

Тактика опознания типовых патологических расстройств на фоне накопления С-терминального белкового фрагмента коллагена I типа в панели соотношений персональных показателей водно-электролитного обмена

А. В. Соломенников¹, С. Л. Богданова², А. И. Тюкавин¹, Н. А. Арсениев¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Материал настоящего исследования основан на результатах архивных данных обследования 82 пациентов (№ 1–82) с различной патологией опорно-двигательной системы, имевших в истории болезни необходимый для анализа набор лабораторных показателей, отвечающих требованиям создания экспертно-аналитической системы. В настоящей работе для расчетов и построения панели соотношений использовали ряд, представленный показателями водно-электролитного обмена. Используя предложенную методику, авторы выявили в персональных лабораторных данных у пациентов с высоким показателем B-cross Lap отличающиеся комплексы B-cross Lap-ассоциированных связей, тем самым дифференцируя различные типы патологических расстройств и предлагая их в качестве образов типовых патологических нарушений, которые могут быть опознаны в персонализированных лабораторных данных. Авторы обращают внимание, что приведенные и описанные комплексы B-cross Lap-ассоциированных связей не исчерпывают все возможные варианты отличительных особенностей формирования панели соотношений электролитов, но позволяют разработчикам положить начало созданию архива базы знаний образов расстройств, которая будет пополняться по мере накопления клинического материала и использоваться в их опознании при оценке лабораторных данных в каждом конкретном случае. В перспективе авторы планируют к разработке экспертно-аналитические системы на основе рутинных лабораторных данных, которые будут способны дифференцировать, в частности, наиболее часто встречающиеся расстройства костного обмена, а также осуществлять мониторинг эффективности терапии без применения сложных и дорогостоящих иммунохимических методов в ЛПУ общего профиля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обмен костной ткани, лабораторная диагностика, экспертно-аналитическая система.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при подготовке данного материала.

Tactics of recognition of typical pathological disorders on background of accumulation of C-terminal protein fragment of collagen I type in panels of ratio of personal indicators of water-electrolyte metabolism

A. V. Solomennikov¹, S. L. Bogdanova², A. I. Tyukavin¹, N. A. Arseniev¹

¹St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

²Turner National Medical Research Center for Pediatric Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The material of this study is based on the results of archival examination data of 82 patients (No. 1–82) with various pathologies of the musculoskeletal system, who had a set of laboratory parameters necessary for analysis in their medical history that meets the requirements for creating an expert analytical system. In this work, for calculations and construction of a panel of ratios, we used a series represented by indicators of water-electrolyte exchange. Using the proposed method, the authors identified in personal laboratory data in patients with a high B-cross Lap index different complexes of B-cross Lap-associated connections, thereby differentiating various types of pathological disorders and offering them as images of typical pathological disorders that can be identified in personalized laboratory data. The authors note that the given and described complexes of B-cross Lap-associated bonds do not exhaust all possible variants of the distinctive features of the formation of an electrolyte ratio panel, but allow developers to start creating an archive of the knowledge base of images of disorders, which will be updated as it accumulates, clinical material and be used in their identification in the evaluation of laboratory data in each case. In the future, the authors plan to develop expert-analytical systems based on routine laboratory data that will be able to differentiate, in particular, the most common disorders of bone metabolism, as well as monitoring the effectiveness of therapy without the use of complex and expensive immunochemical methods in general hospitals.

KEY WORDS: bone tissue exchange, laboratory diagnostics, expert-analytical system.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The authors declare no funding for the preparation of this material.

Введение

Диагностика и понимание отличительных особенностей процессов метаболизма костной ткани необходимо клиницисту для оценки нарушений этого обмена, выбора стратегии индивидуальной терапии, оценки результатов лечения [1]. Однако клинические симптомы этих нарушений достаточно разнообразны и для своей дифференциальной диагностики требуют дополнительных инструментальных и лабораторных исследований [2].

Вместе с тем традиционный подход к анализу лабораторных данных, основанный на принципах выявления «норма / не норма», не раскрывает внутренней структуры связей динамики оцениваемого параметра с другими показателями, что существенно снижает диагностическую ценность проводимых дополнительных исследований [3]. Нами предложен новый метод оценки получаемых лабораторных данных, позволяющий выявлять скрытые связи между ними [4, 5].

Цель исследования

Обоснование метода повышения информативности клиничко-лабораторных исследований у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата на базе использования экспертно-аналитических систем и перспектив его применения в оценке персональных особенностей формирования патологии на фоне высоких показателей С-терминального фрагмента коллагена I типа (B-crossLaps).

Материалы и методы исследований

Материал настоящего исследования основан на результатах архивных данных обследования 82 пациентов (№ 1–82) с различной патологией опорно-двигательной системы, лечившихся в НИИ имени Г. И. Турнера (Санкт-Петербург) и имевших в истории болезни необходимый для анализа набор лабораторных показателей, отвечающих требованиям создания предлагаемой экспертно-аналитической системы.

Сбор информации осуществлялся на основе случайной выборки. Средний возраст пациентов составил $9,90 \pm 0,55$ года. В основной массив включались пациенты, имевшие в истории болезни результаты исследования электролитного состава плазмы: Na, K, $Ca_{\text{общ}}$ (Ca общего), Ca_i (Ca ионизированного), F (фосфатов), Cl (хлоридов) K_г (креатинина), U_г (мочевины), Са мочи (определялись с использованием анализатора AVL9180 и AU 480 Beckman Coulter). Значения витамина D, паратиреоидного гормона (ПТГ), TP1NP, B-crossLaps и остеокальцина (ОК) определялись на анализаторе cobas e411 (Roche Diagnostics) с использованием реактивов производителя.

Обработка полученных результатов

В основе метода, использовавшегося для индивидуальной обработки и анализа полученных лабораторных данных, лежит методика расчетов соотношений определенного кластера лабораторных показателей, характеризующего один из видов обмена или функциональную группу [4, 5].

Далее оценивали совпадения (коэффициенты корреляции; ККр) особенностей структурной деформации панели соотношений на фоне роста абсолютных показателей определявшихся аналитов между собой. При этом предполагалось, что их совпадение (структуры панели соотношений) свидетельствует о едином участии в формировании фиксируемых изменений, т. е. едином механизме возникающих расстройств [5].

В настоящей работе для расчетов и построения панели соотношений электролитов (ПСЭ) использовали ряд, способный характеризовать водно-электролитный обмен, который включал в себя значения НСТ, МСНС, Na, K, Ca, Cl, F, K_г, U_г. После построения соотношений второго уровня [5] ряд «опорных» точек (число рассчитанных соотношений) в панели достигало $n = 630$.

Согласно М. Б. Славину (1989) при таком числе наблюдений для подтверждения знака ККр с уровнем значимости $p < 0,01$ значение r (ККр) должно превышать [0,14]. Однако, учитывая достаточно вероятную, как прямую, так и опосредованную функциональную связь в целостном организме между различными показателями, при анализе полученных данных эмпирически было принято считать значимыми ККр $> [0,5]$ (коэффициент детерминации более 25%) и высокими ККр $> [0,7]$ (коэффициент детерминации более 50%).

Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Полученные результаты

После предварительного просмотра полученных данных для персонального анализа были выделены пациенты, демонстрировавшие высокие значения B-cross Laps ($> M + G$; $M = 1,37 \text{ ng/mL}$, $G = 0,65 \text{ ng/mL}$) составившие группу $n = 11$. При этом в трех наблюдениях (№ 7, 49 и 82) ККр влияния роста B-cross Laps на интегральную панель превышал значение [0,7], что свидетельствовало о высоком избирательном влиянии роста этого показателя на общую структуру ПСЭ. Это обосновывало их выделение в качестве наиболее «демонстративных», поскольку эти наблюдения сочетали в себе и высокие значения B-cross Laps, и ведущее влияние этого фактора (коэффициент детерминации $> 50\%$) на формирование «интегральной» ПСЭ при сравнительно низком влиянии на нее других факторов, что позволяло определять их конфигурацию, как специфически характерную для проявления B-cross Laps ассоциированного комплекса.

Так, в наблюдении № 49 высокие значения B-cross Laps сочетались со значимым положительным совпадением влияния на ПСЭ B-cross Laps: Lact (ККр: +0,94), F (ККр: +0,92), ПТГ (ККр: +0,95), ОК (ККр: +0,95), $Ca_i\%$ (ККр: –0,91), Са мочи (ККр: +0,93) при отрицательных значениях $Ca_{\text{общ}}$ (ККр: –0,89), Ca_i (ККр: –0,91), TP1NP (ККр: –0,77), VitD (ККр: –0,97), pH мочи (ККр: –0,96) (см. табл.).

В наблюдении № 82 также зарегистрировано высокое влияние B-cross Laps на формирование «интегральной» ПСЭ (ККр: +0,87) совпадающее с высокими абсолютными значениями самого показателя. В этом случае выраженные положительные совпадения влияния на ПСЭ B-cross Laps

Абсолютные показатели и коэффициенты корреляции (ККр) совпадения особенностей изменений структуры панели соотношений, определявших анализы в выбранных для анализа наблюдениях

Инд. №	№ 49		№ 82		№ 7		
Показатели	Абс. значения	В-cross Laps-ассоц. связи по ПСЭ (ККр)	Абс. значения	В-cross Laps-ассоц. связи по ПСЭ (ККр)	Абс. значения	В-cross Laps-ассоц. связи по ПСЭ (ККр)	Интерп.
Интерп		0,96		0,87		-0,90	1,00
Ca общ mmol/L	2,43	-0,89	2,45	0,84	2,40	0,94	-0,96
Ca i mmol/L	1,23	-0,91	1,28	0,78	1,15	0,82	-0,77
Ca i%	50,60	0,92	52,20	0,87	47,70	-0,90	0,94
Ca мочи mmol/L	1,35	0,93	7,12	0,82	1,75	0,94	-0,95
F mmol/L	1,51	0,92	1,82	0,97	1,87	0,95	-0,91
B-cross Laps ng/mL	2,30	1,00	2,35	1,00	2,14	1,00	-0,90
TR1NP ng/mL	778,10	-0,77	624,70	-0,74	758,40	0,92	-0,79
VitD ng/mL	24,90	-0,97	19,50	0,93	11,90	0,91	-0,91
ПТГ ng/mL	24,40	0,95	13,50	-0,85	23,00	-0,94	0,84
ОК ng/mL	140,90	0,95	73,00	-0,75	107,90	0,96	-0,89
Lact mmol/L	1,81	0,94	1,50	-0,57	1,60	0,89	-0,88
pH мочи	5,00	-0,96	5,00	-0,92	6,00	-0,05	0,75

Примечание. Полу жирным выделены значения ККр > [0,50] коэффициент детерминации > 25%.

демонстрировали: Ca_{общ} (ККр: +0,84), Ca_i (+0,87), Ca_i% (ККр: +0,87), F (ККр: +0,97), VitD (ККр: +0,93), Ca мочи (ККр: +0,83). Высоко значимые отрицательные значения ККр с влиянием B-cross Laps на ПСЭ в этом наблюдении (№ 82) демонстрировали: Lact (ККр: -0,57), ПТГ (ККр: -0,85), ОК (ККр: -0,75) (см. табл.).

В данных наблюдения № 7 влияние на ПСЭ роста B-cross Laps также достигало высоких значений, но демонстрировало отрицательную величину (ККр: -0,90). При этом комплекс B-cross Laps-ассоциированных связей включал в себя значимые положительные связи по ПСЭ Ca_{общ} (ККр: +0,94), Ca_i (ККр: +0,82), F (ККр: +0,95), VitD (ККр: +0,91), TR1NP (ККр: +0,92), ОК (ККр: +0,96), Ca мочи (ККр: +0,94) и отрицательные с влиянием на ПСЭ Ca_i% (ККр: -0,90), ПТГ (ККр: -0,94) (см. табл.).

Если сопоставить структуру B-cross Laps-ассоциированных комплексов в остальных наблюдениях, также демонстрировавших высокие значения анализируемого показателя (B-cross Laps) (n = 9), но не оказывающие выраженного влияния на «интегральную» ПСЭ, то в шести из них они (комплексы) достоверно с ККр > +0,5 совпадали с одним из выше описанных. Это свидетельствовало об их частичной идентичности. Еще в трех наблюдениях совпадений не установлено, что создавало «перспективу» определения и создания других отличающихся «образов» в дальнейших исследованиях по мере накопления новых данных и расширения спектра определяемых лабораторных показателей.

Обсуждение полученных результатов

B-cross Laps (С-терминальный белковый фрагмент коллагена I типа) является признанным маркером резорбции костной ткани. Исходя из этого, описанные

выше наблюдения, демонстрирующие значимое влияние на структуру ПСЭ B-cross Laps, могли быть использованы для создания отличающихся «образов» типовых патологических состояний, манифестирующих лизис костного матрикса.

Так, B-cross Laps-ассоциированный комплекс пациента № 49 демонстрировал высокую активность ПТГ и ОК на фоне торможения остеосинтеза (TR1NP), снижения уровня Ca с его перераспределением в сторону Ca_i, сопровождаемым снижением Ca-всасывающей активности VitD и нарастанием потерь аналита (Ca) с мочой. Отметим, что в этом наблюдении зафиксирована связь нарастания B-cross Laps с ацидозом (рост влияния Lact и снижение pH мочи), что, по-видимому, и обуславливало нарастание потерь Ca с мочой [6].

Отличительными особенностями в формировании комплекса B-cross Laps-ассоциированных связей пациента № 82 являлось рост влияния на ПСЭ Ca_{общ} и Ca_i, торможения активности ПТГ и ОК, низким накоплением TR1NP на фоне определенного смещения pH в щелочную сторону (Lact), но сохранении тенденции снижения pH мочи и потерь Ca с мочой. Полагаем, что в этом случае высокоактивны механизмы лизиса костной ткани с участием системы RANK/RANKL/OPG [7], а высокая активность VitD за счет усиления всасывания обуславливала нарастание Ca и, соответственно, торможение выброса ПТГ [8].

Отдельно выделялись результаты, полученные в наблюдении № 7, поскольку демонстрировали высокосignificant отрицательное значение влияния роста B-cross Laps-ассоциированных связей на «интегральную» ПСЭ, что могло свидетельствовать о преобладании в балансе межсистемного ответа альтернативных механизмов ее формирования. Отметим, что приведенные в таблице

данные B-cross Laps-ассоциированных связей по ПСЭ демонстрируют отрицательные значения в «интегральной», т.е. динамика деформации ПСЭ на межсистемном уровне «тормозит» развертывание этого комплекса. Как следует из полученных данных, ведущими компонентами «альтернативного комплекса», проявляющимися в «интегральной» ПСЭ этого наблюдения (№ 7), являлись снижение интенсивности накопления Са в плазме при росте активности ПТГ и торможении активности VitD, защелачивания среды (Lact), снижение интенсивности «потерь» Са с мочой. Вместе с тем следует отметить, что в этом случае снижение влияния на ПСЭ B-cross Laps сопровождалось совпадением и с аналогичным эффектом TR1NP, что свидетельствовало об угнетении интенсивности ремоделирования костной ткани в целом.

Таким образом, можно полагать, что в этом случае накоплению B-cross Laps способствовала активность ПТГ, «спровоцированная» низкой активностью поступления Са из ЖКТ на фоне *торможения* интенсивности ремоделирования костного матрикса.

Отдельного внимания в этих наблюдениях заслуживает влияние ОК на ПСЭ при высоких значениях B-cross Laps. ОК секретируется исключительно остеобластами, но оказывает незначительное влияние на минерализацию и плотность костей. После синтеза белка пептид в ходе последующего ферментного воздействия становится γ -карбоксилированным, в результате чего обретает высокое сродство к кости и внеклеточному матриксу. Однако при низком значении pH ОК способен снова декарбоксилироваться, что снижает его сродство с костью и запускает выброс некарбоксилированного ОК в кровообращение. При этом существует обоснованное мнение, что некарбоксилированная форма ОК контролирует физиологические пути эндокринным путем [9].

В представленных наблюдениях хорошо отражается связь динамики pH (Lact) и особенностей влияния ОК в комплексе B-cross Lap на ПСЭ. Полагаем, что этот факт позволяет увидеть перспективу использования предложенной методики в исследованиях эндокринной функции ОК.

Последующее использование в опознании структурных изменений в ПСЭ по B-cross Lap описанных выше «образов» распределения ККр по использовавшимся биохимическим показателям в общем массиве пациентов ($n = 82$) выявляло совпадение с соответствующей структурой пациента № 49 с ККр $> +0,5$ в $n = 29$ (35,4%), из них 5 с ККр $> +0,7$ (6,1%). При этом «проявления» B-cross Lap в «интегральной» ПСЭ в этой группе колебались от ККр $-0,98$ до $+0,88$. Распределение ККр по ряду использовавшихся биохимических показателей («образ»), соответствующее наблюдению № 82, зафиксировано еще в 7 (6,1%) наблюдениях, при этом ККр совпадения во всех этих наблюдениях превышал значение $+0,70$. В этой группе наблюдений проявление влияния роста B-cross Lap в «интегральной» ПСЭ (ККр) колебалось от $-0,26$ до $+0,98$. Структура распределения ККр по показателям, соответствующая наблюдению № 7, лишь в 4

наблюдениях частично (ККр $> +0,5$ и $< +0,7$) совпадало с «искомым» (4,9%). Отметим, что в большинстве этих случаев абсолютный показатель B-cross Lap не выходил за пределы $M \pm G$.

Таким образом, высокая степень проявления B-cross Lap-ассоциированных связей, соответствующая высокой функциональной активности процесса, возможна и при нормальных абсолютных показателях B-cross Lap и может быть выявлена с использованием экспертно-аналитических систем.

Заключение

Использованная методика позволяет устанавливать в персональных лабораторных данных отличающиеся комплексы B-cross Lap-ассоциированных связей, тем самым дифференцировать различные типы патологических расстройств. Очевидно, что приведенные и описанные выше комплексы B-cross Lap-ассоциированных связей его роста не исчерпывают все возможные варианты формирования ПСЭ с участием этого показателя, но позволяют разработчикам положить начало созданию архива «базы знаний» «образов» типовых патологических расстройств, которая будет пополняться по мере накопления клинического материала и использоваться в их «опознании» при оценке лабораторных данных в каждом конкретном случае с применением экспертно-аналитических систем» [10]. По мере накопления общей архивной базы наблюдений и «базы знаний» с использованием различных панелей лабораторных данных, отражающих различные кластеры обмена или функциональных групп [5], в том числе представленных «рутинными» показателями, появляется возможность дифференцированной оценки, в частности, наиболее часто встречающихся расстройств костного обмена, а также мониторинга эффективности терапии без применения сложных и дорогостоящих иммунохимических методов в ЛПУ общего профиля.

Список литературы / References

1. Баранова И., Зыкова Т. Результаты скиннинга на гиперкальциемию у населения областного центра европейского севера России/Врач., 2017., с 67–69
Baranova I., Zyкова T. Results of skinning for hypercalcemia in the population of the regional center of the European North of Russia / Vrach., 2017., pp. 67–69. (In Russ.)
2. Васильева Т.Г., Трофимова А.А., Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И., Бубнов О.Ю. Актуальные аспекты проблемы раннего выявления и профилактики нарушений кальций-фосфорного обмена у детей/Бюллетень ВШНЦ СО РАМН, 2005., № 4 (42), с. 163–166.
Vasil'eva T.G., Trofimova A.A., Kochetkova E.A., Geltser B.I., Bubnov O. Yu. Actual aspects of the problem of early detection and prevention of disorders of calcium-phosphorus metabolism in children / Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2005., No. 4 (42), p. 163–166. (In Russ.)
3. Эмануэль В.А. Лабораторная диагностика заболеваний почек. Изд. 2-е. СПб., Тверь: Триада, 2006:190–226.
Emanuel V. A. Laboratory diagnostics of kidney diseases. 2nd ed. St. Petersburg, Tver: Triad, 2006:190–226. (In Russ.)
4. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных. Медицинский совет. 2019; 6: 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>.
Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data. Meditsinsky Sovet. 2019; 6: 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>. (In Russ.)

Статья поступила / Received 02.03.2022
Получена после рецензирования / Revised 10.03.2022
Принята в печать / Accepted 25.03.2022