

УДК 616.31.33-07-002.27

А.М. СУББОТИН, С.А. БЛАШЕНЦЕВА, Д.К. ТЮМИКОВ, Н.Н. САВЧЕНКОВГородская больница №13, г. Нижний Новгород
Самарский государственный университет путей сообщения

Диагностика и прогнозирование развития атрофического гастрита с помощью математической модели

Субботин Александр Михайлович

главный внештатный специалист по эндоскопии департамента здравоохранения г. Нижнего Новгорода, заведующий отделением эндоскопии Городской больницы №13 г. Нижнего Новгорода, 603018, г. Нижний Новгород, ул. Патриотов, 51, тел.: (831) 294-33-16

С целью улучшения диагностики и прогноза развития атрофических изменений слизистой желудка у больных гастроэнтерологического профиля установлены частота и степень эндоскопических и морфологических признаков. На основании результатов комплексного обследования создана математическая модель, использование которой помогает в амбулаторных условиях установить правильный диагноз и прогноз развития поражений желудка.

Ключевые слова: атрофический гастрит, эндоскопическая диагностика, прогноз.

A.M. SUBBOTIN, S.A. BLASHENTSEVA, D.K. TYUMIKOV, N.N. SAVCHENKOVMunicipal hospital № 13, Nizhny Novgorod
Samara State University of Railway

Diagnosis and prognosis of development of atrophic gastritis with the help of mathematical models

In order to improve diagnosis and prognosis of atrophic changes of the gastric mucosa in patients of gastroenterological profile the frequency and degree of endoscopic and morphological signs are determined. Based on the results of a comprehensive survey of the mathematical model was created, the use of which helps in the outpatient to establish the correct diagnosis and prognosis of gastric lesions.

Keywords: atrophic gastritis, endoscopic diagnosis, prognosis.

По данным литературы последних лет, определяется повышенный интерес к проблеме диагностики атрофического гастрита как предракового заболевания желудка. Каскад патологических явлений в качестве модели развития рака желудка предложил в 1988 году P. Correa [1], однако в то время в этой модели не нашлось места для *H. pylori*. Два года спустя автор ввел *H. pylori* в качестве этиологической причины

гастрита и соответственно рака желудка [2]. Таким образом, геликобактериоз, хронический гастрит, кишечная метаплазия, атрофия и рак желудка — звенья одной цепи, в которой иницирующую роль играет микроорганизм. В ответ на инвазию у человека развивается хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке, сопровождающийся дисрегенераторными изменениями эпителия, создающими в свою очередь фон для

развития рака желудка кишечного типа [3]. Именно кишечная метаплазия и атрофия слизистой оболочки создают предпосылки для дисплазии эпителия — практически облигатного предракового состояния [4].

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) [5]. Несмотря на то, что в настоящее время установлено значение системы оценки биоптатов OLGA [6] для диагностики атрофического гастрита, остается много нерешенных вопросов, особенно выделение групп больных в стадии субатрофии, а также выделение групп риска по развитию рака желудка [7, 8, 9, 10, 11].

Однако эндоскопическая диагностика начинающейся атрофии, особенно без морфологического исследования, затруднена, отсутствие проведения серологического неинвазивного исследования на наличие атрофии тела и антрального отдела желудка в поликлиническом звене также не позволяет во время выявить атрофию.

В современной литературе отсутствуют работы по комплексной диагностике атрофического гастрита с учетом эндоскопического, гистологического, лабораторного и клинического методов. В Российской Федерации отмечается поздняя диагностика данной патологии, и отсутствуют четкие, приемлемые для первичного звена здравоохранения критерии диагностики и прогноза развития атрофического гастрита.

Под нашим наблюдением находились 156 пациентов, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 76 больных с неатрофическим гастритом; во 2-ю группу — 40 больных с атрофическим гастритом без геликобактериоза; в 3-ю группу — 40 больных с атрофическим гастритом и геликобактериозом. Разделение больных по группам проводили в соответствии с Сиднейской классификацией гастритов (1996). Всех больных в каждой группе разделяли по полу и возрасту, изучали характер жалоб, наследственные факторы и факторы риска, длительность заболевания и частоту обострений в год.

Средний возраст больных мужчин 1-й группы составил $43,83 \pm 0,99$ года, женщин — $45,03 \pm 0,92$ года; средний возраст мужчин во 2-й группе — $56,00 \pm 1,1$ года, женщин — $56,14 \pm 1,5$ года; средний возраст мужчин в 3-й группе — $57,61 \pm 1,7$ года, женщин — $58,82 \pm 1,9$ года.

При обследовании применяли клинический, эндоскопический, морфологический и лабораторный методы. Клинический метод включал изучение жалоб и анамнеза пациента, а также пальпацию живота. Эндоскопический метод включал проведение эзофагогастроуденоскопии с внутрижелудочной pH-метрией и биопсией слизистой желудка. Эзофагогастроуденоскопию проводили с использованием видеоэндоскопической системы Fujinon (Япония), включающей в себя Processor EPX-201H и эндоскоп EG 201FP. Для записи видеоизображения использовали Pioneer HDD/DVD recorder DVR-555H. Для забора биопсийного материала использовали эндоскопические щипцы фирмы COOK ADFS-2.2-160.

При гастроскопии оценивали характер складок слизистой в теле и антруме, вид слизистой, ее цвет, наличие или отсутствие отека, рельеф. Для более детального осмотра выявляемых патологических участков слизистой применяли метод «акваэндоскопии», которая позволяла более четко определить границы и размеры патологических очагов.

С целью улучшения визуальной картины, ее трактовки, прицельной биопсии из патологически измененных участков, а также для определения точных границ поражения, применяли технику прижизненной окраски слизистой — хромокопию. Для подтверждения и выявления очагов кишечной метаплазии использовали метиленовый синий, для более детального осмотра слизистой применяли контрастирующий краситель — 0,5% раствор индигокармина.

При морфологическом методе биоптаты слизистой желудка брались и исследовались в соответствии с модифицированной Сиднейской системой (Хьюстон, 1994) и с визуально-аналоговой шкалой, которая включала оценку локализации поражения, степени выраженности воспаления, активности хронического гастрита, морфологического варианта хронического гастрита.

Для определения кислотопродуцирующей способности слизистой оболочки желудка применяли методику эндоскопической pH-метрии. С этой целью использовали прибор ацидогастрометр «АГМ-01» и эндоскопический pH-зонд с наконечником хлорсеребряным электродом сравнения Г1-Э (Россия, НПП «Исток-Система» г. Фрязино, Московской обл.). Активность кислотообразования оценивали по данным pH в теле и своде желудка: pH > 5,0 — ацидное состояние; pH 5,0 — 2,1 — гипоацидное состояние; pH 1,2 — 2,0 — нормаацидное состояние; pH < 1,2 — гиперацидное состояние. Ощелачивающую функцию антрального отдела считали сохраненной при pH > 5 в средней трети антрального отдела.

Для определения *Helicobacter pylori* при ЭГДС применяли уреазный экспресс-тест для HP (Кат. № 602 015) фирмы «Biohit» (Финляндия).

Иммуноферментный анализ (ИФА) с определением уровня биомаркеров — пепсиногена — I (биомаркер атрофии тела), гастрин — 17 (биомаркер атрофии антрума), титра антител к HP проводили с помощью тестовой системы «Гастропанель» («Biohit Plc», Хельсинки, Финляндия). Иммуноферментный анализ проводился на ИФА анализаторе Stat fax 2100 awareness technology (США).

При эндоскопическом обследовании в группах больных с атрофическим гастритом признаки атрофии слизистой в виде истончения слизистой были выявлены у всех 80 пациентов (100%) (рис. 1, 2), причем во 2-й группе диффузное истончение слизистой было отмечено у 12 больных (30,0%), очаговое — у 28 (70%), в 3-й группе соответственно — в 13 (32,5%) и 27 (67,5%).

Подчеркнутость сосудистого рисунка в 1-й группе выявлялась только у 5 пациентов (6,6%), во 2-й группе она была у 34 (85,0%), в 3-й группе — у 36 (90,0%). При постановке эндоскопического заключения по классификации OMEД признаки атрофии антрума и тела в 1-й группе не выявлялись. Атрофия антрума во 2-й группе определялась у 45 пациентов (45%), в 3-й группе — у 25 (62,5%). Признаки атрофии антрума и тела — соответственно у 12 (30%) и 13 (32,5%). Признаки атрофии тела во 2-й группе определялись у 10 (25%), в 3-й группе — у 2 (5,0%). При проведении хромоэндоскопии с 0,5% раствором метиленового синего очаги кишечной метаплазии выявлены во 2-й группе у 9 пациентов (22%), в 3-й группе — у 18 (45,0%). При хромоэндоскопии с 0,5% индигокармином определены нарушения архитектуры слизистой во 2-й и 3-й группах у всех пациентов.

Определение кислотопродуцирующей способности слизистой оболочки желудка при эндоскопической pH-метрии (рис. 5) позволило оценить кислотопродуцирующую способность желез желудка. В 1-й группе сохраненная или усиленная кислотопродукция отмечена у всех 76 пациентов (100%). Во 2-й группе нормаацидность была у 16 (40%), гипоацидность —

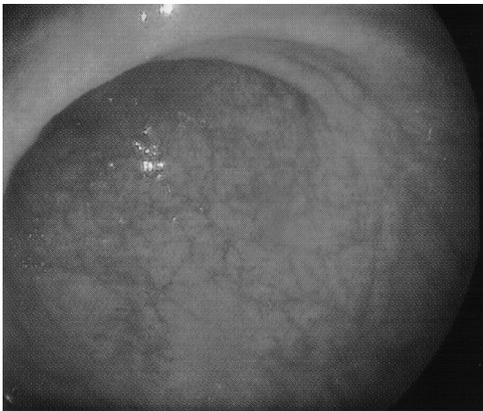


Рисунок 1
В 1-й группе больных с хроническим поверхностным гастритом истончение слизистой не выявлялось (рис. 3, 4)



Рисунок 2

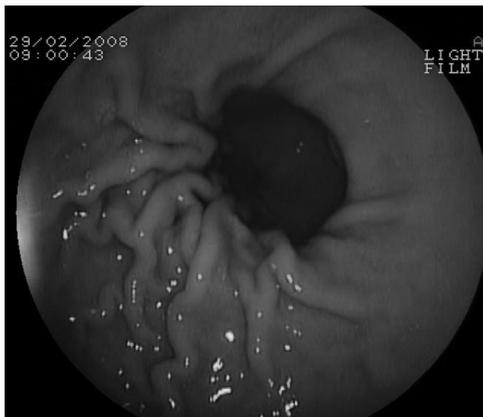


Рисунок 3



Рисунок 4



Рисунок 5



Рисунок 6

у 14 (35,0%), и анацидность — у 10 (25,0%). В 3-й группе нормоацидность была у 16 (40%), гипоацидность — у 12 (30,0%), анацидность — также у 12 (30,0%). Выявленные данные подтвердили снижение или почти полное отсутствие кислотопродукции у большинства пациентов с атрофическим гастритом — 48 (60%). Сохраненная кислотопродукция у больных с атрофическим гастритом в 32 случаях (40%) может быть объяснена или достаточным кислотообразованием, или компенсаторным усилением синтеза соляной кислоты в оставшихся железах. Что касается 1-й группы пациентов, то снижение кислотопродукции у них зафиксировано не было, нормаацидность была у 6 (7,9%), гиперацидность — у 69 (91,1%).

в 1-й группе произошла у 34 (85,0%), в 3-й группе — у 35 (87,5%) пациентов, пилорическая метаплазия соответственно — у 4 (10,0%) и 3 (7,5%). Дисплазия (неоплазия) развилась во 2-й группе у 9 (22,5%), в 3-й группе — у 12 пациентов (30,0%).

Лабораторное исследование с помощью Гастропанели в 1-й группе выявило нормальную слизистую в 10 случаях (13,2%), неатрофический геликобактерный гастрит в 66 (86,8%). Признаков атрофии слизистой в данной группе выявлено не было. Что касается групп с атрофическим гастритом, то во 2-й группе без геликобактериоза атрофия антрума была установлена у 27 (67,5%), атрофия антрума и тела — у 3 (7,5%), только атрофия тела — у 10 пациентов (25,0%). В 3-й группе с ге-

По результатам морфологического исследования биоптатов, полученных при гастроскопии, в 1-й группе у всех 76 пациентов (100,0%) выставлено заключение хронического гастрита без атрофии, во 2-й группе атрофия антрума — у 16 (40,0%), атрофия антрума и тела (рис. 6) — у 14 (35,0%), атрофия тела — у 10 (25,0%). В 3-й группе атрофия антрума установлена у 23 (57,5%), атрофия антрума и тела — у 15 (37,5%), атрофия тела — у 2 (5,0%). Одновременное наличие атрофии в теле и в антральном отделе желудка свидетельствует о прогрессировании атрофического гастрита и о длительности его течения. Изолированное выявление атрофии слизистой только тела желудка позволяет говорить о наличии аутоиммунного гастрита.

В 1-й группе активности гастрита I-й стадии была выявлена у 12 (15,8%), II-й стадии — у 38 (50,0%), III-й стадии — у 20 (26,3%). Во 2-й группе соответственно — 25 (62,5%), 12 (30%), 3 (7,5%). В 3-й группе активность I-й стадии определилась у 4 (10,0%), II-й стадии — у 23 (57,5%) и III-й — у 13 пациентов (32,5%). Большая активность гастрита среди пациентов 1-й и 3-й групп объясняется присутствием *H. pylori* в слизистой желудка.

Степень атрофии во 2-й и 3-й группах соответственно была умеренной у 16 (40,0%) и 13 (32,5%) больных, выраженной — у 24 (60,0%) и 27 (67,5%). Степень атрофии выставлялась с учетом уменьшения числа нормальных желез в слизистой. Структурная перестройка слизистой по типу кишечной метаплазии



ликобактериозом — соответственно в 26 (65,0%), 12 (30,0%) и 2 случаях (5,0%).

Предварительное статистическое обследование выборки не позволило принять классические предпосылки корреляционного, регрессионного и дисперсионного анализов, а использование методов робастного оценивания могло изменить феноменологическое содержание медицинских исследований. Было принято решение обработать выборку тремя многомерными мерами статистических связей: корреляционными (множественный и парные коэффициенты корреляции), дисперсионными (множественное дисперсионное отношение, парные дисперсионные отношения, дисперсионные отношения эффектов взаимодействия, дисперсионные отношения эффектов взаимосвязей) и информационными (многомерная информационная мера, парная информационная мера и парная условная информационная мера).

Проведя дополнительный статистический анализ, мы выявили ведущие признаки, которые имеют большее значение в формировании заключения, и разработали математическую модель, позволяющую на основании использования этих наиболее значимых признаков устанавливать диагноз атрофического гастрита. Этими признаками являются: возраст, наличие сопутствующей эритематозной и застойной гастропатии, морфологически подтвержденные признаки хронического гастрита без атрофии, результаты pH-метрии тела и антрума, уровни гастрин-17, стимулированного гастрин-17 и титра антител к *Helicobacter pylori*, результат уреазного теста на Н.р.

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

$$y_p = \sum_{i=1}^8 c_i x_i$$

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 до 1,5 — 1-я группа (хронический поверхностный гастрит),

От 1,5 до 2,5 — 2-я группа (атрофический гастрит без геликобактериоза),

От 2,5 до 3,5 — 3-я группа (атрофический гастрит с геликобактериозом).

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 pH-метрии, уровней гастрин 17 и стимулированного гастрин 17, результаты эндоскопии в таблицу, чтобы получить заключение о виде гастрита.

Таким образом, в условиях амбулаторно-поликлинического звена, когда у врача-эндоскописта нет возможности выполнения биопсии в необходимом объеме, а также невозможен анализ морфологического материала в соответствии с системой OLGA, применение математической модели, основанной на возрасте, наличии сопутствующей эритематозной и застойной гастропатии, морфологически подтвержденных

признаков хронического гастрита без атрофии, результатах pH-метрии тела и антрума, уровней гастрин-17 и стимулированного гастрин-17, уровня титра антител к *Helicobacter pylori*, результата уреазного теста на Н.р. 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 атрофический гастрит», основываясь только на визуальной картине (имеет место гипердиагностика); когда эндоскопическое исследование не дает подтверждения наличия предраковых изменений слизистой (имеет место гиподиагностика).

ЛИТЕРАТУРА

- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735-6742.
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1998; 48: 3554-3560.
- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *JARC Sci. Publ.* 2004; 157: 301-310.
- Kokkola A., Sipponen P., Pautelin. H. et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 515-520.
- Ramírez-Mendoza P, González-Angulo J, Angeles-Garay U, Segovia-Cueva GA. Evaluation of Gastric Atrophy. Comparison between Sidney and OLGA Systems. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008 Mar-Apr; 46(2): 135-9. Spanish.
- Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K., Genta R.M., Graham D.Y., Hattori T., Malfertheiner P., Nakajima S., Sipponen P., Sung J., Weinstein W., Vieth M. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Digestive and Liver Disease* (2008).
- Блашенцева С.А., Морозова О.В., Таранова Л.Н., Ильина Е.А., Лейбов М.И. Экспресс-диагностика геликобактерной инфекции у больных гастроэнтерологического профиля. VII Международный конгресс по эндоскопической хирургии; 2003; М.
- Блашенцева С.А., Субботин А.М., Ефимова Е.И. Прогнозирование развития атрофического гастрита с использованием математического моделирования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2009; 5: 23.
- Субботин А.М., Разумовский А.В. Опыт внедрения скрининга раннего рака и предраковых изменений слизистой желудка в условиях практической медицины. *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии* 2005; 19: 165-166.
- Субботин А.М. Возможности гастроскопии и тест системы «GASTROPANEL» в диагностике и лечении предраковых изменений слизистой желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2007; 5: 37.
- Субботин А.М. Эндоскопическое выявление атрофии слизистой, как предракового состояния слизистой желудка у больных с хеликобактерным гастритом. *Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии»; 28 марта 2008 г.; Казань.* С.120-124.