

Ю.А. Ершов

ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛОМИКА

Учебник для студентов биологических
и медицинских факультетов

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ
в качестве учебника к использованию в образовательных учреждениях,
реализующих образовательные программы ВПО по дисциплине
«Молекулярная диагностика» по специальности «Лечебное дело»

Регистрационный номер рецензии 315 от 11 июня 2015 года
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

Глава 4

МЕТАБОЛОМИКА

Метаболомика (от англ. *metabolomics*, греч. *metabolism* + суффикс *-omics* — «полный, целый, весь») — научная область, изучающая совокупность всех исходных, промежуточных и конечных продуктов метаболизма и их количественное содержание в организме.

Составные части метаболомики:

- геномика — идентификация генов человека и мутаций, приводящих к наследственным заболеваниям;
- транскриптомика — идентификация и определение количества матричных РНК, кодирующих белки, определение закономерностей экспрессии матричных РНК;
- РНомика — идентификация и определение количества некодирующих РНК, определение закономерностей экспрессии некодирующих РНК;
- протеомика — идентификация, определение количества индивидуальных белков в биопробах (крови, спинномозговой жидкости, моче, биопсии);
- липидомика — идентификация, определение количества липидов в биопробах (кровь, спинномозговая жидкость, моча, биопсии).

На рис. 4.1 представлена обобщенная схема процедур автоматизированной постановки диагноза и метода лечения в метаболомике. На схеме показан путь создания моделей, на основе которых выводится метаболический профиль пациента. Важной процедурой является сопоставление индивидуальных показателей с метаболомными показателями в норме и при различных патологиях, хранящимися в базе накопленных и постоянно обновляемых данных в памяти компьютера.

Примером применения метаболомики на основе традиционных методов молекулярной диагностики может служить диагностика ранних артритов.

Артрит (от греч. *arthron* — «сустав» и *-itis* — «воспаление») — собирательное обозначение любых болезней (поражений) суставов.

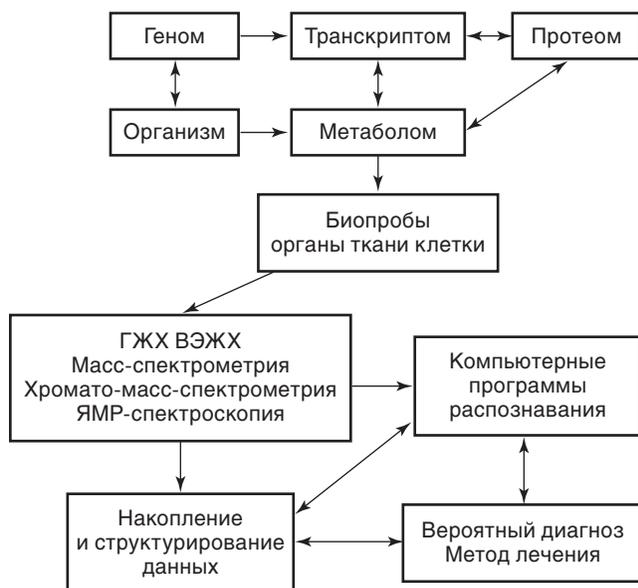


Рис. 4.1. Обобщенная схема процедур автоматизированной постановки диагноза и метода лечения в метаболомике

Артрит является распространенным заболеванием в человеческой популяции. Наиболее широко распространены ревматоидный, **подагрический** и **псориатический** артриты.

Ревматоидный (от греч. ῥευμα — «течение») артрит — системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом. Причины заболевания неизвестны. Косвенные данные — увеличение количества лейкоцитов в крови и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — указывают на инфекционную природу процесса.

Подагра (от греч. *πoδapα* — «ножной капкан») — гетерогенное по происхождению заболевание, которое характеризуется отложением в различных тканях кристаллов солей мочевой кислоты — уратов. Отложение кристаллов происходит из-за повышенного содержания мочевой кислоты в полости сустава в результате нарушения метаболизма пуринов (см. главу 3).

Избыток пуриновых нуклеотидов приводит к чрезмерному образованию и накоплению уратов. Мочевая кислота в норме растворима в

крови и выделяется почками с мочой. У пациентов с подагрой кристаллы откладываются в хряще суставов. В результате развивается воспаление суставов, что вызывает боль и припухание этих суставов.

Псориатический артрит — хроническое прогрессирующее заболевание суставов, ассоциированное с псориазом.

Причина псориаза и псориатического артрита в настоящее время неизвестна. Поражение суставов при псориазе нередко напоминает ревматоидный артрит, подагру, реактивный артрит.

Диагностика артритов, особенно на ранних стадиях, представляет собой сложную задачу. Это связано с тем, что причины, вызывающие сходные воспалительные процессы в суставах, могут быть при различных артритах.

Причинами развития артрита могут быть какой-либо инфекционный процесс, аллергия, аутоиммунные заболевания, нарушения обмена веществ, травма сустава.

Существуют и такие воспалительные заболевания суставов, этиология которых до сих пор до конца не выяснена. Ревматоидный артрит — пример такой патологии.

Для выбора терапии артрита необходимо, насколько это возможно, поставить диагноз и определить, какой именно фактор привел к развитию патологического процесса.

Диагностика артрита определяется комплексом данных, в том числе к ним относятся:

- тщательный сбор анамнеза;
- выявление связи с аллергическими, инфекционными заболеваниями, травмой;
- выявление характерной клинической картины артрита;
- лабораторные методы анализа (признаки воспаления, повышение уровня мочевой кислоты, синовиальная жидкость, наличие антител к гемолитическому стрептококку группы А и др.);
- инструментальная диагностика (рентгенография, УЗИ, компьютерная или магнитно-резонансная томография);
- статистическая обработка полученных данных и постановка диагноза.

Одним из широко применяемых методов обработки полученных данных является кластерный анализ.

При кластерном анализе анализируемого множества данных проводят разбиение этого множества на непересекающиеся подмножества так, чтобы элементы данного подмножества отличались между собой в значительно меньшей степени, чем элементы разных подмножеств.

В кластерном анализе не используют априорные предположения о вероятностной природе исходной информации.

На рис. 4.2 представлены результаты кластерного анализа данных по мониторингу содержания уратов в крови и моче группы здоровых и больных разными формами артрита пациентов.

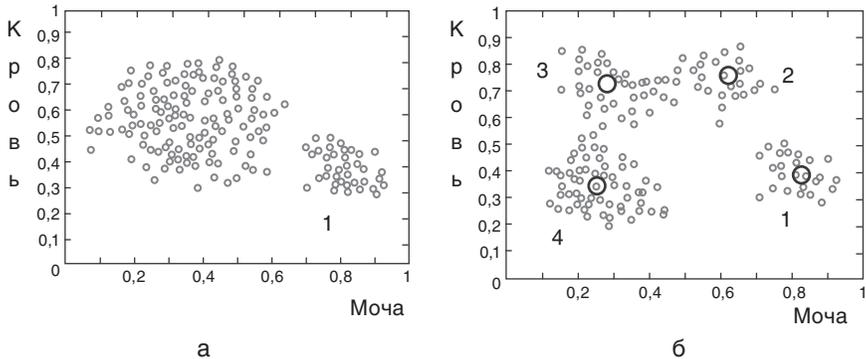


Рис. 4.2. Кластерный анализ данных по мониторингу содержания уратов в крови и моче группы здоровых и больных разными формами артрита пациентов: а — корреляция данных до кластерного анализа — явно выделена только нормогруппа здоровых пациентов; б — результат кластерного анализа — явно выделены центры кластеров и границы между множествами здоровых (1) и больных псориазом (2), ревматизмом (3), подагрой (4)

В результате кластерного анализа получают четкое разделение пациентов с разными формами патологий. Корреляция данных в результате кластерного анализа явно выделяет центры четырех кластеров, и отслеживаются границы между множествами здоровых и больных ревматоидным, подагрическим и псориатическим артритами.

Основной трудностью в диагностике артрита является то, что ни один из методов лабораторной или инструментальной диагностики заболевания не позволяет однозначно и точно поставить правильный диагноз. Для диагностики артрита, выявления его причины, а следовательно, правильного выбора назначаемого лечения необходимо комплексное обследование пациента. Все данные, полученные при обследовании, затем должны быть связаны с клинической картиной заболевания.

Основой автоматической системы диагностики артритов является вектор состояния V пациента — комплекс диагностических данных.

Вектор состояния V включает клинический минимум обследования пациента.

Для сбора клинических данных разработана анкета, содержащая набор параметров и диагноз, являющийся ответом (врач вводит в базу данных ЭВМ).

На основе компьютерной обработки исходных клинических данных в нейронных сетях в качестве значимых приняты следующие параметры — компоненты V_i вектора состояния V .

1. Заболевания и другие факторы, предшествующие артриту (V_1).
2. Симптомы, предшествующие артриту (V_2).
3. Боль в суставах (V_3).
4. Индекс припухлости (V_4).
5. Индекс массы тела (V_5).
6. Утренняя скованность (V_6).
7. Количество воспаленных суставов (V_7).
8. Подъем температуры тела (V_8).
9. Функциональная недостаточность суставов (V_9).
10. Наличие подкожных образований (V_{10}).
11. Степень поражения кожи, ногтей (V_{11}).
12. Артериальная гипертензия (V_{12}).
13. Степень поражения сердца (расширение границ) (V_{13}).
14. Рентгенография суставов (степень поражения) (V_{14}).
15. ЭКГ (V_{15}).
16. УЗИ (V_{16}).
17. Рентгенография грудной клетки (V_{17}).
18. Hb (V_{18}).
19. СОЭ (V_{19}).
20. С-реактивный белок (V_{20}).
21. Ревматоидный фактор (V_{21}).
22. Мочевая кислота (кровь) (V_{22}).
23. Холестерин (V_{23}).
24. Глюкоза (V_{24}).

Диагностические параметры (компоненты V_i вектора состояния) нормируют по отношению к значениям этих параметров у здоровых людей. Нормированные параметры представляют в виде полярных диаграмм (рис. 4.3, 4.4).

Полярные диаграммы наглядно отображают диагноз пациента для врача и удобны для компьютерной обработки при автоматизированной системе диагноза.

При компьютерной обработке в программе на нейронных сетях используют априорную информацию, полученную на основе анализа