions indicated that the same finding could be used for more than one condition and that more than one answer could be chosen for any condition. Only one of the 12 appropriate answers¹³ was chosen by a majority of respondents; the characteristic findings that are associated with three of the four disorders (cataracts in galactosemia, maple syrup odor in maple syrup urine disease, kinky hair in Menkes' syndrome) were selected most often (Table I). The ratio of appropriate to inappropriate answers did not differ significantly between pediatricians, family practitioners, or house staff. Among house officers, the ratio of appropriate to inappropriate answers for each of

Received January 30; revision accepted for publication April 24, 1978.
ADDRESS FOR REPRINTS: (N.A.H.) Department of Pediatrics, The Johns Hopkins Hospital Baltimore, MD 21205.

1 pav. Straipsnio apie retąsias ligas pirmasis puslapis (*Rare diseases, common problems: recognition and management. Paediatrics, 1978; 62 (6): 1056-1060*).

Straipsnyje terminas „retosios ligos“ buvo vartojamas aprašant paveldimas medžiagų apykaitos ligas [2].

Viena kuria nors retąja liga ES serga apie 246 000 žmonių. Iš viso retosiomis ligomis, kurių žinoma apie 5 – 8 tūkst., kuriuo nors gyvenimo etapu susergera apie 6% ES gyventojų ir tai yra 29 – 36 mln. ligonių.

Lietuvoje sergančių retosiomis ligomis galėtų būti apie 200 000 žmonių.

Dauguma retųjų ligų yra genetinės ligos (jos sudaro 80%), o likusios – kitų kategorijų retos vėžio formos, autoimuninės ligos, įgimtos raidos anomalijos, toksinės ir infekcinės ligos. RL moksliniai tyrimai buvo labai naudingi, nes padėjo geriau suvokti tokių įprastų ligų kaip nutukimas arba diabetas mechanizmą, mat šios ligos dažnai

atspindi bendrą biologinių sistemų funkcinio sutrikimo modelį. Tačiau RL mokslinių tyrimų atliekama nepakankamai, bet to, jie atliekami skirtingose ES laboratorijose [1]. Dėl tam tikros RL sergančiųjų sveikatos priežiūros politikos bei išmanymo stokos pavėluotai nustatoma diagnozė ir sunku pasinaudoti priežiūros galimybėmis. Dėl to atsiranda papildomų fizinių, psichologinių ir protinių sutrikimų, gydymas būna netinkamas ar net žalingas ir prarandamas pasitikėjimas sveikatos priežiūros sistema. Kai RL laiku diagnozuojamos ir tinkamai gydomos, ligoniai gali gyventi normalų gyvenimą. Klaidinga ar nenustatyta diagnozė – pagrindinės RL sergančiųjų ligonių gyvenimo kokybės gerinimo kliūtys. Nacionalinės RL sergančiųjų diagnostikos, gydymo ir reabilitacijos sveikatos priežiūros įstaigos gerokai skiriasi savo prieinamumu ir kokybe. ES piliečiai, gyvenantys skirtingose valstybėse narėse ir (arba) skirtinguose regionuose, turi nevienodas galimybes naudotis specialistų paslaugomis ir esamais gydymo metodais. Tik keliose valstybėse narėse sėkmingai išspręsti kai kurie su RL susiję klausimai, o kitose galimi sprendimai dar nesvarstyti.

RL klasifikacija ir kodavimas tvarkomi remiantis Tarptautine ligų klasifikacija (TLK-10). Tai tarptautinis dokumentas, kuriame nurodyta, kaip ir kuo vadovaujantis klasifikuoti ligas. Tačiau tik 300 RL yra suklasifikuotos ir koduotos pagal TLK-10.

Kliūtys, šiuo metu ES trukdančios tiksliai ir laiku nustatyti ligą ir gauti reikalingą gydymą, yra šios:

1. Pripažinimo ir informacijos stoka (RL dažnai nėra įtrauktos į sveikatos informacines sistemas, nes nesukurtos tinkamos jų kodavimo ir klasifikavimo sistemos);
2. Nacionalinių RL priežiūros strategijų nebuvimas (trūksta RL specialistų ir gydymo išteklių, kurie dažnai išskaidyti; būtina parengti aiškų planą, kaip šiuos išteklius sutelkti ir veiksmingai naudoti);
3. Veiksmingos infrastruktūros stoka (sveikatos priežiūros, mokslinių tyrimų, reglamentavimo).

2008 m. lapkritį mėn. Europos Komisija (EK) parengė Komunikatą RL tema, kuriame apibrėžė konkrečias minėtų trijų problemų sprendimo priemones:

1. Labiau RL pripažinti ir geriau apie jas informuoti. EK, glaudžiai bendradarbiaudama su Pasaulio sveikatos organizacija (PSO), peržiūrės TLK ir užtikrins, kad RL būtų geriau koduojamos ir klasifikuojamos;
2. Remti nacionalines strategijas. EK parengė pasiūlymą ES šalių vyriausybėms parengti nacionalines RL gydymo strategijas ir įsipareigojo padėti jas įgyvendinti;
3. Bendradarbiauti, koordinuoti ir reglamentuoti Europos lygmeniu. Siekdama, kad ištekliai būtų veiksmingai panaudoti, Komisija ES lygmeniu geriau koordinuos ir nacionalines strategijas bei programas, ir ES programas [1].

Pagrindinės priemonės žinioms apie RL papildyti ir klinikiniais moksliniais tyrimams plėtoti yra registrai ir duomenų bazės. Tai vienintelis būdas kaupti duomenis, kad būtų galima gauti pakankamo dydžio imtis epidemiologiniams ir (arba) klinikiniais tyrimams. Iki XX amžiaus šeštojo dešimtmečio pasaulyje nebuvo sistemingai renkami ir analizuojami duomenys apie įgimtas raidos anomalijas. Pavieniai stebėjimai buvo atliekami ir anksčiau, pavyzdžiui JAV Naujojo Džersio valstijoje 1926 metais priimtas įstatymas registruoti vaikus, kuriems diagnozuotos įgimtos anomalijos [3]. 1959 – 1961 metais įvykusi „talidomido katastrofa“ įvairias šalis paskatino kurti įgimtų raidos anomalijų registravimo sistemas. 1963 – 1976 metų laikotarpiu įgimtų raidos anomalijų nacionaliniai registrai įsteigti septyniose šalyse ir regioniniai ar ligoninių registrai kitose

dvylikoje šalių [4]. 1974 metais įkurta tarptautinė organizacija – *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring*, kuri sieja daugiau kaip 20 įgimtų raidos anomalijų registravimo sistemų iš įvairių pasaulio šalių. 1979 metais įkurta EUROCAT (*European Registration of Congenital Anomalies and Twins*) sistema, kurioje dalyvauja Europos šalys.

1992 metais Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. 74 įsteigtas Lietuvos įgimtų raidos defektų ir paveldimųjų ligų registras (akroniminis pavadinimas LIRECA), galiojęs iki 2004 metų [5]. Dabartiniai ligoninių registrai taip pat gali būti informacijos apie įgimtas anomalijas, tarp kurių yra ir RL, šaltinis [6].

Svarbu atlikti nacionalinius RL mokslinius tyrimus, kurie padėtų identifikuoti ir verifikuoti nozologinius vienetus. Kai kurių RL tyrimai, pavyzdžiui biologinės asimetrijos analizė, gali padėti kurti bendrą biologinių sistemų funkcinio sutrikimo modelį. Biologinės asimetrijos tyrimų pradžia laikytini L. Van Valeno darbai apie fliuktacinę asimetriją (FA) (2 pav.) [7].

EVOLUTION

INTERNATIONAL JOURNAL OF ORGANIC EVOLUTION

PUBLISHED BY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF EVOLUTION

Vol. XVI

JUNE, 1962

No. 2

A STUDY OF FLUCTUATING ASYMMETRY¹

LEIGH VAN VALEN

Zoology Dept., Columbia University, New York

Received July 5, 1961

Fluctuating asymmetry, discussed below, is commonly used to estimate the effects of minor developmental accidents. These accidents differ between individuals, and there are also individual differences in resistance to these accidents. The ability to resist such developmental accidents will here be referred to as buffering against them. Because of the interrelations of morphogenetic systems, it is possible that an organism well buffered in one character is also well buffered in others, i.e., for this reason the microenvironmental perturbations on different systems in an individual may result in a tendency for the fluctuating asymmetry of different characters in that individual to be higher or lower than usual. Such a correlation in buffering capacities could also be produced by differences in genotypes and environments acting separately on different morphogenetic systems, but this is another matter. This investigation concerns the fluctuating asymmetry of different characters. No new evidence is given as to buffering against environmental stresses of a larger scale, such as temperature or the presence of parasites.

A mean positive correlation between the fluctuating asymmetries of a number of un-

related characters in the same individuals would indicate (but not prove) the presence of both a general buffering capacity and phenotypic variation in this buffering capacity, while a mean correlation close to zero would indicate the virtual or complete absence of one or both of these factors. For reasons presented in the conclusion, phenotypic variation in buffering capacity is probably present in the populations studied, which were chosen at random with respect to this character. Because correlations are usually present between the sizes of apparently unrelated characters (e.g., Wright, 1932), a correlation between the buffering capacities of different characters could be expected by analogy.

KINDS OF ASYMMETRY

The deviations of an organism or part of an organism from perfect symmetry can conveniently be grouped into three categories. Although having different intra-individual causes, they can be most easily separated by examining a population sample.

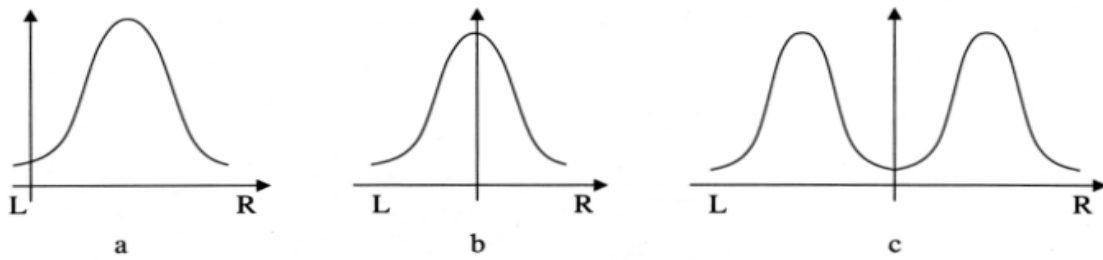
1. *Directional asymmetry* occurs whenever there is normally a greater development of a character on one side of the plane or planes of symmetry than on the other. Its presence can be detected by the mean values of a character differing sys-

¹ Submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy, in the Faculty of Pure Science, Columbia University.

2 pav. Straipsnio apie fliuktacinę asimetriją pirmasis puslapis (*A study of fluctuating asymmetry. Evolution, 1962; 16 (2): 125-142*).

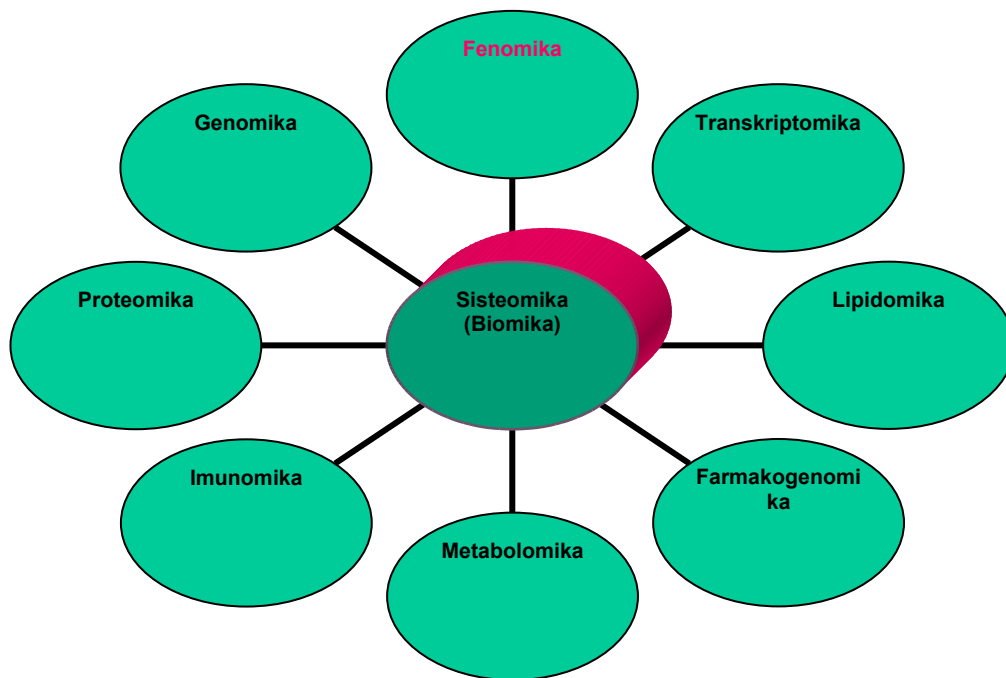
FA (3 pav.), vienas iš biologinės asimetrijos tipų, gali išryškėti tuomet, kai dėl įvairių veiksnių, kurie daro įtaką organizmui raidos metu, atsiranda nevienoda raidos plano ekspresija abiejose bilateraliai simetriško organizmo dalyse, tokiose kaip akys, dantys, rankos ir kitos struktūros, kuri ir yra svarbus fenotipinis raidos nestabilumo indikatorius. Apskritai, biologinė asimetrija nustatoma sergant įvairiomis paveldimomis ir įgimtomis ligomis: Downo sindromu, vaisiaus alkoholiniu sindromu, Martino ir Bello

sindromu, I tipo neurofibromatoze, Wiedemanno ir Beckwith'o sindromu, Protėjos sindromu ir kt. [8, 9, 10].



3 pav. Biologinė asimetrija: a) tiesioginė asimetrija, b) fliuktacinė asimetrija, c) antisimetrija (pagal Van Valen L. A study of fluctuating asymmetry. *Evolution*, 1962; 16: 125 – 42)

Šių dienų moksle tarpdisciplininė biomika (sisteomika) ir atskiros “omikos” (4 pav.), siekia išsiaiškinti organizmo funkcionavimo biologines ir chemines taisykles (R. Kaliszan, 2004).



4 pav. Biomikos schema (pagal Kaliszan, 2004)

Viena iš biomikos sričių yra fenomika. Šis terminas vartojamas augalų genetikoje kai kalbama apie mutantų fenotipų analizę. Svarbus genetinio konsultavimo tyrimo metodas yra paciento fenotipo analizė. Siaurąja prasme fenotipas suprantamas kaip paciento išorės požymių apibūdinimas. Todėl, manyčiau, fenomikos terminas yra tinkamas apibūdinti ir RL sergančių pacientų išorės požymius.

Genetinis konsultavimas – tai informacijos apie ligos ar požymio paveldimą pobūdį perdavimas konsultuojamajam asmeniui, tuo besidominčiai šeimai. Siekiant suteikti konsultuojamajam asmeniui informaciją apie paveldimą ligą, pirmiausiai reikia nustatyti ligą. Genetinis konsultavimas – tai yra specializuota medicinos pagalbos rūšis,

kurią teikia gydytojas genetikas, rūšis, kai diagnozuojamos paveldimos ligos, įgimtos anomalijos, sudarančios didžiąją RL dalį.

Gana objektyvus istorinis informacijos apie RL kokiame nors regione šaltinis gali būti muziejai, jų kolekcijos, antikvarinės knygos medicinos tematika [11]. Muziejuose galima rasti žinių apie kai kurias itin retas (žinoma tik vienas ar keletas atvejų) RL (įgimtas anomalijas). Mažiau objektyvus istorinis informacijos šaltinis apie RL yra tautosaka – mitologinės sakmės ir pasakojimai apie anomalijas ir galimas jų atsiradimo priežastis.

2. Darbo tikslas

Atlikti Medicininės genetikos centre konsultuotų pacientų, kuriems diagnozuotos retosios ligos, fenotipo analizę.

3. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti retąsias ligas (įgimtas anomalijas) atlikus Medicinos fakulteto anatominių preparatų kolekcijos analizę.
2. Įvertinti Lietuvos vaikų įgimtų raišos anomalijų statistinio tyrimo modelio rezultatus ir jo registruojant retąsias ligas tinkamumą.
3. Įvertinti sergančiųjų retosiomis ligomis biologinės asimetrijos ypatumus (polisindaktilijos pavyzdys).
4. Įvertinti retųjų ligų (paveldimų ligų, įgimtų anomalijų), diagnozuotų genetinio konsultavimo metu, kiekybinius ir kokybinius požymius.
5. Numatyti retųjų ligų fenomikos perspektyvas Lietuvoje.

4. Darbo aktualumas ir naujumas

Retosios ligos yra naujas fenomenas daugeliui Europos Sąjungos šalių. Ilgą laiką sveikatos apsaugos organizatoriai ignoravo retąsias ligas ir informacijos stoka apie šias ligas reiškė, kad didelė dalis pacientų, t.y apie 6% gyventojų nesulaukdavo reikiamos pagalbos. Naujoje Europos Sąjungos sveikatos programoje 2007 – 2013 metų laikotarpiui retosios ligos patenka į prioritetinių veiklų sąrašą. Todėl įvairių tematikų retųjų ligų nacionaliniai tyrimai tampa aktualūs ne tik konkrečiai šaliai, bet ir apskritai visai Europos Sąjungai.

Darbo naujumas pasireiškia tuo, kad retosios ligos analizuotos pradedant istoriniais aspektais ir baigiant statistinių modelių taikymo galimybėmis registruojant retąsias ligas, biologinės asimetrijos ir fenotipo vertinimu bei numatant retųjų ligų fenomikos perspektyvas Lietuvoje.

5. Tyrimo medžiaga ir metodai

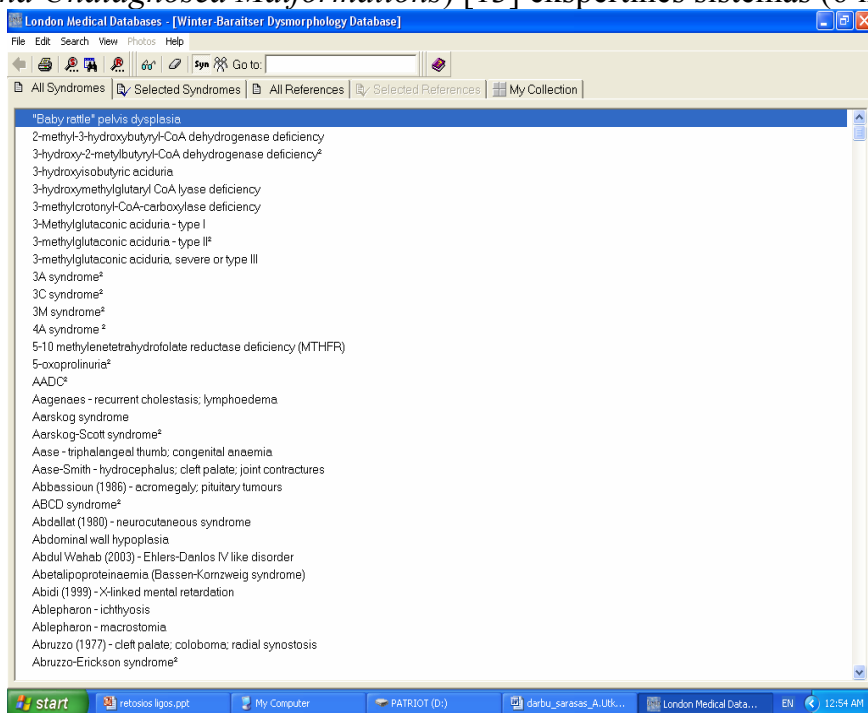
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto anatominių preparatų kolekcija

Išanalizuota 300 preparatų, sukauptų Vilniaus universiteto Medicinos fakultete 1922 – 1970 metais (5 pav.).

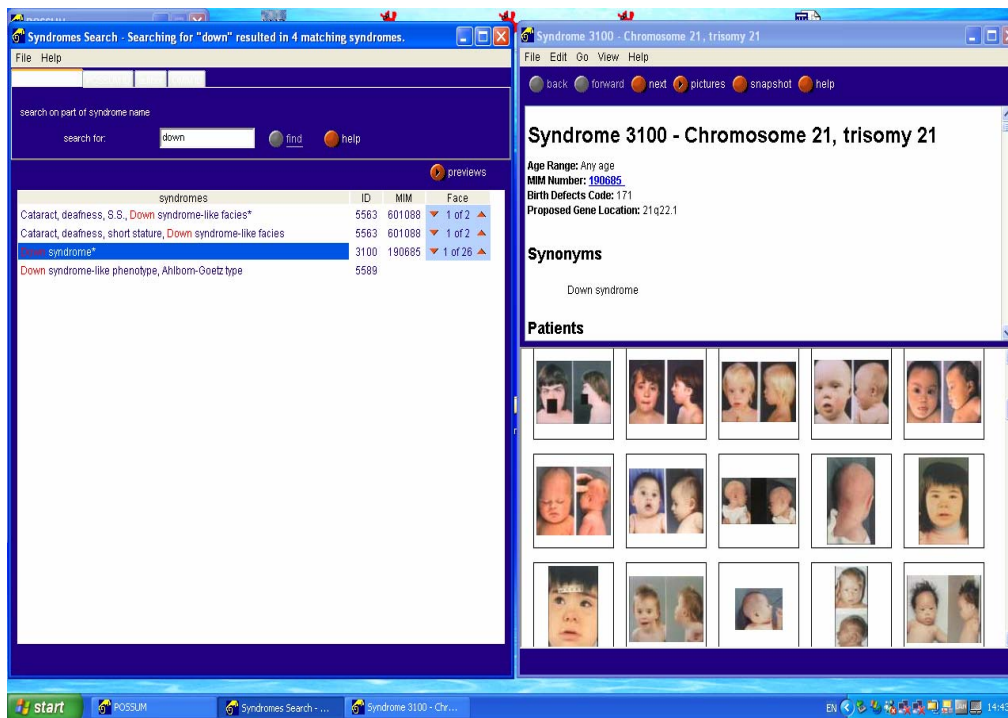


5 pav. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto anatominių preparatų kolekcijos fragmentas

Atliktas preparatų fotodokumentavimas ir sindromologinė analizė taikant licencijuotas LMD (*London Medical Database*) [12] ir POSSUM (*Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations*) [13] ekspertines sistemas (6 ir 7 pav.).



6 pav. Ekspertinės LMD sistemos puslapio vaizdas



7 pav. Ekspertinės POSSUM sistemos puslapio vaizdas

Į sindromologinę analizę neįtraukti preparatai, kuriems nenustatyti fenotipo pokyčiai. Preparatai, kuriems buvo nustatyti fenotipo pokyčiai, analizuoti remiantis minėtomis ekspertinėmis sistemomis.

Lietuvos vaikų įgimtų raidos anomalijų LIRECA ir autopsijų duomenų bazės

Analizuoti 3346 LIRECA įrašai apie gimusius vaikus su anomalijomis 1993 – 1997 metais ir 4040 autopsijos duomenų bazės (ADB) 1982 – 1991 metų įrašų apie vaikus iki 14 metų amžiaus su anomalijomis. Taip pat remtasi rajonų statistiniais duomenimis apie 1993 – 1997 metais Lietuvoje gimusius vaikus (iš viso 208 044).

Pirmiausia būtina surasti būdus, kaip nustatyti registrų duomenų iškraipymo mastą ir realų anomalijų dažnumą. Tam tikslui naudotos dvi duomenų bazės: ADB ir LIRECA.

Kadangi skrodimas yra standartinė reglamentuota procedūra, tai galima tikėtis, kad autopsijos duomenys, nors ir nevisiškai atspindi realią padėtį, yra susiję ne su laiku ar vieta, o tik su įgimto defekto pasekmių rimtumu (mirtimi) ir diagnozės (vizualaus) nustatymo lengvumu. Todėl tų duomenų pagrindu galima nustatyti tokio tipo įgimtų anomalijų paplitimą respublikoje ir jų dažnumo kitimo iki 1992 metų tendencijas bei numatyti prognozę tolesniems metams. Prognozės ir LIRECA duomenų 1992-1997 m. sugretinimas leidžia įvertinti jų registravimo bazėje ypatumus ir parinkti juos apibūdinantį modelį. Palyginę duomenis su prognoze, išvelgta sudaryto modelio pagrindu, galime atsakyti į klausimą, ar nuogastavimai dėl suprastėjusios registravimo LIRECA bazėje kokybės yra pagrįsti ir su kokiais veiksniais tai gali būti susiję. Taikyti tyrimai paremti apibendrintais tiesiniais modeliais: Puasono bei logistine (binomine) regresija.

Apibendrinti tiesiniai modeliai (*generalized linear model*) praplečia tradicinę tiesinių modelių klasę ir dėl to padeda atlikti nuodugnesnę duomenų analizę, patikrinti

sudėtingas statistines kokybinių požymių tarpusavio sąryšio hipotezes [14]. Jais remiantis galima apibūdinti tiriamojo kintamojo y vidurkio kitimo priklausymą nuo įtaką darančių veiksnių, kai taikoma ir netiesinė sąryšio funkcija, o kintamojo y stebėjimų skirstinį modeliuoti skirstiniais iš eksponentinių skirstinių šeimos.

Apibendrintą tiesinį modelį nusako:

- Stebėjimai y_i ($i=1,2,\dots,n$) yra nepriklausomi atsitiktiniai dydžiai, kurių tikimybiniai skirstiniai priklauso apibendrintai vienparametrei eksponentinių skirstinių šeimai, t.y. jų pasiskirstymo tankis yra tokio pavidalo:

$$f(y) = \exp\left\{\frac{y\theta - b(\theta)}{a(\varphi)} + c(y, \varphi)\right\}. \quad (1)$$

Čia θ yra skaliarinis eksponentinių skirstinių šeimos parametras, φ yra papildomai įvestas (maišantis) mastelio (*scale*) parametras, suteikiantis papildomas galimybes priderinti modelio dispersiją prie realių duomenų, o $a(\varphi), b(\theta), c(y, \varphi)$ yra funkcijos, nusakančios konkretų skirstinį iš eksponentinių skirstinių šeimos.

- Tiesinė komponentė yra tokia pati kaip ir tradiciniuose tiesiniuose modeliuose:

$$\eta_i = x_i' \beta; \quad (2)$$

čia x_i yra prediktoriai, kurie gali būti tiek kiekybiniai, tiek kokybiniai.

- Sąryšio (link) funkcija g susieja atsitiktinių dydžių y_i vidurkius μ_i su tiesinėm komponentėm η_i :

$$g(\mu_i) = x_i' \beta \quad (3)$$

Pasirinkdami konkretų sąryšio funkcijos g ir tikimybinio tankio $f(y)$ variantą, gauname apibendrinto tiesinio modelio atskirus atvejus.

- Tradicinis tiesinis modelis: $g(\mu) = \mu$
- Logistinė regresija: skirstinys yra binominis $B(p, k)$, $g(\mu) = \text{logit}(\mu/k) = \log(\mu/(k - \mu))$.
- Puasono regresija: skirstinys yra Puasono $g(\mu) = \log(\mu)$

Logistinė (binominė) regresija ir Puasono regresija priklauso logaritminių tiesinių (*log-linear*) modelių grupei [3,4,8,9].

LIRECA ir ADB turi savo sudarymo ir duomenų registravimo ypatumus. Veikiausiai todėl net ir artimais, tik pora metų besiskiriančiais laikotarpiais (ADB baigiasi 1991 m., nuo 1993 m. prasideda LIRECA) bazėse užregistruotų anomalijų proporcijos labai skiriasi. ADB užregistruoti tik vaikai nesulaukę 14 metų amžiaus. Vadinasi, vaikai, kurių anomalijos nėra rimtas gyvybinių sistemų pažeidimas ir mirties priežastis, į šią bazę pakliūna tik atsitiktinai. O LIRECA bazėje pagal jos sudarymo taisykles registruojami visi anomalijų atvejai – visi naujagimiai, kuriems nustatyta kokia nors anomalija. Kiekvienu tokiu atveju užpildoma išsami anketa ir apie naujagimio motiną, tėvą, brolius ir seseris, apie jo vystymosi ir gimimo aplinką. Šiuo požiūriu ADB yra daug skurdesnė už LIRECA. Remiantis bendrais abiejų duomenų bazių kintamaisiais, jos buvo sujungtos į vieną duomenų bazę, kuria ir vadovautasi atliekant tyrimą.

ADB duomenys apie anomalijų dažnumą kito nedaug. To nepasakysi apie LIRECA bazę. Joje, ypač nuo 1997 m., aiškiai matyti anomalijų dažnumo sumažėjimas. Darant

prielaidą, kad anomalijų dažnumas staigiai kisti negali, iškelta hipotezė, kad dalis naujagimių su anomalijomis LIRECA bazėje neužregistruota. Tiesa, anomalijų dažnumų sumažėjimą nuo 1997 metų buvo galima sieti ir su gimstamumo mažėjimu Lietuvoje, todėl parenkant logaritminį tiesinį modelį buvo atsižvelgta: remiantis naujagimių skaičiaus duomenimis nustatytas ne anomalijų dažnumo vidurkis, o proporcija (santykinis vidurkis).

Kaip jau buvo minėta, bazės skyrėsi dar ir diagnozavimo tikslumu. Aišku, kad autopsijos metu anomaliją diagnozuoti daug paprasčiau, ypač, jeigu ji yra (vienintelė) mirties priežastis. Vadinasi, ADB bazėje, palyginanti su LIRECA, turėtų būti santykinai daugiau sunkiai diagnozuojamų anomalijų atvejų. O, LIRECA bazėje turėtų būti santykinai daugiau turėtų būti gyvybei nepavojingų anomalijų atvejų. Todėl, norint palyginti abi duomenų bazes ir nustatyti LIRECA adekvatumo realiai padėčiai intervalą, buvo išskirtos tos anomalijų rūšys, kurios, nesant užregistruoto pablogėjimo, vienoje ir kitoje bazėje turėtų turėti tas pačias dažnumų kitimo tendencijas. Tokios galėtų būti tos anomalijos, kurios yra lengvai ir patikimai diagnozuojamos. Remiantis ekspertų nuomone bei vaikų mirtingumo dėl anomalijų analize, kaip lengvai ir patikimai diagnozuojamos buvo išskirtos tokių tipų anomalijos: nervinio vamzdelio defektai, *spina bifida*, anencefalija, virškinimo sistemos anomalijos ir Downo sindromas.

Tiriant bendrus anomalijų paplitimo dėsningumus ir dažnumo kitimo tendencijas Lietuvoje pagal LIRECA duomenų bazę taikyta binominės logistinės regresijos (arba logtiesinis binominis) modelis. Siekiant patikrinti logistinės regresijos modelio adekvatumą buvo remtasi Hosmerio ir Lemešovo suderinamumo kriterijumi (*Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test*) [15]. Šio kriterijaus p-reikšmė HL p bei įvykio ir jo tikimybės prognozės ranginės koreliacijos koeficientas c , kai jie yra apskaičiuoti, nurodyti kiekvienam parinktam modeliui, kartais tiesiog skliausteliuose po tiriamos anomalijos pavadinimo.

Regresiniai modeliai nuo kitų daugiamatės statistikos metodų skiriasi tuo, kad ne tik leidžia nustatyti dominantiniam kintamajam darančius veiksnus, bet ir jais remiantis prognozuoti to kintamojo reikšmes. Regresinėje analizėje paprastai tiek prognozuojamas kintamasis, tiek ir prognozuojantys kintamieji (toliau juos vadinsime *prediktoriais* arba *kovariantais (covariants)*) būna kiekybiniai. Dichotominiams arba ranginiams dydžiams prognozuoti taikomi specialūs regresiniai modeliai, dažniausiai logistinė regresija arba probit-regresija (*probit-regression*). Pirmasis ypač populiarus, nes glaudžiai susijęs su optimalaus klasifikavimo taisykle Gauso skirstinių mišinių modeliuose.

Kadangi tirtas įvairių veiksnių ryšys su įgimtų anomalijų atsiradimu, kintamieji yra dichotominiai: turi naujagimis kokią nors anomaliją ar jos neturi. Todėl jų statistinei analizei taikytas logistinės regresijos modelis [14, 16, 17, 18].

Tegu Y žymi atsitiktinį dydį įgyjantį, dvi reikšmes: 0 ir 1. Pavyzdžiui, $Y=0$ reikšmė rodo, kad tiriamos anomalijos nėra, o $Y=1$ reikšmė atskleidžia, kad ji, deja, yra. Kai $Y=1$ (kartais atvirkščiai, kai $Y=0$), sakoma, kad įvyko „įvykis“, o priešingu atveju – „neįvykis“. Vienintelė tikimybinė charakteristika, apibūdinanti tą įvykį, yra jo tikimybė $p=P(Y=1)$. Tegu $x \in R^m$ yra prediktorių vektorius. Natūralu manyti, kad prediktoriai veikia įvykio tikimybę, t.y., $p = p(x)=P(Y=1|x)$. Logistinės regresijos modelyje šią priklausomybę apibūdina logistine funkcija, priklausanti nuo nežinomo parametro $\beta \in R^m$,

$$p(x) = p(x|\beta) = \frac{\exp\{\beta^T x\}}{1 + \exp\{\beta^T x\}}.$$

Atvirkštinė logistinei funkcija yra vadinama logit-funkcija. Ji susieja tikimybę $p(x)$ su prediktoriais tokiu būdu:

$$\text{logit}(p(x)) = \ln\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right) = \beta^T x.$$

Dydis su logaritmo ženklu vadinamas *šansu* arba *šansais (odds)*. Jis parodo, kiek kartu įvykio tikimybė yra didesnė (mažesnė) už neįvykio tikimybę.

Tegu $\{(x_j, Y_j), j=1, \dots, N\}$ yra tyrimo duomenys (dydžio N imtis). Nežinomam parametrui $\beta \in \mathbb{R}^m$ įvertinti taikomas didžiausio tikėtimumo (DT) metodas. Log-tikėtimumo funkcija turi tokį pavidalą

$$L(\beta) = \sum_{j=1}^N Y_j \beta^T x_j - \sum_{j=1}^N \ln(1 + \exp\{\beta^T x_j\}).$$

Didžiausio tikėtimumo įvertinys (DTI) $\hat{\beta}$ apskaičiuojamas pagal formulę:

$$L(\hat{\beta}) = \max_{\beta} L(\beta).$$

Jis nustatomas naudojant iteratyvias procedūras. Dažniausiai taikomi šie metodai: tradicinis Niutono, Fisherio šerdies (*Fisher scoring*) bei svertinis mažiausių kvadratų (*weighted least squares*). Minėtais metodais paremta ir SAS procedūra PROC LOGISTIC [15].

Kai DT įvertis $\hat{\beta}$ suskaičiuotas, įvykio sąlyginė tikimybė, kai prediktorius x įgyja reikšmę x_0 , prognozuojama dydžiu

$$\hat{p}(x_0) = p(x_0 | \hat{\beta}),$$

o pats įvykis tokiu būdu:

$$\hat{Y} = \begin{cases} 0, & \text{kai } \hat{p}(x_0) \leq r, \\ 1, & \text{kai } \hat{p}(x_0) > r, \end{cases} \quad (4)$$

kur r yra pasirinkta *kritinė reikšmė (cut-point)*.

Parinkto modelio prognozavimo kokybei įvertinti taikomi ranginės koreliacijos koeficientai: c (žiūr. formulę (5)), Somers'o D , Goodman'o-Kruskal'o γ ir Kendall'o τ , tarp stebėjimų $Y_j, j=1, \dots, N$, ir atitinkamų prognozuojamų įvykio tikimybių $\hat{p}(x_j), j=1, \dots, N$, taip pat kryžminio patikrinimo (cross-validation) metodu įvertinami įvykio ($Y=1$) ir neįvykio ($Y=0$) prognozės klaidų skaičiai ir kitos jais nusakomos charakteristikos: jautrumas, specifiškumas, sąlyginės neteisingai prognozuoto įvykio (*false negative rate*) ir neįvykio (*false positive rate*) tikimybės ir pan. Įvykio ir neįvykio prognozės klaidų skaičius priklauso nuo pasirinktos kritinės reikšmės r . Paprastai skaičius r parenkamas taip, kad minimizuotų bendrą klaidingų sprendimų skaičių (klaidingo klasifikavimo tikimybę), tačiau, kadangi neretai klaidų prognozuojant įvykį ir neįvykį "nuostoliai" gali labai skirtis, tai racionaliau yra r parinkti taip, kad jis minimizuotų riziką

$$R(r) = K_1 (1 - \text{sen}(r)) + K_2 (1 - \text{spe}(r)) = K_1 \text{fnr}(r) + K_2 \text{fpr}(r),$$

kur K_1 yra "nuostoliai" nenuspėjus įvykio, K_2 yra "nuostoliai" nenuspėjus neįvykio, o $\text{sen}(r)$, $\text{spe}(r)$, $\text{fnr}(r)$ ir $\text{fpr}(r)$ yra remiantis prognozavimo taisykle (1) su kritine reikšme

r įvertintas jautrumas, specifiškumas, neteisingai prognozuoto įvykio ir neįvykio sąlyginės tikimybės. Grafiškai šį uždavinį galima išspręsti panaudojant ROC (*Receiver Operating Characteristic*) kreivę. ROC kreivė tai grafikas $\text{sen}(r)$ atžvilgiu $\text{fpr}(r) = 1 - \text{spe}(r)$, $0 < r < 1$. Optimali r reikšmė r^* yra ta, kuriai taškas $(\text{sen}(r^*), \text{fpr}(r^*))$ yra tiesės $u = (K_2/K_1)t + h$, einančios virš taškų $(0, 0)$ ir $(1, 1)$ ir liečiančios ROC kreivę lietimosi su ja taškas. ROC kreivė turi ir kitą interpretaciją. Jos ribojamas plotas yra lygus ranginės koreliacijos koeficientui c , tad kuo jis didesnis (arčiau 1) tuo geresnė logistinio modelio prognozė. Koreliacijos koeficientas c apibrėžiamas lygybe

$$c = \frac{d + s/2}{v}, \quad (5)$$

kur d , s ir v yra atitinkamai suderintų (*concordant*), susietų (*tied*) ir visų galimų porų dvejetų skaičius [15]. Dvi poros $(Y_j, \hat{p}(x_j))$ ir $(Y_i, \hat{p}(x_i))$ vadinamos suderintomis, jeigu

$$z = (\hat{p}(x_j) - \hat{p}(x_i))(Y_j - Y_i) > 0,$$

nesuderintomis (*nonconcordant*), jeigu $z < 0$, ir susietomis, jeigu $z = 0$.

Įvairias modelio parametrų hipotezes tikrinti padeda tikėtinumo santykio ir χ^2 kriterijai. Pasikliautiniams intervalams sudaryti taikoma DTĮ asimptotinė teorija (taip vadinami Valdo (Wald) pasikliautiniai intervalai) bei tikėtinumo santykio monotoniškumas atžvilgiu nežinomų parametrų atžvilgiu ir jo skirstinio χ^2 apksimacija (vadinamieji tikslūs pasikliautiniai intervalai).

Aiškesnę negu patys parametrai $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_d)$ interpretaciją turi kita per juos išreiškiamą charakteristika. Tai — *šansų santykis* (odds ratio). Logistinės regresijos modelyje jis nusakomas taip:

$$O_i = \exp\{\beta_i\}, \quad i = 1, \dots, d.$$

Jis parodo, kiek kartų pasikeičia (padidėja arba sumažėja) šansai (t.y. įvykio ir neįvykio tikimybių santykis), kai i -ojo prediktoriaus $x_{(i)}$ reikšmė padidėja vienetu. Jeigu įvykio tikimybė maža, o šiame tyrime būtent taip ir yra, tai šansų santykis apytiksliai lygus atitinkamų įvykių tikimybių santykiui. Taip O_i apytiksliai parodo, kiek kartų pasikeičia (padidėja arba sumažėja) įvykio tikimybė, kai i -ojo prediktoriaus $x_{(i)}$ reikšmė padidėja vienetu. Šansų santykio įvertis nustatomas tiesiogiai pagal parametro β didžiausio tikėtinumo įvertį $\hat{\beta}$:

$$\hat{O}_i = \exp\{\hat{\beta}_i\}, \quad i = 1, \dots, d.$$

Jeigu prediktorių reikšmės kartojasi daug kartų, tai patogiau naudoti logistinį modelį su pasikartojimais. Tuomet laikoma, kad Y_j turi binominį skirstinį su parametrais n_j ir $p(x_j)$,

$$Y_j \sim B(n_j, p(x_j)), \quad j = 1, \dots, N,$$

kur $x_j, j=1, \dots, N$, yra visos prediktorių įgyjamos skirtingos reikšmės, o n_j yra reikšmės x_j pasikartojimų skaičius. Šį modelį toliau vadinsime *binominiu logistinės regresijos* arba *binominiu log-tiesiniu* modeliu. Antruoju pavadinimu norima pabrėžti tą faktą, kad šis modelis yra dažnai kokybinių požymių analizėje taikomo *log-tiesinio* modelio atskiras atvejis [14,16].

Pagrindiniai prognozavimo kintamieji (prediktoriai, kovariantai) buvo naujagimio gimimo data, nusakoma metais, ir vieta, kurioje gyveno naujagimio motina, nusakoma

remiantis administraciniu Lietuvos padalinimu (į rajonus). Iš pastarojo kintamojo buvo sudaryta nemažai išvestinių rodiklių:

- *Etnolingvistinė grupė* (etnos) pagal Z. Zinkevičių [19, 20]. Jis siūlo tokį skirstymą: žemaičiai – pietų (sž = 1), vakarų (wž = 2) ir šiaurės (nž = 3), aukštaičiai – pietų (sa = 4), vakarų (va = 5) ir rytų (ea = 6).
- Dichotominis skirstymas į etnolingvistines grupes (eza): *žemaičiai – aukštaičiai*.
- *Urbanizacijos lygis* (urbalyg): 0 = kaimas, 1 = miestas, 2 = didmiestis.
- *Zona*, atspindi vietos nutolimą nuo Baltijos jūros. Buvo sudarytos 6 maždaug vienodo pločio zonos, 1-oji prie pat Baltijos jūros, 6-oji – labiausiai nuo jos nutolusi, prie Baltarusijos sienos.

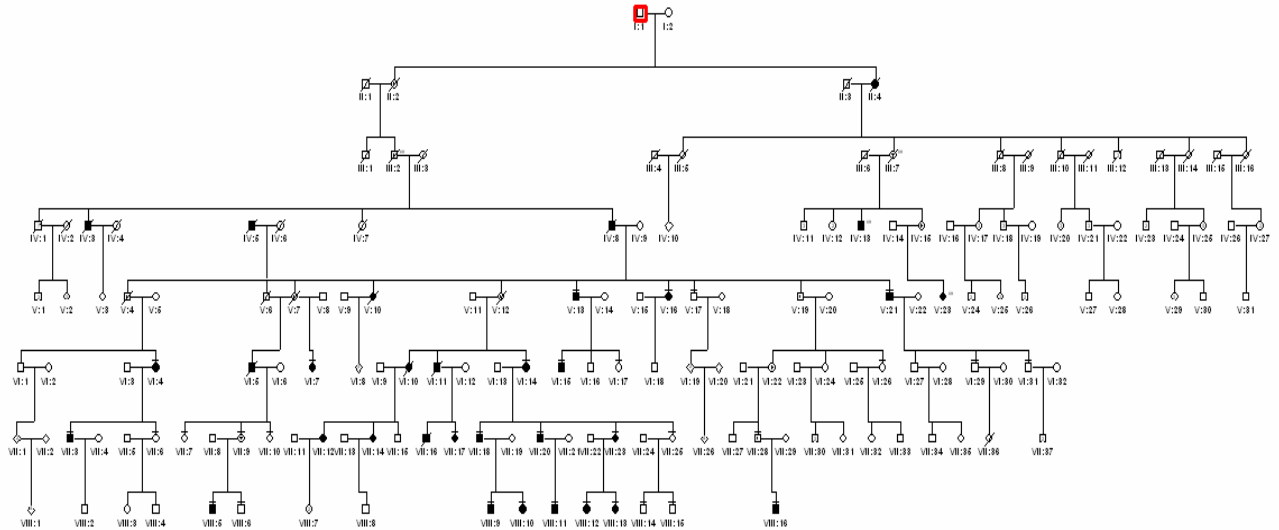
Į tyrimą taip pat buvo įtraukti papildomi kintamieji, apibūdinantys šių (ir kitų) rodiklių sąveiką. Jie pažymėti sąveikaujančių rodiklių vardais sujungtais žvaigždute (įprastas žymėjimas aprašant modelius statistiniuose paketuose). Pavyzdžiui, Etnos*Zona reikš kintamąjį, apibūdinantį kintamųjų Etnos ir Zona sąveiką. Anomalijos tikimybei modeliuoti buvo taikomi tik taip vadinamieji *hierarchiniai* modeliai. Tai modeliai, atitinkantys sąlygą: jeigu modelio prediktorių sąraše yra kurių nors prediktorių sąveika, tai jame turi būti ir patys prediktoriai.

Skaičiavimai atlikti su statistinės duomenų analizės licencijuota sistema SAS. Logistinė regresinė analizė atlikta su SAS procedūra PROC LOGISTIC [15].

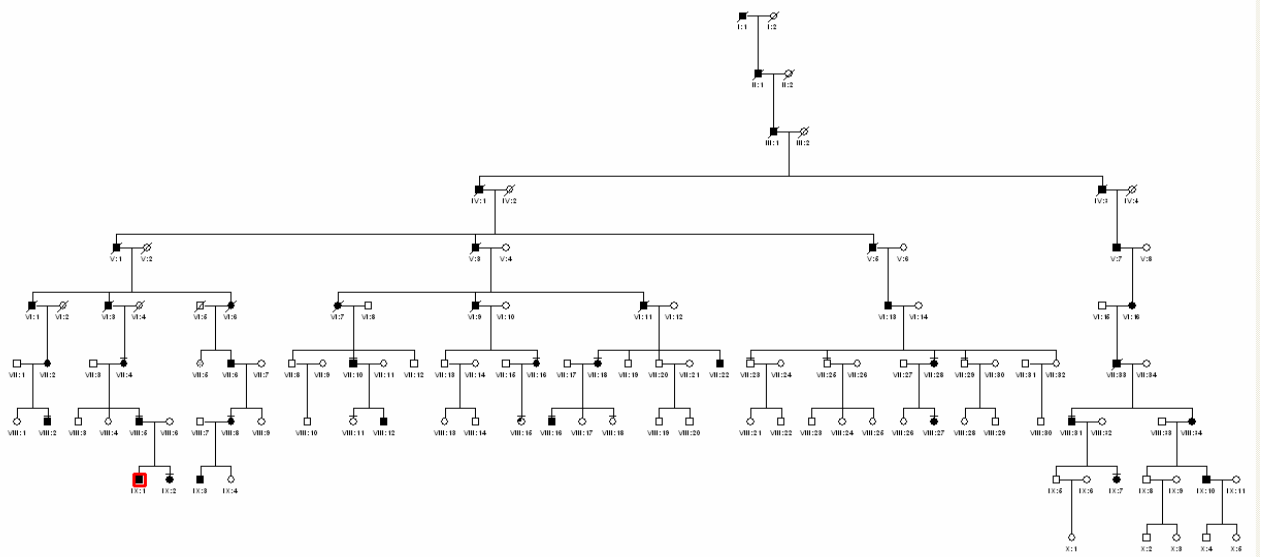
Atliekant tyrimą remtasi duomenimis apie šias LIRECA registruotas anomalijas: širdies ir kraujagyslių sistemos anomalijos, dauginiai raidos defektai, nervinio vamzdelio defektai, centrinės nervų sistemos (CNS) anomalijos, chromosominės ligos, virškinimo sistemos ligos, lyties organų ir šlapimo takų anomalijos, galūnių anomalijos, lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimas.

Biologinės asimetrijos nustatymas sergantiesiems retosiomis ligomis (polisindaktilijos pavyzdys)

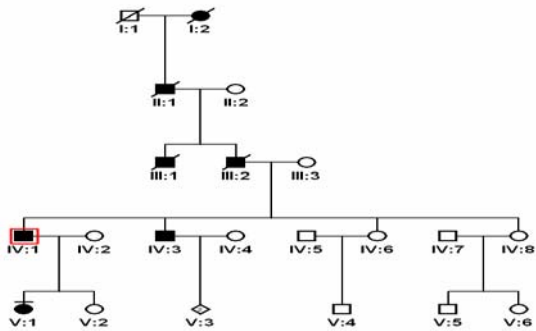
Biologinė asimetrija tirta keturiose šeimose, kuriose diagnozuota sinpolidaktilija (8-11 pav.). Sinpolidaktilija paveldėjima autosominiu dominantiniu būdu.



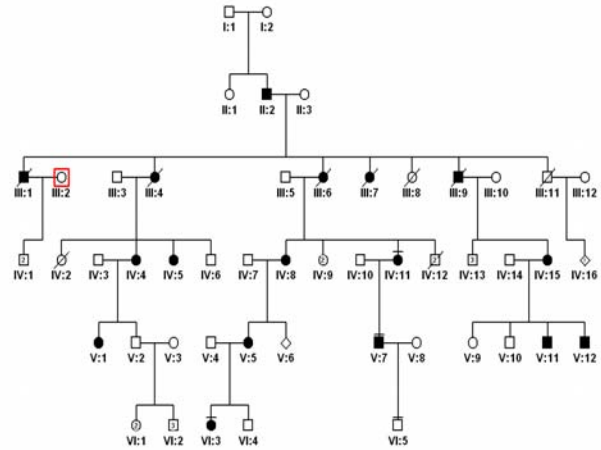
8 pav. I šeimos genealogijos medis



9 pav. II šeimos genealogijos medis



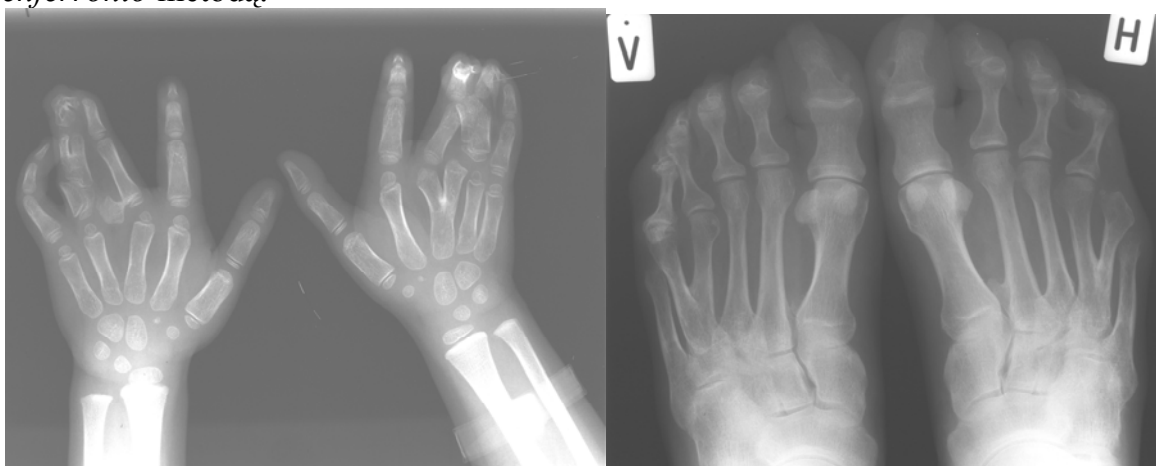
10 pav. III šeimos genealogijos medis



11 pav. IV šeimos genealogijos medis

Genotipo ir fenotipo analizė atlikta 55 asmenims iš keturių šeimų. Pacientams, kuriems diagnozuotos galūnių anomalijos (III – IV rankos pirštų sindaktilija ir pėdų pirštų sindaktilija ir postaksialinė polidaktilija) (11 pav.), atlikti *HOXD13* geno molekuliniai tyrimai bei asimetrijos nustatymas. Fenotipo analizė atlikta tik tų atvejų, kada buvo plaštakų ir pėdų rentgenogramos. Plaštakų kaulų ilgiai buvo matuojami remiantis Poznanskio aprašytu metodu [21]. Tam tikslui naudotas elektroninis kliperis, kuriuo matuoti tik normalūs plaštakų kaulai. Amžiaus ir lyties standartizacija atlikta atlikta remiantis *Z* reikšmėmis [22]. 11 kaulų (toks kaulų skaičius tirtas kiekvienam asmeniui) asimetrijos analizė atlikta standartiniais metodais [23]. Tiesioginės, bendros ir fliuktacinės asimetrijos laipsnis lygintas tarp asmenų, kuriems nustatytos skirtingos polialanino ekspansijos *HOXD13* gene ir sveikiems asmenims. Fliuktacinė asimetrija apskaičiuota pagal formulę: $FA = |Ri - Li|$, kur *Ri* ir *Li* yra dešinės (*Ri*) ir kairės (*Li*) pusių analizuojamos morfologinės charakteristikos.

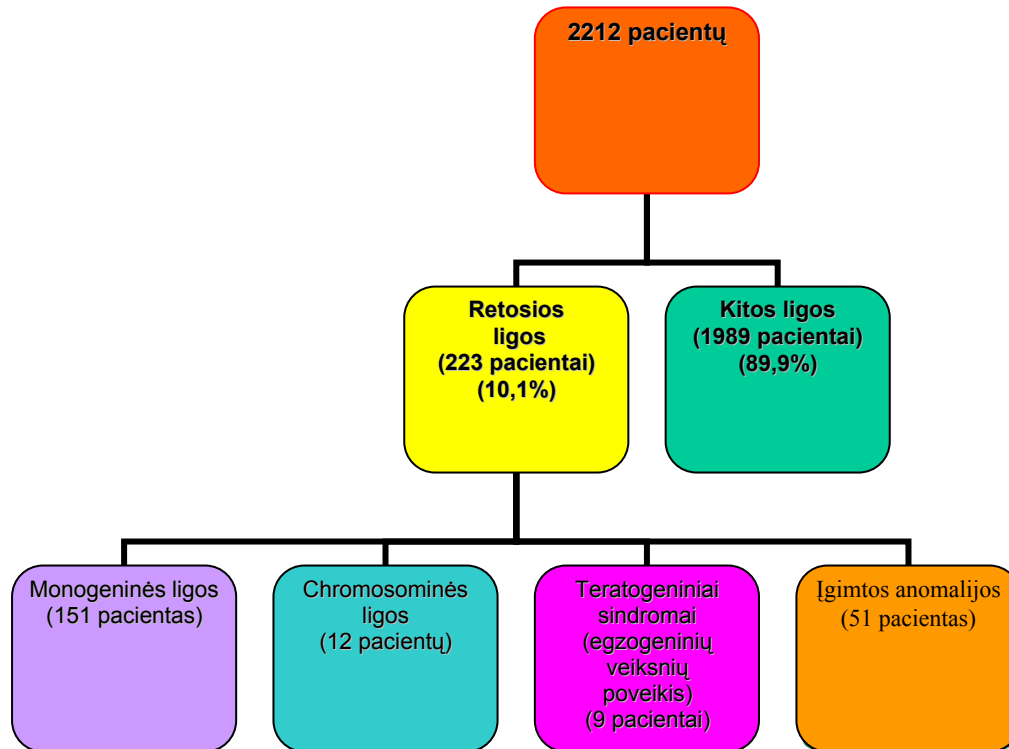
Statistinė analizė atlikta naudojant SAS programą. Asimetrijos skirtumams vertinti tarp grupių naudotas *Kruskalio – Walliso* testas. P-reikšmės korekcija atlikta taikant *Benferronio* metodą.



11 pav. Plaštakos III-IV pirštų sindaktilija ir pėdų pirštų postaksialinė polidaktilija bei IV-V pirštų sindaktilija

Retųjų ligų (paveldimų ligų, įgimtų anomalijų), diagnozuotų genetinėje konsultacijoje, kiekybinių ir kokybinių požymių vertinimas

Nuo 2002-01-01 iki 2009-01-01 Vilniaus Universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centre konsultuota 2212 pacientų. Konsultuotų pacientų grupės pateiktos 12 paveiksle.



12 pav. Konsultuotų pacientų grupės

Pacientai konsultuoti taikant įprastinę genetinio konsultavimo schemą: surinkta anamnezė, įvertintas fenotipas ir dermatoglifika, nubraižytas ir analizuotas genealoginis medis, įvertinta vidaus organų būklė, pagal indikacijas atlikti specialūs tyrimai (citogenetiniai, molekuliniai genetiniai, biocheminiai, imunologiniai) ir nustatyta diagnozė.

Atliekant sindromologinę analizę taip pat remtasi LMD ir POSSUM duomenų bazėmis.

Retųjų ligų (paveldimų ligų, įgimtų anomalijų) kiekybinių ir kokybinių požymių vertinimui atrinkti pacientai iš atskirų konsultuotų asmenų grupių:

- pacientai, kuriems diagnozuotas lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimas (1);
- pacientai, kuriems kliniškai diagnozuota cistinė fibrozė (2);
- pacientai, kuriems įtartos ir diagnozuotos retos monogeninės ligos (3).

(1) grupės tyrimo medžiagą sudarė asmenys, konsultuoti VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centre, Vilniaus universiteto Žalgirio klinikose, kuriems nustatytas lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimas ir vienas ar daugiau didžiųjų raidos defektų 1993 – 2005 metais, taip pat LIRECA duomenų bazės įrašai bei autopsijų duomenys

iš Valstybinio patloginės anatomijos centro prie Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos. Lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimai suskirstyti į tris grupes: gomurio nesuaugimą, lūpos nesuaugimą ir lūpos nesuaugimą kartu su gomurio nesuaugimu. Kiekvienoje grupėje buvo išskirtos trys atskiros kategorijos: nechromosominiai sindromai, lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimai su nustatytais chromosomų skaičiaus ar struktūros pokyčiais ir nepatikslinti sindromai, kai lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimas yra kartu su vienu ar daugiau didžiųjų raidos defektų. Vertinant didžiųjų raidos defektų, išskyrus lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimą, pobūdį, jie suskirstyti pagal TLK – 10 ir Britų pediatrų asociacijos parengtas klasifikacijas. Tiriamąją grupę sudarė 235 asmenys. Pagal indikacijas tiriamosios grupės asmenims atlikti specialūs tyrimai.

- (2) grupės tyrimo medžiagą sudarė asmenys, konsultuoti VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centre, kuriems kliniškai nustatyta cistinė fibrozė 1993 – 2005 metais. Klinikinė cistinės fibrozės diagnozė nustatyta remiantis tuo, kad pacientams buvo lėtinė kvėpavimo sistemos (bronchektazės, recidyvuojantys bronchitai ir (arba) pneumonijos, sinusitai, plaučių fibrozė) ir (arba) virškinimo sistemos (kasos nepakankamumas, kepenų fibrozė, žarnų nepraeinamumas dėl tirštų išmatų) liga bei mažiausiai du teigiami prakaito testo rezultatai (chloro jonų koncentracija prakaito daigiau kaip 60 mmol/l). Pacientams buvo atliktas *CFTR* geno tyrimas. Nenustačius p.F508del *CFTR* alelės buvo tiriami 3, 5, 6a, 8, 9, 11, 12, 14a, 15, 17b, 18, 20, 21, 23 egzoni. Tiriamąją grupę sudarė 49 asmenys.
- (3) grupės tyrimo medžiagą sudarė asmenys, konsultuoti VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centre, kuriems įtartos ir diagnozuotos retos monogeninės ligos 2002 – 2008 metais. Tiriamąją grupę sudarė 151 asmuo, iš kurių dviems įtartos retos monogeninės ligos ir jie toliau tirti taikant molekulinis genetinius tyrimus iki tikslios diagnozės nustatymo.

6. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

6.1. Retosios ligos (įgimtas anomalijas) Medicinos fakulteto anatominių preparatų kolekcijoje

Atlikus Medicinos fakulteto anatominių preparatų sindromologinę analizę identifikuota 12 retųjų ligų (įgimtų anomalijų).

Nustatyta viena unikali anomalija (preparato nr. 516) – žmogaus anotocefalijos (*aprosopus, acrania-synotia*) atvejis (13 pav.).



13 pav. Anotocefalija (*aprosopus, acrania – synotia*)

Manytume, kad šiam preparatui - apie 60 – 70 metų. Vaisių pažeidusi meroakranija (anencefalija), jam neišsivysčiusios akys, nosis ir burna, akivaizdi sinotija (otocefalija), vidurinėje veido linijoje suaugę ausų kaušeliai. Kaklas storas, bet normalaus ilgio; pirštai normaliai išsivystę, speneliai žemiau įprastinės lokalizacijos. Kitų anomalijų nematyti.

Yra aprašytos panašios gyvūnų anomalijos, o žmonių populiacijoje anotocefalija pasitaiko rečiau kaip 1 iš 100 000 gimusiųjų. Išlieka nedidelė ligos pasikartojimo šeimoje rizika.

Kitos retosios ligos (įgimtos anomalijos), kurios identifikuotos atlikus sindromologinę anatominių preparatų analizę, pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Retosios ligos (įgimtos anomalijos) diagnozuotos Medicinos fakulteto anatominių preparatų kolekcijoje

Nr.	Liga	Dažnumas
1.	Skeleto displazijos	1 iš 5 000
2.	Suaugę dvyniai	1 iš 100 000
3.	Sirenomelija	1 iš 25 000 – 50 000
4.	Akardija	1 iš 35 000
5.	Diafragmos išvarža	1 iš 5 000
6.	Omfalocelė	1 iš 5 000
7.	<i>Situs inversus</i>	1 iš 20 000
8.	Gastrošyzė	1 iš 5 000
9.	Galūnių ir pilvo sienos defektų kompleksas	1 iš 19 000
10.	Diafragmos išvarža ir galūnių anomalijos	1 iš 20 000
11.	Ciklopija	1 50 000 – 100 000

14 ir 15 paveiksluose parodyti kai kurie preparatai su vaisiais, kuriems diagnozuotos retosios anomalijos.



14 pav. Akardija ir sirenomelija



15 pav. Ciklopija ir krūtine suaugę dvyniai

Apibendrinant, galima teigti, kad senosios anatominių preparatų kolekcijos yra istorinis apie retąsias ligas (įgimtas anomalijas) šaltinis. Kai kurios anomalijos yra itin retos ir kartais tik tokios kolekcijos gali suteikti informacijos apie anomalijas geografiniame vienetė.

6.2. Lietuvos vaikų įgimtų raidos anomalijų statistinio tyrimo modelio rezultatų ir jo tinkamumo registruoti retąsias ligas įvertinimas

Išanalizavus 3346 LIRECA įrašus apie 1993 – 1997 metais su anomalijomis gimusius vaikus ir 4040 ADB įrašų, darytų 1982 - 1991 metais, apie vaikus iki 14 metų amžiaus su anomalijomis, atliktas statistinis tyrimas ir gauti rezultatai pateikti tik apie tas anomalijas, kurioms pavyko nustatyti statistiškai reikšmingą (p -reikšmė mažesnė už 0,1) efektą nors vieno iš anksčiau minėtų prediktorių. Pirmasis skaičius po kintamojo pavadinimo nurodo p -reikšmę, o antrasis – didžiausio tikėtino įvertį $\hat{\beta}$ arba šansų santykio įvertį \hat{O} , jeigu kintamasis yra kiekybinis arba dichotominis (t.y., turi tik vieną laisvės laipsnį).

Bendras anomalijų santykinis dažnumas (iš viso - 3346 atvejai) ir jo kitimo tendencijos statistiškai reikšmingai skiriasi tarp rajonų: metai ($p=0,0326$, $\hat{\beta} = -0,0384$), rajonas ($p<0,0001$), metai*rajonas ($p=0,0307$). Hosmerio ir Lemeshovo testo p -reikšmė HL $p=0,1793$, o $\gamma = 0,562$. Tiriant metų ir teritorinių kintamųjų įtaką buvo išskirti tokie statistiškai reikšmingi rodikliai: zona ($p=0,0004$), etnolingvistinė grupė (etnos) ($p=0,0069$), etnos*zona ($p=0,0012$), metai*etnos ($p=0,0415$), metai ($p=0,0608$, $\hat{\beta} = -$

0,0291). Parinkto modelio HL $p=0,3184$, o $c = 0,538$. Remiantis rezultatais, galima teigti, kad anomalijų santykinis dažnumas kasmet po truputį mažėjo.

Širdies ir kraujagyslių sistemos anomalijų santykinis dažnumas (iš viso - 690 atvejų) statistiškai reikšmingai skiriasi tarp rajonų ($p=0,0006$) ir priklauso nuo metų ($p=0,0042$, $\hat{O}=0,925$), HL $p=0,2291$, o $c = 0,570$. Tiriant metų ir teritorinių kintamųjų įtaką buvo išskirti tokie statistiškai reikšmingi rodikliai: etnolingvistinė grupė (etnos) ($p=0,0105$), zona ($p=0,0851$), metai*zona ($p=0,0040$), metai*etnos ($p=0,0043$) ir etnos*zona ($p=0,0175$). Šio modelio HL $p=0,0978$, o $c = 0,556$.

Dauginių raišos defektų santykiniai dažnumai (iš viso - 365 atvejai) taip pat statistiškai reikšmingai skiriasi tarp rajonų ($p=0,0465$); HL $p=1,0$, o $c = 0,570$. Statistiškai reikšmingas jų ryšys su laiko-teritoriniais rodikliais etnos ($p=0,0767$), metai*zona ($p=0,0787$) ir beveik reikšmingas su metais ($p=0,1014$, $\hat{\beta} = -0,0694$); HL $p=0,3632$, o $c = 0,552$.

Statistiškai reikšmingos rajonų ar kitų teritorinių kintamųjų įtakos nervinio vamzdelio defektų (viso jų yra 354) santykiniam dažnumui nėra, bet ryški jo mažėjimo tendencija laike, rodiklio metai $p<0,0001$, $\hat{O}=0,838$, HL $p=0,0310$ (modelis nesuderintas), $c = 0,527$.

Labai panaši situacija ir su CNS anomalijomis, kurių iš viso yra 139. Rodiklio metai $p=0,0044$, $\hat{O}=0,839$, HL $p=0,4120$, $c < 0,520$.

Chromosominių ligų dažnumui (iš viso - 297 atvejai) statistiškai reikšminga yra zona ($p=0,0138$), etnos*zona ($p=0,0226$) ir metai ($p=0,0803$, $\hat{O}=1,074$), tarp rajonų statistiškai reikšmingų skirtumų nėra. Parinktam modeliui HL $p=0,8621$, o $c = 0,511$.

Pagrindinę chromosominių ligų dalį, 263 atvejai iš 297, sudaro Downo sindromas, todėl natūralu, kad ir šiuo požiūriu tarp rajonų statistiškai reikšmingų skirtumų nėra. Reikšmingi rodikliai yra zona ($p=0,0779$), metai*zona ($p=0,0389$) ir etnos*zona ($p=0,0500$), HL $p=0,4896$, o $c = 0,519$.

Lyties organų ir šlapimo takų sistemos anomalijoms (jų užregistruota 118) teritoriniai rodikliai įtakos neturi, bet yra ryški jų dažnėjimo tendencija, rodiklio metai $p=0,0068$, $\hat{O}=1,194$, HL $p=0,7064$, nors $c < 0,502$.

Galūnių defektų iš viso užregistruota 378, santykinis dažnumas statistiškai reikšmingai skiriasi tarp rajonų ($p=0,0011$) ir priklauso nuo metų ($p=0,0948$, $\hat{O}=0,941$), HL $p=0,8215$, o $c = 0,605$. Skirtumus tarp rajonų gerai apibudina rodiklis zona ($p<0,0001$), tačiau kadangi į modelį įeina tik jis vienas (rodiklio metai p -reikšmė $p=0,1041$ neperžengia kritinės ribos 0,1), tai c šiek tiek mažesnis, $c = 0,570$, o HL $p=0,9940$.

Lūpos ir (arba) gomurio defektų iš viso užregistruota 241, santykinio dažnumo statistiškai reikšmingų skirtumų tarp rajonų nėra, tačiau jis susijęs su kitais teritoriniais ir laiko-teritoriniais rodikliais: zona ($p=0,0402$), metai*etnos ($p=0,0604$), metai*zona ($p=0,0678$), metai ($p=0,0796$, $\hat{\beta} = 6,5258$), metai*eza ($p=0,0868$, $\hat{\beta}=-3,226$) ir metai*etnos*zona ($p=0,0886$). Rodiklio metai*eza įtraukimas į logistinės regresijos modelį reiškia, kad laiko atžvilgiu yra skirtingos nagrinėjamos anomalijų santykinio dažnumo kitimo tendencijos laike žemaičių ir aukštaičių etnolingvistinėse grupėse (rodiklis eza). Parinkto modelio HL $p=0,8814$, $c = 0,518$.

Antrame tyrime buvo naudojama tik duomenų bazė LIRECA. Interpretuojant gautus rezultatus reikia prisiminti, kad šiuo atveju nagrinėjamas vieno ar kito prediktoriaus statistinis ryšys su kurios nors anomalijos santykinio dažnumu tarp kitų anomalijų, t.y.

tarp anomalijas turinčių Lietuvos naujagimių, o ne apskritai tarp visų Lietuvos naujagimių.

Į analizę buvo įtraukti tokie papildomi prediktoriai: naujagimio lytis (lytis, 0 = vyr., 1 = mot.), gimimo mėnuo (men), motinos (mamz) ir tėvo (tamz) amžius vaiko gimimo metu, anomalijos motinos (ams) ar tėvo (ats) šeimoje arba broliams ar seserims (abs), o taip pat išvestiniai rodikliai: ar tėvas vyresnis už motiną (amzdf0), tėvo ir motinos amžiaus skirtumas, jei jis neigiamas, (amzdf1); bei jų sąveikos, $amzdf2 = -amzdf1 * amzdf1$, $(tamz - mamz)^2$.

Dažniausiai pasitaikančių širdies ir kraujagyslių sistemos anomalijų santykiniam dažnumui (770 atvejai iš 3700, HL $p=0,6008$, $c = 0,586$) statistiškai reikšmingi zona ($p=0,0144$), amzdf1 ($p=0,0185$, $\hat{O}=1,069$), anomalijos tėvo šeimoje (ats) ($p=0,0271$, $\hat{O}=0,703$), lytis ($p<0,0434$, $\hat{O}=1,180$), gimimo mėnuo (men; šiuo atveju jis laikomas kiekybiniu kintamuoju) ($p=0,0589$, $\hat{O}=0,978$) ir urbanizacijos lygis (urbalyg) ($p=0,0677$, $\hat{O}=0,911$).

Dauginių raidos defektų santykiniam dažnumui (412 atvejai iš 3990, HL $p=0,5646$, $c = 0,605$) statistiškai reikšmingi amzdf0 ($p=0,0004$, $\hat{O}=0,308$), amzdf1 ($p=0,0015$, $\hat{O}=0,626$) ir amzdf2 ($p=0,0211$, $\hat{O}=0,970$), t.y. tai, kad motina vyresnė už tėvą, urbanizacijos lygis (urbalyg, šiuo atveju tai kategorinis kintamasis) ($p=0,0036$), etnolingvistinės grupės numeris (etnos; šiuo atveju teigiama, kad jis yra kiekybinis rodiklis) ($p=0,0254$, $\hat{O}=1,196$), anomalijos tėvo šeimoje (ats) ($p=0,0430$, $\hat{O}=1,413$) ir zona ($p=0,0774$). Etnolingvistinės grupės numeris atspindi tam tikrą tendenciją, tačiau jo ryšio su dauginiais raidos defektais prasminga interpretacija neaiški.

Nervinio vamzdelio defektų santykiniam dažnumui (377 atvejai iš 4362, HL $p=0,2496$, $c = 0,632$) statistiškai reikšmingi metai ($p<0,0001$, $\hat{O}=0,872$), lytis ($p<0,0001$, $\hat{O}=1,686$), anomalijos motinos šeimoje (ams) ($p=0,0079$, $\hat{O}=0,554$) ir urbanizacijos lygis (urbalyg) ($p=0,0520$, $\hat{O}=1,130$).

CNS anomalijų dažnumui, 161 atvejai iš 4174, (HL $p=0,1537$, $c=0,596$) statistiškai reikšmingi zona ($p=0,0144$), motinos amžius (mamz) ($p=0,0489$, $\hat{O}=0,994$) ir metai ($p=0,0439$, $\hat{O}=0,916$).

Chromosominių ligų santykiniam dažnumui (405 atvejai iš 3990, HL $p<0,0001$, $c = 0,648$) statistiškai reikšmingi motinos amžius (mamz) ($p<0,0001$, $\hat{O}=1,101$), anomalijos motinos šeimoje (ams) ($p=0,0480$, $\hat{O}=0,673$) ir AMZDF2 ($p=0,0481$, $\hat{O}=1,005$). Deja, modelis neadekvatus. Pagrindinę chromosominių ligų dalį, 333 atvejai iš 405, sudaro Downo sindromas. Todėl suprantama, kad gauti labai labai panašūs rezultatai: (HL $p<0,0001$, $c = 0,659$) statistiškai reikšmingi motinos amžius (mamz) ($p<0,0001$, $\hat{O}=1,110$), anomalijos motinos šeimoje (ams) ($p=0,0252$, $\hat{O}=0,597$) ir AMZDF2 ($p=0,0758$, $\hat{O}=1,004$). Labiausiai tikėtina parinkto logistinės regresijos modelio neatitikimo duomenims priežastis yra neįtraukti į modelį svarbūs įtakojantys veiksniai (prediktoriai). Pavyzdžiui, pastebimas žymus Downo sindromo dažnumo sumažėjimas nuo 2000 metų. Motinos amžiaus įtaka Downo sindromui yra gerai žinoma.

Virškinimo sistemos anomalijų santykiniam dažnumui (124 atvejai iš 4013, HL $p=0,7552$, $c = 0,550$) statistiškai reikšmingas tik tėvo amžius (tamz) ($p=0,0182$, $\hat{O}=0,963$).

Lyties organų ir šlapimo takų sistemos anomalijų santykiniam dažnumui (180 atvejai iš 4362, HL $p=0,5618$, $c = 0,678$) statistiškai reikšmingi metai ($p<0,0001$, $\hat{O}=1,191$), lytis ($p<0,0001$, $\hat{O}=0,509$), zona ($p=0,0380$) ir žemaičių/aukštaičių etnolingvistinė grupė (eža) ($p=0,0660$, $\hat{O}=0,246$).

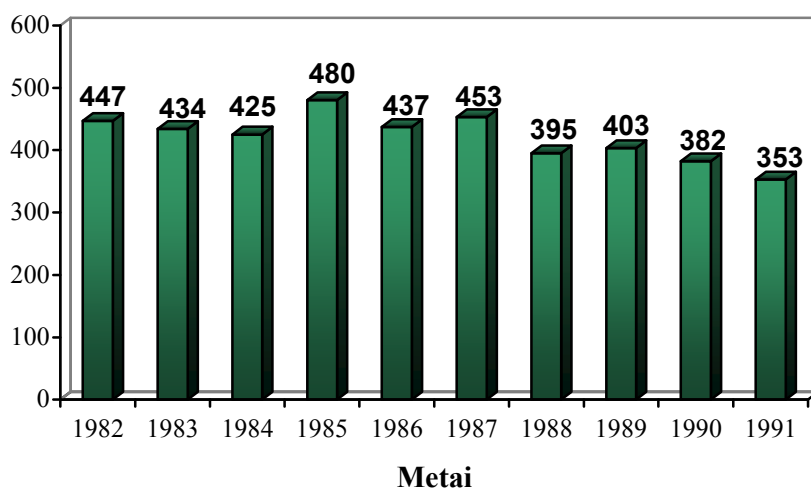
Galūnių defektų santykiniam dažnumui (497 atvejai iš 4362, HL $p=0,4602$, $c = 0,631$) statistiškai reikšmingi anomalijos motinos (ams) ($p<0,0001$, $\hat{O}=2,325$) ir tėvo (ats) ($p<0,0001$, $\hat{O}=1,873$) šeimoje, zona ($p<0,0001$), gimimo mėnuo (men, šiuo atveju tai yra kiekybinis kintamasis) ($p=0,0166$, $\hat{O}=0,967$), lytis ($p<0,0001$, $\hat{O}=0,796$) ir etnolingvistinės grupės numeris (etnos; šiuo atveju vertinama, kad jis yra kiekybinis rodiklis) ($p=0,0267$, $\hat{O}=0,851$).

Lūpos/gomurio defektų santykiniam dažnumui (277 atvejai iš 3709, HL $p=0,5761$, $c = 0,578$) statistiškai reikšmingi lytis ($p=0,0005$, $\hat{O}=0,635$), motinos amžius (mamz) ($p=0,0451$, $\hat{O}=1,005$), anomalijos motinos šeimoje (ams) ($p=0,0755$, $\hat{O}=1,378$) ir amzdf2 ($p=0,0789$, $\hat{O}=0,984$).

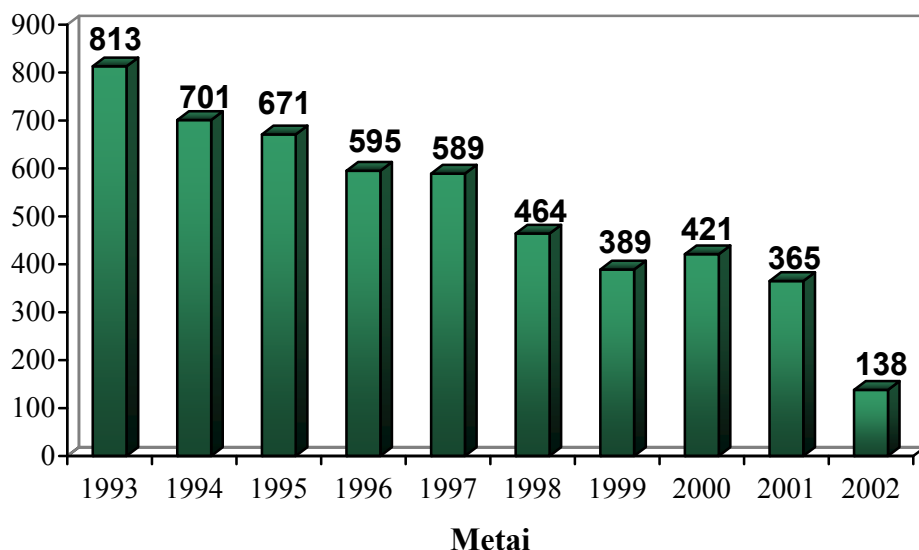
Atlikus šią analizę, galima teikti, kad bendras anomalijų dažnumas turėjo silpną, tačiau statistiškai reikšmingą mažėjimo tendenciją laike. Nustatyti statistiškai reikšmingi bendro anomalijų dažnumo skirtumai tarp Lietuvos rajonų, tačiau atskiroms anomalijų grupėms jie yra saviti arba jų iš viso nėra. Downo sindromui ir kitoms chromosominėms ligoms, kurių didžiausią dalį ir sudaro Downo sindromas, logistinės regresijos modelio parinkti nepavyko, Hosmerio ir Lemešovo suderinamumo kriterijaus p -reikšmė mažesnė už 0,0001. Labiausiai tikėtina to priežastis yra neįtraukti į modelį svarbūs rodikliai. Pavyzdžiui, pastebimas žymus Downo sindromo dažnumo sumažėjimas bei dažnumui įtaką darančių veiksnių pasikeitimas nuo 2000-ųjų. Kitoms anomalijų grupėms parinkti logistinės regresijos modeliai turi skirtingus kintamųjų sąrašus, dažniau pasitaikantys rodikliai yra motinos amžius, anomalijos motinos ar tėvo šeimoje, kūdikio lytis, urbanizacijos lygis.

Taikytas statistinis tyrimo modelis parodė analizuotų rodiklių kitimo tendencijas, todėl gali būti taikomas vykdant retųjų ligų registravimą bei stebėseną.

16 ir 17 paveiksluose pateikta informacija apie ADB 1982 – 1991 metais ir LIRECA 1993 – 2002 metais registruotus anomalijų atvejus absoliučiaisiais skaičiais.

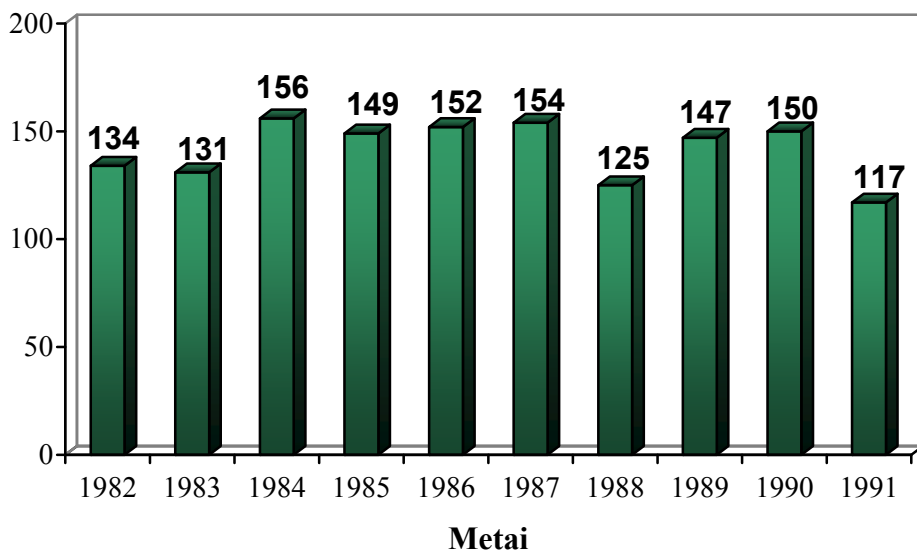


16 pav. Autopsijos duomenų bazėje 1982 – 1991 metais registruoti anomalijų atvejai absoliučiaisiais skaičiais

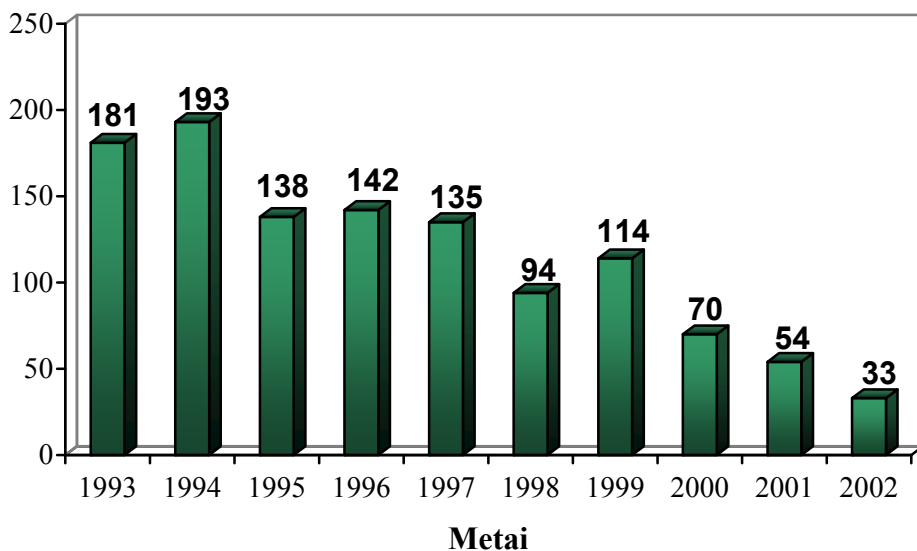


17 pav. LIRECA duomenų bazėje 1993 – 2002 metais registruoti anomalijų atvejai absoliučiaisiais skaičiais

Kaip minėta, tyrime remtasi dviem duomenų bazėmis: ADB ir LIRECA. Kiekviena jų turi savo sudarymo ir duomenų registravimo ypatumų. Veikiausiai būtent todėl net ir artimais, tik pora metų besiskiriančiais laikotarpiais (ADB baigiasi 1991 m., nuo 1993 m. prasideda LIRECA) užregistruotų anomalijų proporcijos bazėse labai skiriasi (16 ir 17 pav.). Atrinkus bendrus abiem duomenų bazėms kintamuosius, jos buvo sujungtos į vieną bendrą duomenų bazę, kuri ir buvo panaudota tyrime. Kaip rašyta aukščiau, norint palyginti abi duomenų bazes ir nustatyti LIRECA adekvatumo realiai padėčiai intervalą, buvo išskirtos tos anomalijų rūšys, kurios, nesant registravimo pablogėjimo, vienoje ir kitoje bazėje turėtų pasižymėti tomis pačiomis dažnumų kitimo tendencijomis. Tokios galėtų būti tos anomalijos, kurios yra lengvai ir patikimai diagnozuojamos. Tokio tipo analizuotos anomalijos - nervinio vamzdelio defektai, *spina bifida*, anencefalija, virškinimo sistemos anomalijos ir Downo sindromas - ir jų bendri atvejų skaičiai ADB ir LIRECA pateikti 18 ir 19 paveiksluose.



18. pav Autopsijos duomenų bazėje 1982 – 1991 metais registruoti lengvai diagnozuojamų anomalijų atvejai absoliučiaisiais skaičiais



19 pav. LIRECA duomenų bazėje 1993 – 2002 metais registruoti lengvai diagnozuojamų anomalijų atvejai absoliučiaisiais skaičiais

Iš jų matyti, kad abi duomenų bazės lyg ir neblogai dera, tačiau nuo 1997 metų LIRECA registruotų anomalijų dažnumas pradeda mažėti. Ar šis anomalijų dažnumų sumažėjimas yra statistiškai reikšmingas buvo patikrinta, parinkus binominės (logistinės) regresijos modelį. Naudoti šie kintamieji: metai m , matuojami atžvilgiu bazinių 1992 metų atžvilgiu ($m = \text{metai} - 1992$), gimusių m metais naujagimių skaičius g_m [24, 25, 26], nagrinėjamų (t.y. lengvai ir patikimai diagnozuojamų) anomalijų vidutinis dažnumas tarp m metų naujagimių, duomenų bazės tipas b , $b=0$ bazės ADB ir $b=1$ bazės LIRECA, bei iš jų išvestinius naujus dydžius: laikotarpio nuo 1997 metų indikatorių $1_{\{m>5\}}$, tiesinio trendo nuo 1992 ir nuo 1997 metų kintamuosius m_+ ir $(m-5)_+$. Čia s_+ žymi skaičiaus s teigiamą dalį, $s_+ = \max(s, 0)$.

Testuojamas binominės regresijos modelis atrodė taip:

$$\text{logit}(\mu_m/g_m) = \beta_0 + \beta_1 m + \beta_2 b + \beta_3 m_+ + \beta_4 1\{m>5\} + \beta_5 (m-5)_+. \quad (1)$$

Naudojant statistinio paketo SAS procedūrą GENMOD [15], buvo gauti modelio (1) nežinomų parametrų didžiausio tikėtimumo įverčiai ir patikrintos hipotezės apie kiekvieno iš parametrų statistinį reikšmingumą. Ekskliudavę iš modelio (1) statistiškai nereikšmingus prediktorius ir įvertinus likusiųjų prediktorių parametrus gavome galutinį modelį:

$$\text{logit}(\mu_m/g_m) = -6.0056 + 0.4311 b - 0.2105 \beta_5 (m-5)_+. \quad (2)$$

Visų šio modelio parametrų nulinė hipotezė atmetama su reikšmingumo lygmeniu 0,001 (visos p-reikšmės mažesnės už 0,001). Parinkto apibendrinto tiesinio modelio adekvatumas nustatomas pagal nuokrypio (*deviance*) reikšmę. Gerai parinkto modelio atveju nuokrypis turėtų būti artimas vienetui [1,9]. Modelio (2) nuokrypis lygus 1,6196, kas, matyt, rodo nelabai gerą modelio ir duomenų atitikimą. Tačiau apskritai nėra nusakyta, koks nukrypimas nuo vieneto jau reiškia blogą modelio parinkimą, t.y., ar turėtume priimti, ar atmesti hipotezę apie modelio adekvatumą (*goodness-of-fit*). Tiksliai į šį klausimą atsako tikėtimumų santykio kriterijus *LR*, kai modelis (2) lyginamas su visu baziniu modeliu (*saturated model*). Šiuo atveju *LR* p-reikšmė mažesnė už 0,001 (suskaiciuota su SAS procedūra CATMOD [15]). Vadinasi, modelis netinkamas, santykinių dažnių nukrypimų nuo vidurkio negalima paaiškinti vien atsitiktinumu. Tai tipiškas biologijos ir socialinių mokslų reiškinys [14]. Tokiais atvejais rekomenduojama vietoje mastelio parametro φ standartinės reikšmės, lygios 1, įstatyti jo įvertinį, apskaičiuojamą kaip kvadratinę šaknis iš nuokrypio ir laisvės laipsnių santykio. Perskačiavus rezultatas iš esmės nepakitė. Parinkto modelio (2) patikimai nenulinė koeficiento β_2 prie bazės požymio *b* reikšmė liudija, kad mums nepavyko išskirti anomalijų tipų, kurie leistų tarp duomenų bazėse ADB ir LIRECA sukauptos informacijos rašyti lygybės ženklą. Taigi gauti rezultatai patvirtino nuogastavimus dėl pablogėjusios registracijos kokybę. Apie tai sprendžiame iš paskutinio lygties (2) nario, kuris atspindi pastovią santykinių dažnumų mažėjimo tendenciją po 1997 metų.

Norint nuodugniau ištirti šį reiškinį, įprasta į modelį įtraukti ir vietos veiksnių. Bendroje (sujungtoje LIRECA ir ADB) duomenų bazėje smulkiausias vietos vienetas yra rajonas. Kadangi rajonas yra kategorinis kintamasis, o Lietuvoje yra per 40 rajonų, pridėjus šį požymį bendro modelio analizė darosi sudėtinga. Visų pirma požymių kryžminės dažnių lentelės turi daug nulių, dėl to gerokai pablogėja chi-kvadrato ir kitų statistikų p-reikšmių aproksimacijų tikslumas. Kitas keblumas yra didelis parametrų skaičius. Dėl to bendras modelis su papildomu požymiu “rajonas” yra praktiškai neapskaičiuojamas.

Siekiant sumažinti modelio parametrų skaičių, buvo tikrinamos įvairios hipotezės. Jos visos buvo atmestos. Pavyzdžiui, hipotezės, kad iki 1997 metų lengvai ir patikimai diagnozuojamų anomalijų proporcijos pagal rajonus nepriklauso nuo bazės, p-reikšmė $p < 0,0001$. Todėl parametrų skaičių sumažiname sujungdami rajonus pagal etnografinį požymį (aukštaičiai – žemaičiai). Šio požymio pasirinkimas nėra visai atsitiktinis. Tarp Lietuvos gyventojų etnografinių grupių yra genetinių skirtumų [20], o tai gali daryti įtaką anomalijų dažnumui, be to etnografiniai regionai sudaro vientisas sritis. Regionams

pritaikėme tą pačią hipotezę kaip ir rajonams: ar iki 1997 metų tiriamų anomalijų proporcijos pagal rajonus priklauso nuo bazės. Kadangi šį kartą hipotezė nebuvo atmesta (chi-kvadrato kriterijaus $p=0,2374$), duomenų iki 1997 metų pagrindu galima sudaryti bendrą abiem bazėms modelį ir juo remiantis apskaičiuoti tiriamų anomalijų dažnumų prognozę tolesniems metams.

Kadangi neturėjome duomenų apie naujagimių iki 1992 metų skaičių regionuose (rajonuose), modeliui sudaryti vietoje binominės regresijos teko taikyti Puasono regresiją. Rėmėmės Puasono teorema apie binominio skirstinio (su maža įvykio tikimybe) aproksimaciją Puasono skirstiniu bei prielaida, kad gimstamumo tendencijos visuose regionuose iš esmės yra vienodos. Atrinkę statistiškai reikšmingus kintamuosius ($p<0,001$) ir įvertinus jų koeficientus gavome:

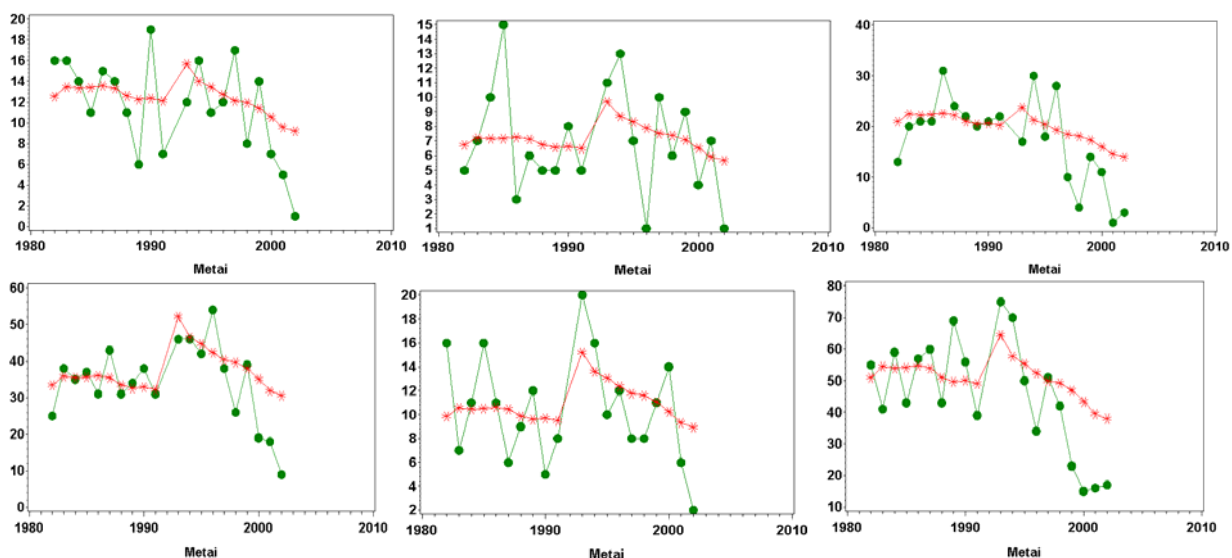
$$\text{Log}(\mu_m/g_m) = \beta_0 + 0.453 b + 1.4039 ea + 0.4788 nz - 0.1652 sa - 0.5737 sz + 1.0607 wa.$$

(3)

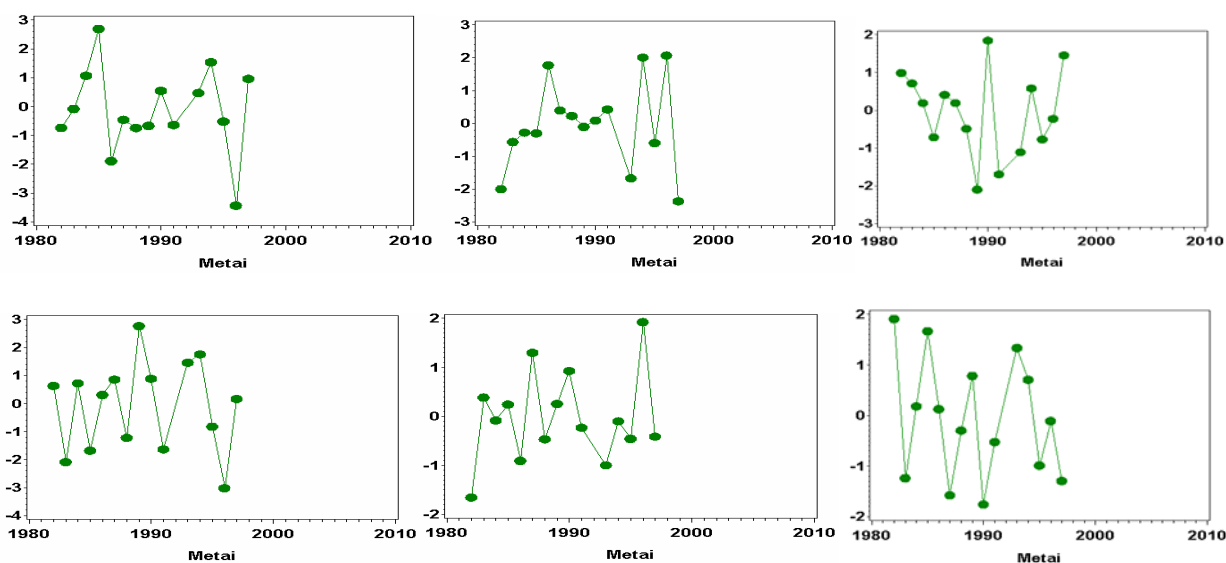
Kintamieji ea , nz , sa , sz , wa yra indikatoriniai kintamieji atitinkantys regionus (etnografinės grupes). Kintamasis $ea = 1$ rytų aukštaičius ir $ea = 0$ kitus regionus. Kiti kintamieji apibrėžiami analogiškai: šiaurės žemaičiai (nz), pietų aukštaičiai (sa), pietų žemaičiai (sz) ir vakarų aukštaičiai (wa).

Duomenų bazėje LIRECA užregistruotų anomalijų ir prognozuojamus modeliu (3) dažnumus kiekvienoje etnografinėje grupėje galima palyginti (20 pav.). Žiūrint į šiuos grafikus, matome, kad jau 1997 metais rytų aukštaičių ir šiaurės žemaičių regionuose registravimas suprastėjo. Pietų ir vakarų aukštaičių regionuose anomalijų dažnumai nukrypsta nuo bendros tendencijos tik nuo 2000 metų. Vakarų žemaičių regione registravimo kokybė pablogėja nuo 1999 metų, o pietų žemaičių regione informacija buvo pakankamai gerai surenkama net iki 2001 metų, išsiskiria tik paskutiniai 2002 metai.

Ar parinktas modelis tinkamai apibūdina turimus duomenis, galima spręsti iš standartinių liekanų grafiko. Apibendrinto tiesinio modelio standartinių liekanų grafikai (21 pav.) yra interpretuojami analogiškai kaip ir klasikiniuose tiesiniuose modeliuose. Neatsitiktinė taškų sklaida tokiame grafike rodo dispersijos vienalytiškumo prielaidos pažeidimą. Sisteminiai dėsningumai grafike gali reikšti blogą tiesinio prediktoriaus, sąryšio funkcijos arba tikimybinio skirstinio pasirinkimą. Šiuo atveju abejoti modelio adekvatumu nėra pagrindo.



20 pav. Anomalijų dažnumų prognozė vakarų, pietų ir šiaurės žemaičių bei vakarų, pietų ir rytų aukštaičių regionams (raudona linija – prognozė; žalia linija – faktinės reikšmės)



21 pav. Liekanų grafikai pietų, šiaurės, vakarų žemaičių bei rytų, vakarų, pietų aukštaičių regionams

Apibendrinus statistinio tyrimo rezultatus, galima teigti, kad remiantis taikytu modeliu įmanoma įvertinti duomenų iškreipymo mastą ir realius anomalijų dažnumus bei sudaryto modelio pagrindu atsakyti į klausimą, ar iš tiesų buvo suprastėjusi registravimo kokybė LIRECA duomenų bazėje kokybė ir kokie veiksniai galėjo tam turėti įtakos. Kadangi taikyti statistiniai modeliai pasiteisino, jais galima remtis ir vykdant retųjų ligų registraciją ir stebėseną.

6.3. Sergančiųjų retosiomis ligomis (polisindaktilijos pavyzdys) biologinės asimetrijos ypatumų įvertinimas

Tirtos keturios didelės šeimos, kuriose yra sinpolidaktilija. Didžiausias genealogijos medis, apimantis dešimt kartų yra antros šeimos. Iš viso tirta 55 asmenys (220 galūnių), iš kurių 33 buvo iš pirmos šeimos, 17 - iš antros šeimos, 4 - iš trečios šeimos ir 1 - iš ketvirtos šeimos.

Atlikus genotipo tyrimus, pirmoje šeimoje nustatyta 21 bazių poros duplikacija, lemianti polialanino pasikartojimo išsiplėtimą nuo 15 iki 22 alanino liekanos 22 šeimos nariams (22 pav.). Antroje, trečioje ir ketvirtoje šeimoje nustatyta 27 bazių poros duplikacija (22 pav.).

Analizuotų kaulų ilgio pokyčiai priklausomai nuo genotipo pateikti 2 lentelėje. Kiekvieno kaulo analizuotos Z reikšmės palygintos tarp asmenų, kuriems nustatyta 21 bp ar 27 bp duplikacija ir neturinčių mutacijos *HOXD13* gene.



22 pav. Normali nukleotidų seka (wt) ir alelės su 21 bp (pirma šeima) ir 27 bp (antra – ketvirta šeimos) duplikacija

2 lentelė. Kaulų ilgio pokyčiai asmenims, kuriems nustatyta *HOXD13* geno 21 bp ir 27 bp duplikacija

Genotipas	D1	D2	D5	PP1	PP2	PP5	VP2	VP5	GP1	GP2	GP5
+21 bp	3/34	1/34	1/34	4/34	0/34	2/34	2/34	4/34	1/34	2/34	4/34
+27 bp	7/24	0/22	1/24	6/24	5/24	4/24	1/21	9/21	4/24	3/20	4/20
Viso	10/58	1/56	2/58	10/58	5/58	6/58	3/55	13/55	5/58	5/54	8/54

D – delnakaulis; PP – pamatinis pirštakaulis; VP – vidurinis pirštakaulis; GP – galinis pirštakaulis

Nustatyta, kad nėra reikšmingų skirtumų tarp pirmos ir antros šeimos asmenų, kuriems nenustatyta mutacija ($p = 0,41$). Šie asmenys vertinti kaip kontrolinė grupė. Nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp pirmos šeimos ir kontrolinės grupės ($p = 0,93$), o antros šeimos ryškiai skyrėsi nuo likusių grupių: I delnakaulis buvo 1,06 standartinio nuokrypio (0,35 cm) trumpesnis ($p = 0,0036$), II pamatinis pirštakaulis buvo 1,12 standartinio nuokrypio (0,35 cm) ilgesnis ($p = 0,0022$) ir V vidurinis pirštakaulis buvo 1,42 standartinio nuokrypio (0,37 cm) trumpesnis ($p = 0,0002$) asmenims, kuriems buvo 27 bp duplikacija.

Nenustatyta 1, 2 ir 5 spindulių kaulų ilgių skirtumų tarp trijų grupių asmenų su skirtingais genotipais (normalus genotipas, 21 bp ir 27 bp duplikacija). Kiekvienam asmeniui tirta tiesioginė asimetrija, bendra asimetrija ir FA. Nenustatyta skirtumų tiriant tiesioginę asimetriją ($p = 0,25$). Tačiau bendra ir FA buvo reikšmingai didesnė asmenims, kurie turėjo 27 bp duplikaciją nei asmenims, kurie turėjo 21 bp duplikaciją ar

neturintiems mutacijos (atitinkamai $p = 0,04$ ir $p = 0,002$). Tai leidžia teigti, kad padidėjęs polialanino išsiplėtimo ilgis turi įtakos „raidos stabilumui“ ir kuo išsiplėtimas didesnis tuo „raidos stabilumas“ ryškiau sutrikdomas.

Apibendrinus tyrimo rezultatus, galima teigti, kad biologinė asimetrija, ypač FA gali atspindėti individo „raidos stabilumą“, todėl toks tyrimas leistų vertinti raidos nestabilumą retųjų ligų (anomalijų) atvejais.

6.4. Retųjų ligų (paveldimų ligų, įgimtų anomalijų), diagnozuotų genetinėje konsultacijoje, kiekybinių ir kokybinių požymių įvertinimas

(1) grupės išnagrinėti 235 asmenų su lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimu bei kitais didžiaisiais raidos defektais duomenys ir šie asmenys suskirstyti į tris pagrindines grupes: nechromosominiai sindromai – 70 asmenų; chromosominiai sindromai – 26 asmenys ir nepatikslintų sindromų grupė, kai lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimas buvo kartu su vienu ar daugiau didžiųjų raidos defektų – 141 asmuo. 2 pacientai, kuriems nustatyta holoprozencefalija ir jiems rastos chromosomų aberacijos, buvo įtraukti į dvi grupes.

3 lentelėje pateikta informacija apie nustatytus nechromosominius sindromus.

3 lentelė. Sindromai su lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimu

Nr.	Sindromas	Pacientų skaičius
1.	Marshallo – Smitho	1
2.	Amniono raiščių sekvencija	4
3.	Brachmanno – de Lange	1
4.	EEC	2
5.	Frontonazalinė displazija	1
6.	Goldenharo	3
7.	Holoprozencefalija	8
8.	Klippelio – Feilio	3
9.	Burnos – veido – pirštų (nenustatytas tipas)	4
10.	Pierre – Robino sekvencija	29
11.	Rubinšteino – Taybio	1
12.	Smitho – Lemli – Opitzo	1
13.	Sticklerio	2
14.	Treacher – Collinso	3
15.	Van der Woude	3
16.	Shprintzeno	1
17.	Waardenburgo, II tipas	1
18.	Walkerio – Warburgo	1
19.	<i>Proboscis</i>	1
	Viso	70

Didžiąją dalį šioje grupėje sudarė heterogeniškos etiologijos Pierre – Robino sekvencija (29 atvejai), holoprozencefalija (8 atvejai) ir amniono raiščių sekvencija (4 atvejai) (23 pav.). Van der Woude sindromas (24 pav.) patvirtintas atlikus molekulinis genetinius tyrimus (*IRF6* geno tyrimas).

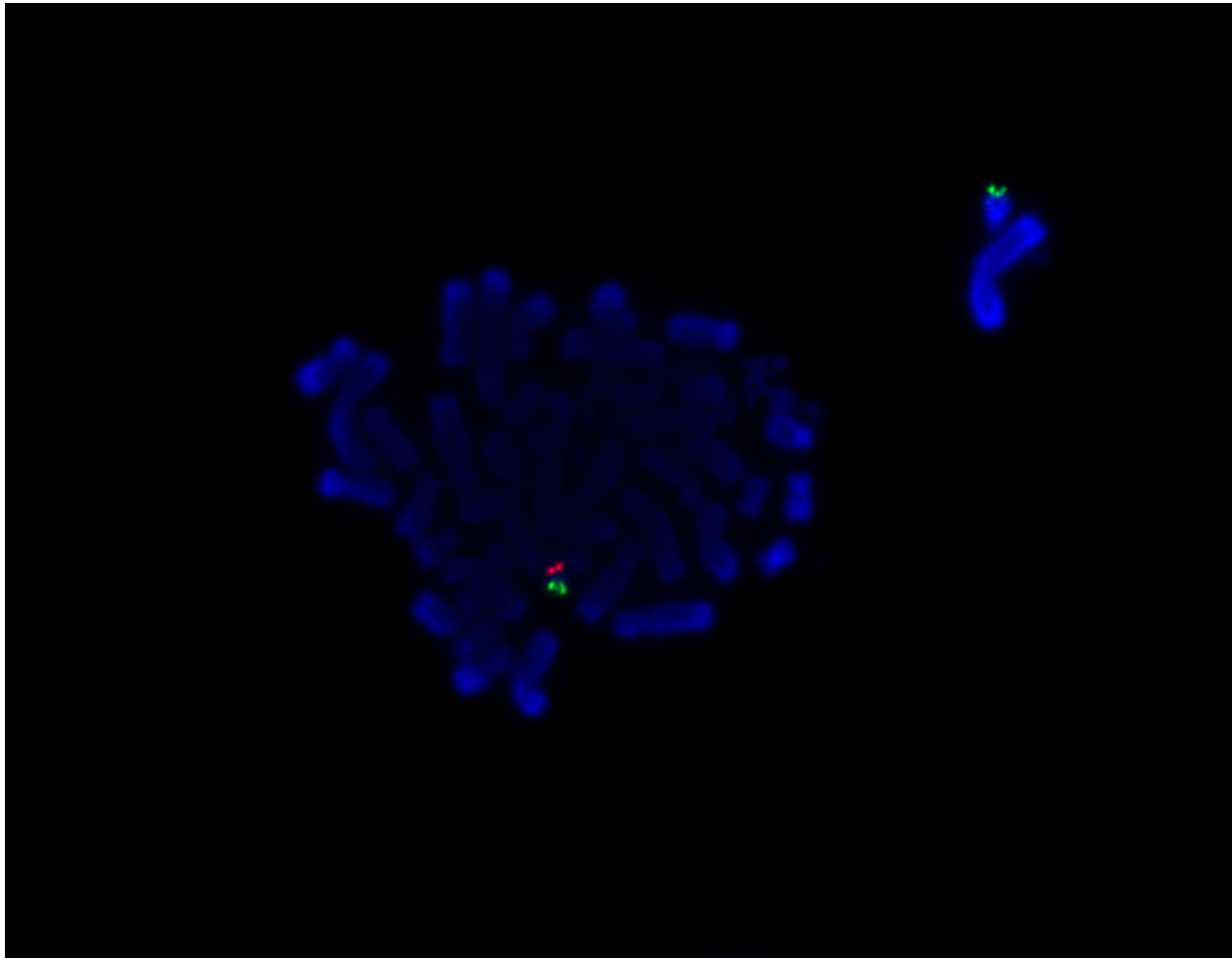
Shprintzeno sindromas patvirtintas atlikus FISH citogenetinį tyrimą (25 pav.).



23 pav. Amniono raiščių sekvencija (lūpos, gomurio nesuaugimas, veido plyšys iki akies, akies voko defektas, hidrocefalija)



24 pav. Pacientas, sergantis Van der Woude sindromu (lūpos, gomurio nesuaugimas ir duobutės apatinėje lūpoje)



25 pav. FISH citogenetinio tyrimo rezultatas, patvirtinantis Shprintzeno sindromą

141 pacientui nenustatytas patikslintas sindromas. Šiems pacientams dažniausiai buvo griaučių ir raumenų sistemos anomalijos, širdies ir kraujagyslių sistemos anomalijos bei veido (akys ir ausys) ir kaklo srities anomalijos.

26 pacientams nustatytos chromosomų aberacijos ir 16 iš jų nustatyta 13-os chromosomos trisomija (Patau sindromas) (26 pav.) bei 1 iš jų nustatyta 18-os chromosomos trisomija (Edwardso sindromas) (27 pav.). Kitiems pacientams nustatytos dalinės trisomijos, dalinės monosomijos, reciprokinės translokacijos, mozaikinis kariotipas.

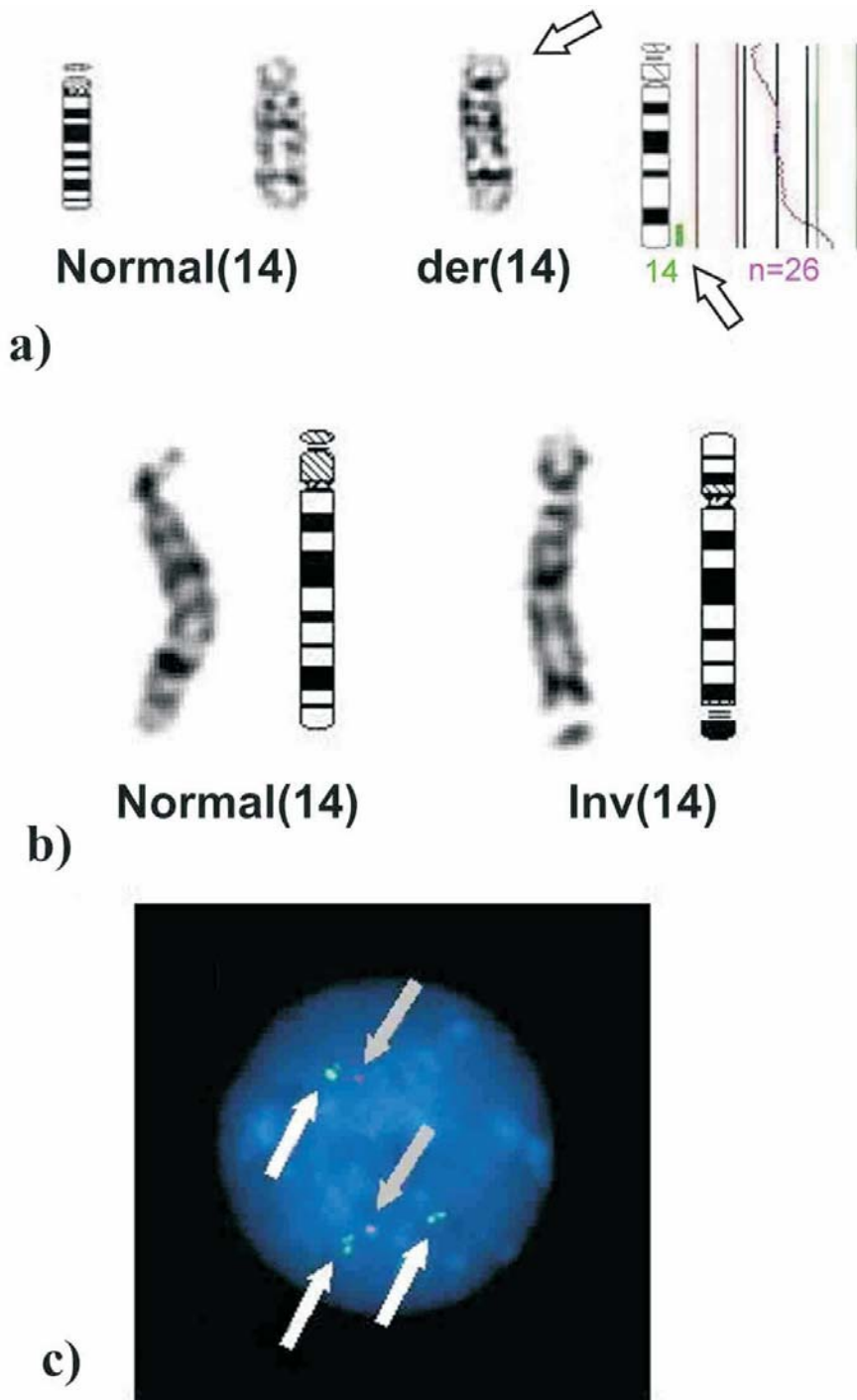
Vienam pacientui, kuriam diagnozuoti dauginiai raidos defektai: vienpusis lūpos ir gomurio nesuaugimas, mažosios anomalijos, psichomotorinės raidos atsilikimas, ištyrus kariotipą, nustatyta 46,XY,rec(14)dup(14q)inv(14)(p11.2;q32.1)mat. Atlikus palyginamosios genomo hibridizacijos tyrimą patvirtinta 14 chromosomos distalios dalies duplikacija (28 pav.). Probando motinos kariotipas: 46,XX,inv(14)(p11.2q32.1).



26 pav. Pacientas, sergantis Patau sindromu (mikrocefalija, mikroftalmija, stambi nosis, abipusis lūpos ir gomurio nesuaugimas)



27 pav. Pacientas, sergantis Edwardso sindromu (dolichocefalija, mikrogenija, netaisyklinga pirštų padėtis)



28 pav. Probando (a,c) ir jo motinos (b) citogenetinio tyrimo rezultatai:

(a) 14 chromosomos ir derivatinės 14 chromosomos su papildomu chromosomos fragmentu prie trumpojo peties (parodyta rodykle) ir 14 derivatinės chromosomos lyginamosios genomo hibridizacijos vaizdas, parodantis 14q chromosomos terminalinio regiono duplikaciją (parodyta rodykle); (b) 14 chromosomos pericentrinė inversija: norma (kairėje) ir inversija (dešinėje); (c) bakterijos dirbtinės chromosomos FISH citogenetinis interfazinio branduolio tyrimas: RP11-435F10 klonas parodo 3 signalus (šviesesnės rodyklės), atspindinčius regiono duplikaciją; centromerinis RP11-70F9 klonas parodo 2 signalus (tamsesnės rodyklės).

(2) grupės išnagrinėti 49 asmenys, kuriems kliniškai buvo nustatyta cistinės fibrozės diagnozė. Atlikti *CFTR* geno tyrimai ir nustatytos mutacijos pateiktos 4 lentelėje.

4 lentelė. *CFTR* geno mutacijos nustatytos 98 Lietuvos pacientų CF chromosomose

<i>CFTR</i> alelė	Chromosomų skaičius (reliatyvus dažnumas)
p.F508del	51 (52,0%)
p.R553X	4 (4,2%)
p.N1303K	2 (2,0%)
<i>CFTR</i> dele2,3(21kb)	2 (2,0%)
p.R75Q	1 (1,0%)
p.G314R	1 (1,0%)
p.W1282X	1 (1,0%)
g.3944delGT	1 (1,0%)
Nenustatyta	35 (35,8%)
Viso	98 (100%)

27 (55,1%) pacientams nustatytos *CFTR* geno mutacijos skirtingose alelėse: 17 pacientų buvo homozigotos pagal p.F508del, o 10 pacientų – sudėtiniai heterozigotos. Viena *CFTR* geno mutacija nustatyta 9 (18,4%) pacientų ir nei viena mutacija nenustatyta 13 (26,5%) pacientų.

Cistinės fibrozės eiga buvo sunki pacientams, kurie buvo homozigotos pagal p.F508del mutaciją, taip pat pacientams, kurie buvo sudėtiniai heterozigotos (4 pacientams nustatytas genotipas F508del/R553X; 2 pacientams – F508del/*CFTR*dele2,3(21kb); po 1 pacientą, kuriems nustatytas genotipas F508del/3944delGT; F508del/W1282X; F508del/N1303K). Lengva ligos eiga buvo 9 pacientams, kuriems nustatyta tik viena *CFTR* geno mutacija (7 pacientams nustatyta F508del/-; po 1 pacientą, kuriems nustatyta N1303K/-; R75Q/-) ir 1 pacientui, kuriam nustatytas genotipas F508del/G314R.

Pacientams nustatytos 8 skirtingos mutacijos, kuriomis remiantis galima patvirtinti cistinės fibrozės diagnozę ir prognozuoti ligos eigą.

(3) grupės išnagrinėtas 151 asmuo, iš kurių dviem įtartos ir patvirtintos retos monogeninės ligos.

Vienam pacientui, kuriam buvo įgimta pėdų limfedema (29 pav.) įtarta paveldima I tipo limfedema. Probando tėvui taip pat buvo panašūs klinikiniai požymiai. Atlikus *VEGFR3* geno tyrimą, nustatyta mutacija p.F1108del (fenilalanino netektis 1108 geno tirozino kinazės II domene). Nustatyta mutacija lemia klasikinę ligos eigą.



29 pav. I tipo paveldima limfedema (paburkusi pėda)

Kitam pacientui buvo įtarta ir patvirtinta Fabry liga – įgimtas glikosfingolipidų apykaitos sutrikimas, kurio paveldėjimas su X chromosoma susijęs recesyvus. Sergant šia liga alfa-galaktozidazės A aktyvumas yra mažesnis nei 1% ir dėl fermento stokos nesuskaidyti glikosfingolipidai kaupiasi ląstelių lizosomose ir organizmo skysčiuose. Dėl to pažeidžiami inkstai, širdis, akys, smegenų kraujagyslės. Ligoniams atsiranda galūnių parestezijos, deginančio pobūdžio delnų ir padų skausmai, angiokeratomos (30 pav.).



30 pav. Fabry liga (angiokeratomos krūtinės ląstos srityje odoje)

Pacientui buvo visi klasikiniai Fabry ligos požymiai ir atlikus *GLA* geno tyrimą nustatyta mutacija c.611G>A (p.Trp204X). Turintiems šią mutaciją ligos eiga yra klasikinė.

Savalaikis diagnozės nustatymas yra labai svarbus, nes Fabry liga – viena iš veiksmingiausiai pakaitine fermento terapija gydomų paveldimų medžiagų apykaitos ligų.

Apibendrinus tyrimo rezultatus, galima teigti, kad kiekvienam pacientui, sergančiam retąja liga (genetine liga, įgimta anomalija), būdingi bendrieji ir specifiniai požymiai. Fenotipo požymių pasireiškimo laipsnis ir įvairovė priklauso nuo genotipo, chromosomų aberacijų, egzogeninių veiksnių poveikio. Genotipo nustatymas svarbus ne tik tikslios diagnozės, prognozės nustatymui, bet ir gydymui bei ligos eigos vertinimui.

7. Išvados

1. Senosios anatominių preparatų kolekcijos - tai istorinis informacijos šaltinis apie retąsias ligas (įgimtas anomalijas), nes kai kurios anomalijos yra itin retos ir kartais tik tokios kolekcijos gali padėti daugiau sužinoti apie anomalijas geografiniame vienetė.
2. Remiantis statistiniais modeliais įmanoma įvertinti duomenų iškreipymo mastą ir tikrąjį anomalijų dažnumą, o pagal sudarytą modelį atsakyti į klausimus apie galimą registravimo kokybės pablogėjimo pagrindumą ir veiksnius, galėjusius tam turėti įtakos. Taikyti statistiniai modeliai pasiteisino analizuojant įgimtų ir paveldimųjų ligų duomenų bazes, todėl jais galima vadovautis ir atliekant retųjų ligų registraciją ir stebėseną.
3. Biologinė asimetrija, ypač fliuktacinė asimetrija, atspindi individo raidos stabilumą, todėl toks tyrimas gali padėti įvertinti sergančiųjų retosiomis ligomis (anomalijomis) raidos nestabilumą.
4. Fenotipo požymių pasireiškimo laipsnis ir įvairovė priklauso nuo genotipo, chromosomų aberacijų, egzogeninių veiksnių poveikio. Nustatyti genotipą svarbu siekiant ne tik tiksliau diagnozuoti ir prognozuoti, bet ir sėkmingiau gydyti bei įvertinti ligos eigą.

8. Numatomų mokslinių tyrimų kryptys ir perspektyvos

Retosios ligos - tai ypač mažai paplitusios ligos (gyvybei pavojų keliančios arba lėtai sekinančios ligos), kuriomis Europos Sąjungoje (ES) serga ne daugiau kaip 5 iš 10 000 asmenų, tačiau sveikatos priežiūros sistemoje jos yra labai svarbios, nes apie 6% gyventojų serga ar suserga tokiomis ligomis.

Genetinėje konsultacijoje dažnai diagnozuojamos retosios ligos, iš kurių 80% yra genetinės ligos. Planuojant asmens sveikatos priežiūrą, lėšas profilaktikai ir gydymui, svarbu žinoti tikslią informaciją apie retąsias ligas, todėl nacionaliniu mastu turi būti vykdoma retųjų ligų stebėseną.

Adekvati pagalba asmenims, sergantiems retosiomis ligomis, gali būti suteikta tik nustačius tikslią diagnozę. Tikslios diagnozės nustatymui svarbūs žmogiškieji ištekliai ir infrastruktūra. Ekspertinių sistemų taikymas diagnozuojant retąsias ligas yra svarbus veiksnys, palengvinantis specialisto darbą.

Atsižvelgiant į retųjų ligų svarbą mūsų visuomenėje numatomos šios tyrimų kryptys:

- retųjų ligų stebėsenos sistemos organizavimas Lietuvoje;
- retųjų ligų ekspertinės sistemos sukūrimas.

9. Cituojami literatūros šaltiniai

1. <http://eur-lex.europa.eu> (žiūrėta 2009-03-01).
2. Holtzman N.A. Rare diseases, common problems: recognition and management. *Paediatrics* 1978; 62 (6): 1056-1060.
3. Edmonds L.D. Birth defect surveillance at the state and local level. *Teratology* 1997; 56: 5 – 7.
4. Holtzman N.A., Khoury M.J. Monitoring for congenital malformations. *Ann Rev Public Health* 1986; 7: 237 – 266.
5. A new registry in Lithuania. *EUROCAT newsletter* 1995: 9 (1).
6. Jakimavičienė E., Drazdienė N., Tutkuvienė J. (2003). Newborns with different malformations: structure of congenital defects, familial and social factors. In The professor Gaston Victor Backman scientific conference (pp. 26 – 28). Riga Stradins University.
7. Van Valen L. A study of fluctuating asymmetry. *Evolution* 1962; 16 (2): 125-142.
8. Garn S.M., Cohen M.M., Geciauskas M.A. Increased crown-size asymmetry in tritomy G. *J Dent Res* 1970; 49: 465.
9. Wilber E., Newell-Morris L., Streissguth A.P. Dermatoglyphic asymmetry in fetal alcohol syndrome. *Biol Neonate* 1993; 64: 1 – 6.
10. Peretz B., Ever-Hadani P., Casamassimo P., Eidelman E., Shellhart C., Hagerman R. Crown size asymmetry in males with fra(X) or Martin – Bell syndrome. *Am J Med Genet* 1988; 30: 185 – 190.
11. Beckwith J.B. Museums, antiquarian books, and modern teratology. *Am J Med Genet* 1998; 77: 89 – 90.
12. Winter R.M., Baraitser M. *London Dysmorphology Database*. Oxford, Oxford University Press 1990.
13. Marquet C. *POSSUM. User's manual*, 4th ed. C.P. Expert Pty Ltd, Melbourne 1991.
14. Christensen R. *Log-Linear Models*. Springer, New York 1990.
15. *SAS/STAT Software: Changes and Enhancements through Release 6.12*, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA 1997.
16. Agresti A. *Categorical Data Analysis*, John Wiley & Sons, New York 1990.
17. Santer T.J., Duffy D.E. *The Statistical Analysis of Discrete Data*, Springer, New York 1989
18. Fienberg S.E. Contingency tables and log-linear models: basic results and new development. *Journal of the American Statistical Association* 2000; 95 (450): 643 – 647.
19. Zinkevičius Z. *The history of the Lithuanian language*. Vilnius 1998
20. Kučinskas V. Population genetics of Lithuanians. *Annals of Human Biology* 2001; 28: 1 – 14.
21. Poznanski A.K. The hand in radiologic diagnosis. With gamuts and pattern profiles. W.B. Saunders, Philadelphia 1984; pp. 46 – 54.
22. Garn S.M., Hertzog K.P., Poznanski A.K., Nagy J.M. Metacarpophalangeal length in the evaluation of skeletal malformation. *Radiology* 1972; 105: 375 – 381.
23. McLeod D.R., Coupland S.G. Asymmetry quantification utilizing hand radiographs. *Am J Med Genet* 1992; 44: 321 – 325.

24. Lietuvos miestų socialinė ir ekonominė raida. Statistikos rinkinys. Vilnius 1991.
25. Moterys ir šeima. Statistikos rinkinys. Vilnius 1993.
26. Natūralus gyventojų judėjimas. Lietuvos Statistikos departamentas.
<http://www.std.lt> (žiūrėta 2009-03-01).

10. Santrauka

Retosios ligos (RL) – tai ypač mažai paplitusios ligos (gyvybei pavojų keliančios arba lėtai sekinančios ligos), kuriomis Europos Sąjungoje (ES) serga ne daugiau kaip 5 iš 10 000 asmenų.

Pirmą kartą terminą „retosios ligos“ 1978 metais pavartojo Neilas A. Holtzmanas. Kiekviena RL ES serga apie 246 000 žmonių. Iš viso RL, kurių žinoma 5 000 – 8 000, koku nors gyvenimo etapu suseraga apie 6% ES gyventojų ir tai yra 29 – 36 mln. ligonių. Lietuvoje sergančių RL galėtų būti apie 200 000 žmonių.

Dauguma RL yra genetinės ligos (jos sudaro 80%), o likusios – kitų kategorijų retos vėžio formos, autoimuninės ligos, įgimtos raidos anomalijos, toksinės ir infekcinės ligos.

Habilitacijos procedūrai teikiamų mokslo darbų apžvalgoje nagrinėtos 22 mokslinės publikacijos.

Istoriniai šaltiniai apie RL gali būti anatominių preparatų muziejai, antikvarinės knygos medicinine tematika, tautosaka. Apžvalgoje nagrinėta Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto anatominių preparatų kolekcija, kurioje nustatytas unikalus žmogaus anotocefalijos atvejis ir 11 kitų nozologinių RL (įgimtų anomalijų) vienetų.

Pagrindinės priemonės žinioms apie RL turtinti ir klinikiniam moksliniam tyrimams plėtoti yra registrai ir duomenų bazės. Tai vienintelis būdas kaupti duomenis, kad būtų galima gauti pakankamo dydžio imtis epidemiologiniams ir (arba) klinikiniam tyrimams. Apžvalgoje nagrinėtos autopsijų ir Lietuvos paveldimų ligų ir įgimtų anomalijų (LIRECA) duomenų bazės, kurių analizės metu taikyti statistiniai tyrimo modeliai gali būti panaudoti registruojant RL. Taikyti tiesiniai modeliai: Puasono ir logistinė (binominė) regresija. Standartizuotų liekanų analizė parodė, kad modeliai yra adekvatūs ir gali būti naudojami.

Biologinė asimetrija įvertinta analizuojant polisindaktilijos sindromą. Nustatytos padidėjusios bendros ir fliuktacinės asimetrijos reikšmės atspindi nevienodą raidos plano ekspresiją abiejose bilateraliai simetriško organizmo dalyse sergant genetinė liga.

Šių dienų moksle tarpdisciplininė biomika (sisteomika) ir atskiros „omikos“, siekia išsiaiškinti organizmo funkcionavimo biologines ir chemines taisykles. Viena iš biomikos sričių yra fenomika. Šis terminas vartojamas augalų genetikoje, kai kalbama apie mutantų fenotipų analizę. Svarbus genetinio konsultavimo tyrimo metodas yra paciento fenotipo analizė. Siaurąja prasme fenotipas suprantamas kaip paciento išorės požymių apibūdinimas. Fenomikos terminas yra tinkamas apibūdinti ir RL sergančių pacientų išorės požymius.

Konsultuotų pacientų grupėje 10,1% pacientų diagnozuotos RL. Kiekybiniai ir kokybiniai požymiai analizuoti pacientų, sergančių monogeninėmis, chromosominėmis ligomis, teratogeniniais sindromais ir esant įgimtoms anomalijoms dėl kitų priežasčių.

RL fenomikos srityje numatyti darbai susiję su stebėsenos sistemos organizavimu Lietuvoje ir ekspertinės sistemos kūrimu.

Raktiniai žodžiai: retosios ligos, įgimtos anomalijos, fenomika, genetinis konsultavimas, fliuktacinė asimetrija, statistiniai modeliai.

11. Summary

Rare diseases (RD) – life menacing or slowly emaciating diseases of extremely low incidence

(less than 5 cases in 10,000 EU inhabitants). The term was launched by Neil A. Holtzman in 1978. There are about 5,000 – 8,000 RD, each manifesting itself in some life stage of about 6% of EU population, that amounts from 29 to 36 million people. In Lithuania that would make about 200,000 people.

The majority of RD are genetic (80%), the remaining consist of rare cancer forms, autoimmune diseases, inborn developmental anomalies, toxic or contagious illnesses.

The author presented an analytical review of 22 publications on RD. Historical indications about RD could be found in anatomical museums, ancient medical books, and folk art. In the collection of anatomical specimens of Medical Faculty of Vilnius University the author has discovered a unique case of human anotocephaly and eleven more nosological entities of RD (congenital anomalies).

The main sources for information on RD are registers and data bases. This is the only way to obtain sufficient samples for epidemiologic and/or clinical research. Lithuanian Register of Congenital Anomalies (LIRECA) and autopsies data base were reviewed by the author and analyzed by statistical research models applicable in registration of RD, in particular Poisson linear model and logistic (binomic) regression. Analysis of standardized remainders confirmed their adequacy and suitability.

Biological asymmetry was evaluated by analysis of polysyndactyly syndrome. The established increase of general and fluctuating asymmetry reflects unequal expression of developmental plan in both bilaterally symmetric sides of the organism in genetic diseases. Interdisciplinary biomics (systemics) and separate “omics” of today’s science strive to explicate biological and chemical rules of organism functioning. Phenomics is one of the branches of biomics. This term is usual in plant genetics, and means the analysis of mutant phenotypes. Analysis of patient’s phenotypes is one of important methods in genetic counselling. In the strict meaning “phenotype” is understood as the characteristics of patient’s external features. The term “phenomics” would be suitable for the holistic analysis of patients’ phenotypes.

RD amount to 10.1% patients counselled by the author. Quantitative and qualitative characteristics were analyzed in patients with monogenic, chromosomal diseases, teratogenic syndromes and congenital anomalies due to other factors.

Further tasks in RD phenomics are foreseen: organization of the RD monitoring system in Lithuania, and development of expert system.

Keywords: rare diseases, congenital anomalies, phenomics, genetic counselling, fluctuating asymmetry, statistical models.

12. Habilitacijos procedūroje apibendrinamų mokslo darbų sąrašas

STRAIPSNIAI

leidiniuose, įtrauktuose į Mokslinės informacijos instituto (ISI) duomenų bazes
(pateikiant pilną leidinio pavadinimą)

1. Opitz JM, **Utkus A.** Comments on biological asymmetry. *Am. J. Med. Genet.* 2001, vol. 101, No. 4, p. 359 – 369 (*ISI Proceedings*).
2. **Utkus A.**, Kazakevičius R, Ptašekas R, Kučinskas V, Beckwith JB, Opitz JM. Human anotocephaly (aprosopus, acrania-synotia) in the Vilnius anatomical collection. *Am. J. Med. Genet.* 2001, vol. 101, No. 2, p. 163–171 (*ISI Web of Science*).
3. Kjaer KW., Hansen L., Eiberg H., **Utkus A.**, Skovgaard LT., Opitz JM., Tommerup N. A 72-year-old Danish puzzle resolved-comparative analysis of phenotypes in families with different-sized HOXD13 polyalanine expansions. *Am. J. Med. Genet.* 2005, vol. 138, No. 4, p. 328 – 339 (*ISI Web of Science*).
4. Ghalamkarpour A., Morlot S., Raas – Rothschild A., **Utkus A.**, Mulliken J.B., Boon L.M., Vikkula M. Hereditary lymphedema type I associated with *VEGFR3* mutation: the first de novo case and atypical presentations. *Clin. Genet.* 2006, vol. 70, p. 330 – 335 (*ISI Web of Science*).
5. Giannattasio S., Bobba A., Jurgelevičius V., Vacca R.A., Lattanzio P., Serafina R.S., **Utkus A.**, Kučinskas V., Marra E. Molecular basis of Cystic Fibrosis in Lithuania: incomplete *CFTR* mutation detection by PCR-based screening protocols. *Genetic Testing*, 2006, vol. 10, no. 3, p. 169 – 173 (*ISI Web of Science*).
6. Morkūnienė A., Steponavičiūtė D., **Utkus A.**, Kučinskas V. Few associations of candidate genes with nonsyndromic orofacial clefts in the population of Lithuania. *J. Appl. Genet.* 2007, no. 48 (1), p. 87 – 89 (*ISI Web of Science*).
7. Morkūnienė A., Steponavičiūtė D., Ambrozaitytė L., **Utkus A.**, Linkevičienė L., Kučinskas V. Are *TGFA*, *TGFB3*, *GABRB3*, *RARA* and *BCL3* loci associated with nonsyndromic orofacial clefts? A Lithuanian study. *Biologija*, 2007, Nr. 1, p. 1 – 6 (*ISI Master Journal List, CAB Abstracts*).
8. Šliužas V., **Utkus A.**, Kučinskas V. Recombinant chromosome 14 due to maternal pericentric inversion. *J. Appl. Genet.*, 2008, No. 49 (2), p. 205 – 207 (*ISI Web of Science*).

STRAIPSNIAI

leidiniuose, įtrauktuose į kitas tarptautines duomenų bazes,
patvirtintas Lietuvos mokslo tarybos

9. Radavičius M., Sušinskas J., **Utkus A.** Lietuvos vaikų įgimtų anomalijų statistinis tyrimas. Liet. matem. rink., 2001, t. 41, spec. Nr., p. 469 – 477 (*MathSciNet (Mathematical Reviews)*).
10. Židanavičiūtė J., Radavičius M., Sušinskas J., **Utkus A.** Informacijos šaltinių apie Lietuvos vaikų įgimtų anomalijų paplitimą palyginamoji analizė. Liet. matem. rink., 2003, t. 43, spec. Nr., p. 565 – 570 (*MathSciNet (Mathematical Reviews)*).
11. Vasiliauskas A., **Utkus A.**, Matulevičienė A., Linkevičienė L., Kučinskas V. The incidence of cleft lip and/or palate among newborns in Lithuania, 1993 – 1997. Acta Medica Lituanica, 2004, vol. 11, No. 2, p. 1 – 6 (*Index Copernicus*).
12. Kuzminskienė J., Kaubrys G., Petroška D., **Utkus A.** Patomorfologiškai patvirtintas mitochondrinės miopatijos su encefalopatija klinikinis atvejis. Neurologijos seminarai, 2006, Nr. 10 (28), p. 88 – 93 (*Index Copernicus*).
13. Zarakauskaitė E., Matulevičienė A., **Utkus A.**, Kučinskas V., Linkevičienė L. Orofacial clefts with associated anomalies in Lithuanian. Acta medica Lituanica. 2007, t. 14, No. 1, p. 19 – 25 (*Index Copernicus*).
14. Dobrovolskienė R., **Utkus A.**, Tumienė B., Rainienė T., Czartoryska B. Fabry's disease: a clinical case and literature review. Medicina, 2007, vol. 43, suppl. 1, p. 139 – 144 (*PubMed/Medline*).
15. Dumčius S., Urbonas V., **Utkus A.** Cistinės fibrozės diagnostikos sunkumai. Medicinos teorija ir praktika, 2008, t. 14, Nr. 4, p. 371 – 377 (*Index Copernicus*).

STRAIPSNIAI

recenzuojamuose periodiniuose, tęstiniuose arba vienkartinuose mokslo leidiniuose

16. **Utkus A.** Teratogeniniai agentai (infekcijos) žmogaus embrionui ir vaisiui. Medicina, 2001, t. 37, Nr. 8, p. 749 – 758.
17. **Utkus A.**, Panavienė V., Šestel N. Clinical and biochemical phenotype of familial hypercholesterolemia. Laboratorinė medicina. 2002, spec. No., p. S35 – S37.
18. Benušienė E., **Utkus A.**, Bartsch O., Kučinskas V. Familial report of unbalanced X;22 translocation. Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in the mother. Proceedings of 12th fetal cell workshop, Prague, May 2001. Ed. Macek M., Bianchi D.W., Cuckle H. 2002, Karolinum press, Prague, p. 340 – 346.
19. Zarakauskaitė E., Priščeponkaitė Ž., **Utkus A.**, Matulevičienė A. Asmenų su lūpos ir (arba) gomurio skeltumu dermatoglifika. Laboratorinė medicina, 2004, Nr. 1 (21), p. 3 – 7.
20. Švilpauskaitė J., Ališauskaitė M., Vaičienė N., **Utkus A.**, Magistris M.R. Paveldima neuropatija su polinkio suspaudimo paralyžiams: atvejų aprašymai ir literatūros apžvalga. Neurologijos seminarai, 2004, Nr. 4 (22), p. 48 – 54.
21. Zarakauskaitė E., Priščeponkaitė Ž., **Utkus A.** Mikroanomalijų įvairovė ir dažnumas Lietuvoje gimusių naujagimių grupėje. Pediatrija, 2004, Nr. 4-5 (12-13), p. 94 – 98.
22. **Utkus A.** Širdies anomalijos: raidos klaida ar genetinis variantas? Pediatrija, 2005, Nr. 2 (15), p. 17-19.