

Использование результатов исследования многомерных статических связей для диагностики атрофического гастрита

С.А. Блашенцева, Д.К. Тюмиков, А.М. Субботин, Н.Н. Савченков

Самарский государственный медицинский университет,
кафедра хирургии института последипломного образования,
курс эндоскопии Самарский государственный университет путей сообщения,
кафедра мехатроники в автоматизированных производствах, Самара, Россия

Актуальность изучения проблемы атрофического гастрита как в части диагностики, так и в части терапии не снижается. Так, по мнению Л.И. Аруина и соавт. (2009) в современной гастроэнтерологии принято считать, что хронический гастрит не имеет клинических проявлений, а является морфологическим феноменом, отражающим развитие и исход воспаления слизистой оболочки, которые должны быть зафиксированы в патологоанатомическом диагнозе по материалам биопсии желудка. На стадии атрофии хронического гастрита многократно увеличивается риск развития рака желудка, поэтому верификация атрофии имеет важнейшее клиническое значение с позиций вторичной профилактики рака желудка. Обсуждение этой проблемы стало одним из направлений работы недавно проходившего в Самаре Всероссийского съезда патологов (май, 2009).

Международные исследования по проблеме атрофического гастрита включают изучение необходимости и определения показаний к проведению эрадикационной терапии для профилактики развития ГЭРБ и рака желудка, исследование роли пепсиногена и гастрина в развитии атрофии и рака и т.д.

Так, в работах Wada Y. et al (2009) показано, что применение ингибиторов протонной помпы для профилактики развития ГЭРБ и РЭ у пациентов с выраженным атрофическим гастритом не имеет большого клинического значения. В продольном когортном исследовании Yanaoka K. et al (2009), выполненном на 3656 пациентах, степень выраженности атрофии изучалась в зависимости от общего уровня продукции пепсиногена и соотношения уровней пепсиногена I и пепсиногена II. Результаты исследования показали, что развитие рака желудка даже после эрадикации происходит у пациентов, исходно имеющих выраженный атрофический гастрит. В случае наличия умеренной атрофии слизистой оболочки эрадикация показана пациентам с отрицательным тестом на пепсиноген.

Не менее интересные исследования выполнены на трансгенных мышях Takaishi S. et al (2009). Мыши

были разделены на три группы: первую составили мыши с дефектом продукции гастрина; вторую – мыши с гиперпродукцией гастрина; третью – смешанного типа. Все группы инфицировались *H. pylori*. В исследовании показано, что через 12 месяцев в первой группе развились признаки умеренно выраженного гастрита, во второй – умеренная дисплазия слизистой тела желудка, в третьей – выраженный гастрит или метаплазия. Через 18 месяцев: во второй и третьей группах развился выраженный атрофический гастрит и дисплазия слизистой тела желудка. В первой группе – умеренная атрофия слизистой желудка без дисплазии. Таким образом, было показано, что гастрин является первичным кофактором канцерогенеза желудка.

Международная классификация хронического гастрита (Сиднейская система и ее Хьюстонская модификация) в последние годы была дополнена интегральным показателем выраженности воспаления – степенью и выраженностью атрофии – стадией хронического гастрита. Эта интерпретация морфологических признаков была разработана международной группой экспертов-патологов (Atrophy Club) и рабочей группой по оценке гастрита (OLGA – Operative Link on Gastritis Assessment).

Выступая на Всероссийском съезде патологов в Самаре (2009), Л.И. Аруин подчеркнул, что в отличие от ранее предлагавшихся схем классификации в новой пересмотрено и уточнено определение атрофии, которая обозначена не просто как уменьшение количества желез, а желез, свойственных данной зоне слизистой оболочки. Таким образом, кишечная метаплазия, а также псевдопилорическая метаплазия тела желудка становятся не дополнительными (отдельными) характеристиками хронического гастрита, а маркерами атрофии, что суммарно отражено в виде двух (главных) фенотипических вариантов атрофии: 1) атрофия без метаплазии с уменьшением объема желез, сочетающегося с фиброзом собственной пластинки слизистой оболочки; 2) атрофия с метаплазией с замещением желудочных желез кишечными и/

или пилорическими (объем желез при этом может быть уменьшен, но может и не изменяться. Главное, что специализированные клетки заменены клетками с другим фенотипом, что сказывается на функции железы).

В связи с этим в диагностике атрофического гастрита правильно выполненная биопсия приобретает большое значение. В предлагаемой системе оценки гастрита по стадиям атрофии OLGA указано на необходимость взятия как минимум 5 биоптатов в соответствии с представленным ниже рисунком.

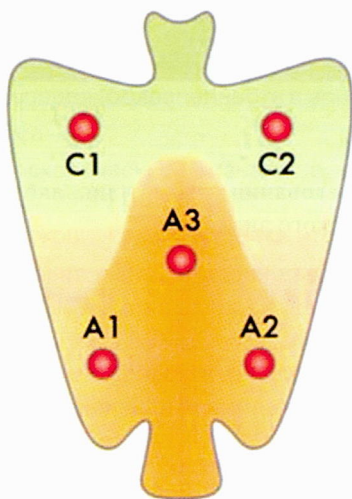


Рис. 1. Протокол биопсии слизистой оболочки желудка при подозрении на атрофический гастрит (система OLGA)

Морфологическое исследование биоптатов и результаты интерпретации морфологического анализа в соответствии с приведенной на рис. 2. схемой позволяют определить стадию атрофического гастрита.

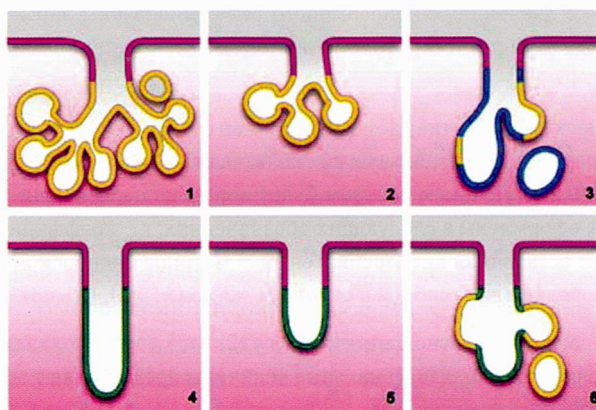


Рис. 2. Нормальная и атрофически измененные железистые структуры слизистой желудка. 1. Нормальная слизистая железа (изображена желтой линией). 2. Неметапластическая атрофия слизистой желудка: число железистых элементов уменьшено, железистый профиль сокращен и не распространяется на всю глубину слизистой. 3. Метапластическая атрофия: железистый профиль упрощен, выглядит как кишечная крипта (появляются участки интестинализации – голубая линия). 4. Нормальная секретирующая железа (зеленая линия). 5. Неметапластическая атрофия: железистый профиль упрощен, железа не проникает внутрь на всю толщу слизистой. 6. Псевдопилорическая метаплазия (париетальные и главные клетки – зеленая линия – перемещены в мукозосекретирующий эпителий – желтая линия – как в антральных железах)

Для точного выполнения биопсии из одних и тех же участков слизистой Sun L. et al. (2009) предлагают использовать индийские чернила для эндоскопического татуажа, которые, по данным авторов, не вызывают никаких осложнений и сохраняются в слизистой оболочке желудка до двух лет.

В исследовании, выполненном Л.А. Наумовой и соавт. (2009), на основании анализа биоптатов было показано, что атрофия слизистой оболочки желудка является результатом полиэтиологического процесса и морфогенетические варианты развития изменений слизистой оболочки предполагают индивидуальный диагностический алгоритм и патогенетически обоснованное лечение в каждом конкретном случае.

В 2008 Р. Ramirez-Mendoza et al. сравнили эффективность использования Сиднейской системы гастритов и системы OLGA в диагностике атрофического гастрита. Исследование показало низкую степень корреляции этих двух систем оценки биоптатов слизистой оболочки желудка разными патологами при использовании Сиднейской системы атрофия была выявлена в 4 случаях, при использовании системы OLGA – в 26 случаях. Авторы предлагают включить в арсенал патологов систему OLGA, особенно в случаях диагностики метапластической атрофии (рис. 3).

Вместе с тем, El-Zimaity H. (2008) указывает, что несмотря на то, что в настоящее время установлено значение атрофического гастрита в развитии рака желудка и для выделения групп риска полезно использование системы оценки биоптатов OLGA, остается много нерешенных вопросов в диагностике и профилактике атрофии слизистой оболочки желудка.

Atrophy Score		Corpus			
		No Atrophy (score 0)	Mild Atrophy (score 1)	Moderate Atrophy (score 2)	Severe Atrophy (score 3)
A n t r u m	No Atrophy (score 0) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild Atrophy (score 1) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate Atrophy (score 2) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe Atrophy (score 3) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Рис. 3. Определение стадии атрофии по системе OLGA

Продолжается изучение корреляции стадий гастрита, определяемых по системе OLGA, и серологических маркеров атрофии слизистой оболочки желудка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 127 пациентов. Пациенты были разделены на три группы: в первую группу вошли 47 пациентов с хроническим поверхностным гастритом без атрофии; во вторую – 40 пациентов с атрофическим гастритом без геликобактериоза; в третью – 40 пациентов с атрофическим гастритом в сочетании с геликобактериозом.

Всех больных изучали по единой схеме. Учитывали пол, возраст, факторы риска, результаты эндоскопи-

ческого исследования, pH-метрии, лабораторного и морфологического анализа.

Целью исследования стало выявление тех признаков, которые вносили наибольший вес в формирование заключения и разработать математическую модель, которая позволяла бы на основании использования этих наиболее значимых признаков устанавливать диагноз¹.

На основании изучения парных дисперсионных отношений (ПДО), парных коэффициентов корреляции (ПКК) и парных информационных мер (ПИМ) из всего многообразия исследуемых признаков определили те, которые имеют наибольшее значение для изучаемой патологии (табл. 1).

¹ *Характеристика данных.* Имеется выборка с $\dim(x)=n=31$ числом предикторных переменных и $\dim(y)=1$ зависимой переменной, объем выборки $N=156$. Ряд переменных принимает ограниченное количество значений: выходная {1,2,3}, пол {0,1} и т.д. имеются переменные со значениями непрерывного ряда. Диапазоны варьирования различны для различных переменных. В связи с этим в программе расчета статических мер применяется нормирование значений переменных для приведения их к одному диапазону [0,1].

Результаты расчета. Статистическая обработка дает значения мер связи для трех предикторных переменных и одной выходной. Для перебора всех групп переменных используется скользящая индексация по группам предикторных переменных $\{x_1, x_2, x_3, y\}$, $\{x_2, x_3, x_4, y\}$... $\{x_{29}, x_{30}, x_{31}, y\}$, таким образом будет получено пересечение эффектов взаимодействия и взаимосвязей переменных. Результаты оформлены в следующих обозначениях: r – коэффициент корреляции; m – множественное дисперсионное отношение; o – остаточная дисперсия; res_m – матрица дисперсионных отношений для переменных и групп переменных в следующем порядке для столбцов и строк $\{x_1, x_2, x_3, (x_1, x_2), (x_1, x_3), (x_2, x_3), (x_1, x_2, x_3)\}$.

В диагонали находятся парные дисперсионные отношения $\{пуx_1, пуx_2, пуx_i\}$ и эффекты взаимодействия $\{пу(x_1, x_2), пу(x_1, x_3), пу(x_2, x_2), пу(x_1, x_2, x_3)\}$. Поддиагональные и наддиагональные величины представляют эффект взаимосвязей переменных и групп переменных и они соответственно симметричны.

$corr_matr(x, y)$ – матрица парной корреляции;

PI_matr – парные информационные меры;

PI_1n_matr – парные условия информационной меры;

PI_2n_matr – двойные условия парной информационной меры;

MI – множественная информационная мера

Таблица 1. Результаты исследования изучаемых признаков с учетом ПДО, ПКК и ИМ

№	Наименование переменных	SN	ПДО	ПКК	ПИМ
1	Пол	0	0	-0,1	0
2	Возраст	9	0,5	0,67	0,61
3	Боли в эпигастрии	0	0	0	0
4	Дискомфорт в эпигастрии	0	0	0,16	0
5	Наследственность по раку желудка	0	0,123	0,35	0,135
6	Стресс	0	0	-0,13	0
7	Курение	0	0	0	0
8	Алкоголь	0	0	-0,14	0
9	Нарушение питания	0	0,13	-0,35	0,18
10	Длительность заболевания	0	0,35	0,21	0,5
11	Частота обострения в год	0	0,11	-0,1	0,17
12	Пальпация (болезненность в эпигастрии)	0	0	-0,12	0
13	Норма	0	0	-0,17	0
14	Эндоскопические признаки эритематозной и застойной гастропатии	6	0,7	-0,85	0,8
15	Эндоскопические признаки атрофии антрума	0	0,36	0,6	0,35
16	Эндоскопические признаки атрофии антрума и тела	0	0,16	0,4	0,18
17	Эндоскопические признаки атрофии тела	0	0	0,14	0,11
18	Норма при морфологическом исследовании слизистой желудка	0	0		0
19	Хронический гастрит без атрофии по данным морфологии	2	0,8	-0,9	1
20	Атрофия антрума по данным морфологии	0	0,29	0,5	0,285
21	Атрофия антрума по данным эндоскопии	0	0,19	0,43	0,21
22	Атрофия антрума и тела по данным морфологии	0	0	0,14	0,11
23	pH тела	4	0,74	0,73	0,93
24	pH антрума	7	0,67	0,6	0,91
25	Заключение по результатам pH-метрии	5	0,72	0,8	0,86
26	Гастрин 17	8	0,66	-0,59	0,9
27	Гастрин17 (стимул)	3	0,77	-0,8	0,92
28	Пепсиноген 1	0	0,33	-0,4	0,48
29	H.pylori	0	0,16	0	0,72
30	Заключение по результатам серологического исследования	1	0,84	0,8	1
31	Урезанный тест на H.p	0	0	0	0,6

Из таблицы видно, что ПДО и ПИМ имеют достаточную согласованность. В большей части эту согласованность поддерживает ПКК. Выбор доминантных (существенных) переменных осуществлен на основе ПДО.

Таким образом, установлено, что следующие признаки: возраст, наличие сопутствующей эритематозной и застойной гастропатии, морфологически подтвержденные признаки хронического гастрита без атрофии, результаты pH-метрии тела и антрума, заключение по результатам pH-метрии, уровень гастрина-17 и сти-

мулированного гастрина-17, заключение по данным серологического исследования вносят наибольший вклад в установление диагноза – атрофический гастрит.

Выявленные нами ведущие признаки имеют наиболее выраженные эффекты взаимодействия и взаимосвязи, что представлено в виде диаграмм на рисунках 4–6.

На диаграммах эффекты взаимодействия отражены во внутреннем квадрате, эффекты взаимосвязи – в наружном квадрате.

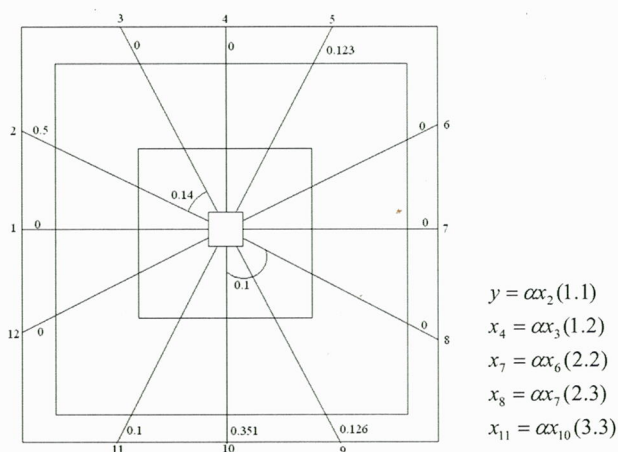


Рис. 4. Эффекты взаимодействия и взаимосвязи для признаков 1–12

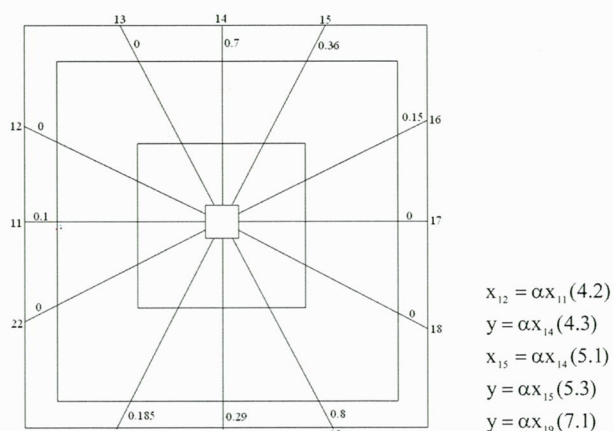


Рис. 5. Эффекты взаимодействия и взаимосвязи для признаков 11–22

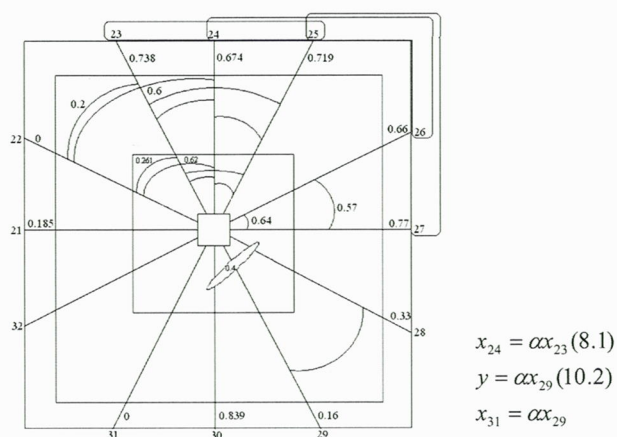


Рис. 6. Эффекты взаимодействия и взаимосвязи для признаков 21–32

Так, по результатам представленных диаграмм видно, что существует прямая связь между результатами морфологически подтвержденной атрофии антрума и рН-метрии антрума (признаки 22 и 24 – $R=0,6$); результат рН-метрии зависит от уровня продукции гастрина 17 (признаки 25 и 26, $R=0,719$) и уровня продукции стимулированного гастрина 17 (признаки 25 и 27, $R=0,66$). В свою очередь, выявлен эффект взаимодействия (признаки 26 и 27, $R=0,64$) уровня продукции гастрина 17 и стимулированного гастрина 17. Следовательно, такие признаки как рН тела желудка и рН-антрума, заключение по результатам рН-метрии, уровни продукции гастрина 17 и стимулированного гастрина 17 демонстрируют наиболее выраженные эффекты взаимодействия и взаимосвязи в патогенезе атрофического гастрита, отражая в целом одну характеристику – состояние кислотопродуцирующей функции желудка, что, в общем, согласуется с современными представлениями о механизмах развития атрофического гастрита.

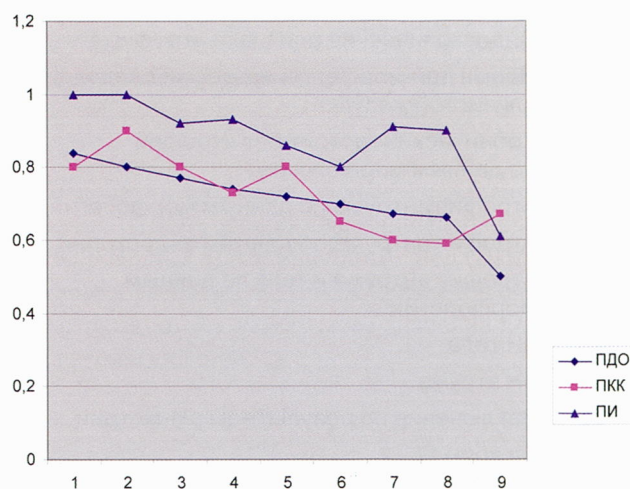


Рис. 7. График весов признаков, вносящих наибольший вклад в формирование заключения (1 – заключение по результатам серологического исследования; 2 – хронический гастрит, подтвержденный морфологически; 3 – уровень стимулированного гастрина 17; 4 – рН-тела; 5 – заключение по результатам рН-метрии; 6 – эндоскопические признаки эритематозной и застойной гастропатии; 7 – рН-антрума; 8 – уровень гастрина 17; 9 – возраст)

На основании выявленных ведущих признаков построили регрессионную модель, которая позволяет с высокой степенью вероятности отнести пациента к определенной группе.

Непрерывный диапазон значений регрессионной модели был разбит на поддиапазоны. Определение номера группы проведено в зависимости от того, в какой диапазон попало значение:

От 0,5–1,5 – 1 группа (хронический поверхностный гастрит);

От 1,5–2,5 – 2 группа (атрофический гастрит без геликобактериоза);

От 2,5–3,5 – 3 группа (атрофический гастрит с геликобактериозом)².

Следовательно, построенная модель позволяет с высокой степенью вероятности отнести пациента в группу хронического гастрита без атрофии, атрофического гастрита без геликобактериоза или атрофического гастрита с геликобактериозом.

Описанная выше модель для практического применения врачами-гастроэнтерологами представлена в виде компьютерной программы. Врачу достаточно внести значения рН-метрии, уровней гастрина 17 и стимулированного гастрина 17 в таблицу, чтобы получить заключение о типе гастрита.

Значение регрессионной модели <0,5 является основанием для отнесения пациента в группу риска развития гастрита (таблица 3).

При значении коэффициента регрессионной модели более 3,5 имеются основания для отнесения пациента в группу риска по развитию рака желудка.

Спорным моментом до сих пор считалась необходимость проведения быстрого уреазного теста у больных с хроническим гастритом и его диагностическое значение. Наши исследования показали, что введение в модель принятия решения о диагностике группы значения уреазного теста, однозначно определяет 2-ю и 3-ю группу. Первая группа пациентов диагностируется с высокой степенью вероятности без уреазного теста только на основании построенной регрессионной модели.

Таким образом, в условиях амбулаторно-поликлинического приема, когда у врача-эндоскописта нет возможности выполнения биопсии слизистой оболочки желудка в необходимом количестве, применение регрессионной модели, основанной на изучении доступных результатов исследования кислотопродукции, позволяет не только определить принадлежность пациента к той или иной группе, но и выявить пациентов, относящихся к группе риска по развитию хронического гастрита, или к группе риска по развитию рака желудка. Это особенно важно в двух клинических ситуациях: когда по результатам эндоскопического исследования врач-эндоскопист устанавливает диагноз «Хронический гастрит», основываясь только на визуальной картине (имеет место гипердиагностика); когда эндоскопическое исследование не дает подтверждения наличия рака желудка (имеет место гиподиагностика).

² *Определение структуры многомерной зависимости на основе мер статистических связей.* Исследуя статистические связи доминантных переменных с помощью диаграмм рис. 4–6 было выяснено, что среди набора дисперсионных отношений значительно преобладают парные дисперсионные отношения, что позволяет выдвинуть гипотезу аддитивной многомерной зависимости:

$$y_m = \sum_{i=1}^m f_i(x_i),$$

где m – число доминантных переменных, $f_i(x_i)$ – некоторая нелинейная функция одной переменной.

Учитывая близость по значениям парных дисперсионных отношений и парного коэффициента корреляции можно предложить гипотезу линейной аддитивной композиции:

$$y = \sum_{i=1}^m c_i x_i$$

Восстановление (аппроксимация) многомерной зависимости. Коэффициенты зависимости определялись на основе выборки методом наименьших квадратов.

Было проведено два подхода в расчетах. В первом была использована вся выборка. Результаты приведены в сводной таблице. В первом столбце обозначены коэффициенты регрессионной модели. Во втором – значения выходной переменной по выборке, в третьем – расчетные значения выходной переменной по регрессионной модели. Четвертый столбец представляет разность предыдущих переменных, т.е. погрешность модели в экспериментальных точках:

$$\Delta y_i = y_{ei} - y_{mi}.$$

Во втором подходе выборка была поделена на две неравные части. Первая часть представляет обучающую последовательность для которой было выбрано 69 первых значений первой группы больных, 33 первых значений второй группы больных второй группы и 33 первых значения второй группы больных. Всего 135 значения. Вторая часть состоит из оставшихся 21 значения, соответственно по 7 значений из каждой группы. Эта часть выборки проверяет надежность вычисленных значений коэффициентов. Соответственно, коэффициенты приведены в 5-м столбце, расчетные значения и погрешность – в 6-м и 7-м столбцах. В 8-м и 9-м столбцах приведены расчетные значения выходной переменной и погрешность по контролируемой выборке.

Таблица 2. Результаты использования регрессионной модели у обследованных пациентов

№ пациента по списку	№ группы	Расчетное значение	Разница между № группы и расчетным значением
1	1	1,212412	-0,212412
2	1	1,188532	-0,188532
3	1	0,998221	0,001779
4	1	0,440808	0,559192
5	1	1,150951	-0,150951
6	1	0,525259	0,474741
7	1	0,361654	0,638346
8	1	0,373171	0,626829
9	1	0,558569	0,441431
10	1	1,159588	-0,159588
11	1	1,155186	-0,155186
12	1	0,922113	0,067887
77	2	2,280623	-0,280623
78	2	2,274569	-0,274569
79	2	2,353902	-0,353902
80	2	2,254038	-0,254038
81	2	2,184275	-0,184275
82	2	2,326948	-0,326948
83	2	2,158163	-0,158163
84	2	2,163379	-0,163379
85	2	2,209328	-0,209328
86	2	2,326034	-0,326034
87	2	2,295102	-0,295102
88	2	2,19602	-0,19602
117	3	2,943609	0,056391
118	3	2,949072	0,050928
119	3	2,555266	0,444734
120	3	2,753486	0,246514
121	3	3,065174	-0,065174
122	3	3,202823	-0,202823
123	3	2,417425	0,582575
124	3	2,649214	0,350786
125	3	2,585811	0,414189
126	3	2,62804	0,37196
127	3	2,60297	0,39703

ЛИТЕРАТУРА

Wada Y, Ito M, Takata S, Kitamura S, Takamura A, Tatsugami M, Imagawa S, Matsumoto Y, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Little necessity of acid inhibition against proton pump inhibitor rebound effects and prior helicobacter pylori eradication therapy in gastric ulcer patients: a randomized prospective study. *Hepatogastroenterology*. 2009 May-Jun; 56(91-92):624-8.

Таблица 3. Результаты использования регрессионной модели у пациентов с хроническим гастритом без атрофии

№ пациента по списку	№ группы	Расчетное значение	Разница между № группы и расчетным значением
4	1	0,440808	0,559192
7	1	0,361654	0,638346
8	1	0,373171	0,626829

Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Inoue I, Iguchi M, Maekita T, Ueda K, Utsunomiya H, Tamai H, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*. 2009 May 26.

Takaishi S, Tu S, Dubeykovskaya ZA, Whary MT, Muthupalani S, Rickman BH, Rogers AB, Lertkowitz N, Varro A, Fox JG, Wang TC. Gastrin is an essential cofactor for helicobacter-associated gastric corpus carcinogenesis in C57BL/6 mice. *Am J Pathol*. 2009 Jul; 175(1):365-75.

Sun L, Si J, Chen S, Liu W, Zhao L, Wang L. The establishment and clinical appliance of technique of mucosa marking targeting biopsy. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jan-Feb; 56(89):59-62.

Naumova LA, Pal'tsev AI, Beliaeva I.I. Clinico-morphological variants of gastric mucosa atrophic lesions. *Ter Arkh*. 2009; 81(2):17-23. Russian.

Ramirez-Mendoza P, Gonzalez-Angulo J, Angeles-Garay U, Segovia-Cueva GA. Evaluation of Gastric Atrophy. Comparison between Sydney and OLGA Systems. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008 Mar-Apr; 46(2):135-9. Spanish.

M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario, E. El-Omar, R. Fiocca, K. Geboes, R.M. Genta, D.Y. Graham, T. Hattori, P. Malfertheiner, S. Nakajima, P. Sipponen, J. Sung, W. Weinstein, M. Vieth. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Digestive and Liver Disease* (2008).

Тюмиков Д.К. Идентификация многомерных нелинейных объектов на основе дисперсионных отношений. – Самара.: СНЦ РАН, 2008.

КОНТАКТЫ

Блащенко Светлана Александровна – д.м.н., профессор кафедры хирургии по курсу эндоскопии института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета: svalb63@yandex.ru

Тюмиков Дмитрий Кондратович – кандидат технических наук, доцент кафедры мехатроники в автоматизированных производствах Самарского государственного университета путей сообщения.

Субботин Александр Михайлович – врач-эндоскопист, заведующий отделением эндоскопии 31 городской больницы, г. Нижний Новгород.

Савченков Николай Николаевич – старший преподаватель кафедры мехатроники в автоматизированных производствах Самарского государственного университета путей сообщения.