

При объективном обследовании бросается в глаза характерный внешний вид больных: лицо опухшее, гиперемированное с багрово-синюшным оттенком, у некоторых больных — серое. Склеры субиктеричны, сосуды инъецированы. Голос хриплый, зев несколько гиперемирован, язык обложен, губы сухие, потрескавшиеся. Определяется крупноразмашистый тремор, тахикардия, часто — артериальная гипертония, диспепсические расстройства, усиленная жажда. Тonus мышц понижен, сухожильные рефлексы повышены, выявляется выраженный гипергидроз.

Всем больным с первого дня их обращения в наркологический кабинет назначали глюкосу (40% раствор внутривенно), магнезию (25% раствор), витаминотерапию. Наряду с этим 30 больных с самого начала лечения получали дифенизид по 0,5 утром и днем, 1,0 на ночь. Одновременно мы проводили наблюдения над группой из 30 больных с аналогичной картиной заболевания, которые на фоне того же дезинтоксикационного лечения получали плацебо. Длительность назначения дифенизида или плацебо составляла от 4 до 7 дней.

При оценке результатов лечения сопоставлялись изменения состояния больных в той и другой группе. При лечении дифенизидом значительное улучшение было достигнуто у 20 чел., улучшение — у 10; в то же время при назначении плацебо улучшение отмечено у 10, а у 20 эффекта не было.

В процессе терапии дифенизидом заметное улучшение в состоянии больных наблюдалось уже на 2-й день: уменьшались тревога, депрессия, страхи, улучшался ночной сон; он становился глубже, спокойнее, но длительность его оставалась недостаточной. На 3-й день лечения дифенизидом самочувствие больных продолжало улучшаться, выравнивалось настроение, исчезали немотивированные страхи, тревога, сон становился более продолжительным, сновидения переставали носить устрашающий характер. Появлялось чувство бодрости и уверенности в себе, улучшался аппетит. К концу 5-го дня лечения дифенизидом больные чувствовали себя вполне удовлетворительно. Вегетативные же расстройства и тремор исчезали медленнее, а к 7-му дню лечения они практически полностью отсутствовали.

У больных, которые получали плацебо, самочувствие улучшилось в незначительной степени. У 10 из них уменьшились страх, тревога, слабость, головные боли, тошнота, улучшился аппетит. Но большинство больных продолжало испытывать чувство тревоги, беспричинного страха, были депрессивными. Сон был резко нарушен, сопровождался кошмарными сновидениями, некоторые больные предпочитали вообще не ложиться спать, не выключали свет, так как в темноте у них возникали устрашающие галлюцинации. На 5-й день наблюдения больным был назначен дифенизид, который быстро приводил к исчезновению основных симптомов похмелья.

Наиболее эффективным было лечение алкогольной абстиненции у лиц более молодого возраста (до 40 лет) и с меньшей длительностью алкоголизма (до 12 лет). В этих случаях больные непосредственно после купирования похмельного синдрома не испытывали влечения к употреблению алкоголя. При менее выраженном терапевтическом эффекте у больных длительным и тяжелым алкоголизмом сохранилось желание выпить: у 10 из 20 таких больных в течение ближайших 3—5 дней после окончания лечения вновь возник запой.

Сравнивая общие результаты лечения в группах больных, которые получали дифенизид и плацебо, нужно заметить, что лечение дифенизидом приводило к сокращению периода похмелья в 2—3 раза. При этом речь идет об ослаблении абстинентных явлений и влечения к повторному употреблению спиртных напитков, но не о подавлении этого влечения. Следует особо подчеркнуть, что наряду с транквилизирующим эффектом дифенизид оказывает отчетливое регулирующее влияние на нарушенные функции вегетативной нервной системы. Препарат представляется полезным в качестве средства для купирования синдрома тяжелого похмелья.

Поступила 17 мая 1973 г.

УДК 616.832 — 007.235

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ ТЕХНИКИ В МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

*В. М. Сироткин, И. Пазони, Р. Х. Фарзан, В. В. Демарина,
В. И. Петрова, Л. Ф. Шатруков, А. И. Шепеткина,
Ш. З. Камалетдинов, Р. И. Ярмухаметов*

Казанский ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. С. В. Курашова, Казанский инженерно-строительный институт, ГНИПИ-ВТ, вычислительный центр Физико-технического института Казанского филиала АН СССР

Основной практической задачей медико-генетической консультации является вероятностное прогнозирование наследования болезни потомком. Этим в известной мере стимулировалось развитие некоторых областей так называемой математической гене-

тики и вариационной статистики. Вычислительная техника открывает новые возможности для исследований во многих областях медицинской генетики, как об этом свидетельствует наш опыт клинко-генетического изучения сирингомиелии.

Сирингомиелия относится к числу заболеваний, этиологическую верификацию которых возможно осуществить лишь на аутопсии, в отдельных случаях во время операции или с помощью сложных и небезопасных миелографических процедур. Поэтому для отбора достаточно информативных признаков наиболее подходящим является семиологический анализ массовых серий случаев сирингомиелии из числа прошедших методически однообразное обследование в одной неврологической клинике.

Для клинко-семиологического анализа 712 историй болезни с диагнозом «сирингомиелия», не вызвавшим сомнений при поступлении и выписке больного в клинику нервной болезней Казанского медицинского института, мы использовали электронно-вычислительную машину (ЭВМ) Минск-22. Информацию, содержащуюся в каждой истории болезни, мы переносили на стандартную карту, где знаками плюс и минус отмечали наличие или отсутствие каждого из 351 закодированного симптома, признака или условия протекания болезни; графа оставалась свободной, если соответствующие данные отсутствовали. Максимальный объем информации, содержащийся в каждой карте, не превышал 500 бит.

В ходе использования упомянутой формализованной схемы выявился ряд недостатков, устранить которые было уже поздно. Очевидно также, что несмотря на значительный объем информации, извлекаемой из историй болезни, он был стандартизован, и за его пределами оставались многие редкие особенности, которые пришлось учитывать безмашинно.

Задание для программирования предусматривало: подсчет числа носителей признака (или их комбинаций) и процент к общему числу обследованных, частоту каждого из учитываемых первых признаков болезни в различных возрастных группах, определение вероятности двусторонних нарушений чувствительности, движения, вазомоторно-трофических функций, определение корреляций некоторых признаков болезни, терапевтические результаты применения некоторых лечебных комплексов. В итоге была получена количественная оценка информативности большого числа симптомов и признаков сирингомиелии, которая может быть использована в дифференциально-диагностической работе, в том числе и при помощи ЭВМ.

Мы убедились, что для семиологического анализа с определением частоты признака и элементарных корреляций излишне обращение к сложным счетно-решающим устройствам; можно обойтись простыми суммирующими машинами. При этом не только уменьшается стоимость работы, но и повышается надежность, так как можно ограничиться занесением информации на перфокарты без дальнейшего переноса на магнитную ленту.

В соответствии с современной тенденцией изучения патогенеза наследственных болезней на молекулярном уровне были проведены поисковые исследования топико-биохимических корреляций при сирингомиелии с использованием ЭВМ. У 200 больных сирингомиелией проведено исследование 17 биохимических параметров венозной крови (характеризующих состояние белкового, мукополисахаридного и минерального обмена), взятой одновременно из обеих локтевых вен, причем у больных, получавших рентгенотерапию, дважды: до и после облучения. «Информационный массив», переданный для программирования в форме таблиц, содержал закодированные в альтернативной форме сведения о наличии у каждого больного 8 учетных неврологических признаков в соответствующей руке, из которой брали кровь для биохимических исследований, а также цифровые результаты последних.

Алгоритм предусматривал сортировку результатов исследования каждого биохимического параметра по наличию в соответствующей руке определенного симптома или их комбинаций (всего 20) с подсчетом числа членов ряда, среднего арифметического и его четырех вариационно-статистических характеристик.

Выходные данные были распределены по 8 клиническим группам и 17 биохимическим параметрам; для каждого параметра выдано по 20 средних с их вариационно-статистическими характеристиками, записанными в стандартном порядке одна под другой, соответственно наличию определенных неврологических признаков и их комбинаций. Наглядность подобной печати выходных данных позволила сразу выделить отклонения каждого биохимического параметра в сторону увеличения или снижения и отобрать из 200 полученных средних несколько десятков контрастирующих пар. Последующий клинко-статистический анализ средних производили безмашинно, уровень достоверности различий средних каждого параметра оценивали с помощью теста t .

В результате были установлены особенности биохимического состава периферической крови, отражающие регионарные нарушения обмена соединительной, костной и мышечной ткани, вызванные деафферентацией, десимпатизацией и моторной денервацией [2]. Таким образом, в поисках клинко-биохимической корреляции применение ЭВМ неизмеримо увеличило количество исследованных вариантов и, соответственно, возможности получения нового научного результата.

Прогнозы наследования болезни потомком базируются на установлении типа наследования. В отношении сирингомиелии это затрудняется тем, что вследствие низкой пенетрантности и малой экспрессивности соответствующего генотипа болезнь весьма

редко встречается у ближайших кровных родственников, и семейные случаи сиригомиелии не составляют более $1/50$ общего числа наблюдений. Поэтому для генетического анализа можно было использовать лишь всю совокупность нотированных в мировой литературе семейных случаев этой болезни. Однако во многих описаниях отсутствовали полные сведения о числе здоровых членов семьи, что делало невозможным применение классических методов анализа расщепления: «сисбсов», «пробандов», «априорного» и в том числе метода М. В. Игнатьева (1936).

Идея разработки нового метода возникла из практики посемейного генеалогического анализа, в которой чисто иллюстративно относят к доминантному типу родословные, отражающие наличие болезни во всех поколениях без пропуска, и, напротив, к рецессивному — когда в браке фенотипически здоровых гетерозиготных носителей появляются больные дети. Для количественной характеристики уровня подобной «вертикальности» построения родословной нами были предложены дробные характеристики. Одна из них представляет отношение числа больных детей от здоровых родителей к числу больных детей от больных родителей, другая — отношение числа семей, в которых болеют два ребенка и более, к числу больных детей от больных родителей. Исходя из пропорций генотипов различного состава, устанавливаемых из закона Харди — Вейнберга и в зависимости от частоты соответствующего аллеля, мы вычислили вероятность всех возможных брачных сочетаний, затем вероятности фенотипических проявлений болезни при различной пенетрантности. После ряда преобразований были получены удобные для практического использования математические выражения упомянутых характеристик в зависимости от частоты мутантного аллеля и уровня его пенетрантности. Одна из них также менялась в зависимости от демографической структуры популяции (по числу детей в семьях) и рассчитывалась отдельно для городского и сельского населения. Представленные в графической форме упомянутые функции для доминантного и рецессивного типов наследования оказались достаточно дискретны, чтобы служить показателями типа наследования. Теоретическая часть этой разработки опубликована детально [3б]. Значения предложенных характеристик были протабулированы на ЭВМ «Наири» и сведены в таблицы для практического использования. Определение типа наследования по новому методу проводится путем сравнения действительного значения с предварительно рассчитанными для доминантного и рецессивного типов наследования при различной пенетрантности и разной частоте аллеля. Описание практического применения метода и упрощенные таблицы опубликованы [3в].

В ходе настоящей работы возникла необходимость заменить точную, но громоздкую формулу количественного выражения зависимости частоты доминантного заболевания от частоты соответствующего аллеля в популяции более простым выражением. Используя известное в дифференциальном исчислении разложение функции в ряд, мы получили приближенное выражение, аппроксимирующее точную формулу с точностью, вполне достаточной для медико-биологических исследований [3а].

Наш опыт использования математических методов и вычислительной техники для медико-генетических исследований убедил нас в необходимости содружества специалистов разных профессий и кооперирования учреждений для привлечения необходимой техники. Это творческое содружество становится эффективным, когда в нем достаточно точно определена роль каждого участника. Так, клиницист должен представить полное феноменологическое описание явления. Специалист-смежник должен обеспечить методическую безупречность метрического приема, привлекаемого для количественного изучения характеристик в медико-биологическом исследовании. Вместе с клиницистом они должны представить результаты исследования в графической или числовой форме, отражающей функцию. Роль математика в этом содружестве — придать количественной закономерности форму математического выражения, допускающую его использование на практике. Наконец, программист находит пути применения ЭВМ для получения конечного результата. Несомненно, что введение курса высшей математики в программы медицинских вузов будет способствовать улучшению взаимопонимания врачей и математиков в комплексных исследованиях с применением вычислительной техники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатьев М. В. Неврология и генетика. Изд. Всесоюз. ин-та экспериментальной медицины. М.—Л., 1936.— 2. Сироткин В. М., Иванова Л. С. Журн. невропатол. и психиатр., 1970, 70, 9.— 3. Сироткин В. М., Пазони И., Фарзан Р. Х. а) Цитология и генетика, 1969, 3, 5; б) Генетика, 1971, 7, 7; в) Клин. мед., 1972, 12.

Поступила 3 января 1974 г.