

СВЯЗЬ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА С РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ФАКТОРОВ РИСКА У РАБОТНИКОВ АТОМНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Е.И. Рабинович, В.Ф. Обеснюк, С.В. Поволоцкая, С.Н. Соколова, М.А. Васина, С.С. Сокольникова

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, 456780, Россия, г. Озерск, Озерское шоссе, 19

Атрофия слизистой оболочки желудка представляет собой одно из важных предрасполагающих состояний, увеличивающих риск развития аденокарциномы желудка. Показано, что доля смертности от злокачественных новообразований органов пищеварения в структуре смертности от солидных раков у работников основных предприятий производственного объединения (ПО) «Маяк» составляет 36 %.

Изучена связь распространенности атрофического гастрита (АГ) с потенциально опасными эндогенными и экзогенными факторами у персонала атомного предприятия ПО «Маяк».

Проанализированы данные клинико-лабораторного обследования выборки численностью 1116 человек, 70 % которой являлись работниками ПО «Маяк».

В результате проведенного исследования было выявлено 26 вредных факторов, участвующих в развитии АГ. Массив данных обработан модифицированным методом «случай – контроль», основанным на известном методе главных компонент/координат. Кластеры и страты наблюдений, сгруппировавшиеся в разных областях факторного пространства, различались как по величине «нагруженности» факторами риска, так и по величине эффекта. На основании проведенного поиска доказательным представляется наличие связи между развитием АГ и распространенностью факторов риска, поскольку даже в рамках нулевой гипотезы (H_0) были выявлены факторы, оказавшие статистически значимое влияние на развитие АГ в рассмотренной выборке. С целью установления силы связи для дальнейшего анализа более целесообразно применять альтернативную гипотезу (H_1) о наличии корреляции эффекта с рассмотренными факторами. Использование модифицированного статистического метода позволяет говорить только о существовании определенных трендов риска развития АГ при изменении уровня обобщенной факторной нагрузки; полноценный статистический анализ может быть только многофакторным. Отсутствие очевидности характера связей «факторы – эффект» открывает возможность для нейросетевых аппроксимаций, что будет продемонстрировано в следующих работах.

Ключевые слова: атомное предприятие, персонал предприятия, атрофический гастрит, клинико-лабораторное обследование, факторы риска, метод главных компонент, однофакторный анализ, многофакторный анализ.

Согласно официальной статистике, рак желудка (РЖ), занимает третье место в структуре смертности от злокачественных новообразований [1, 2]. Атрофия слизистой оболочки желудка (СОЖ) представляет собой одно из важных предрасполагающих состояний, увеличивающих риск развития аденокарциномы желудка. По этой причине атрофический гастрит (АГ) является первым звеном в цепи «предракового каскада», приводящего к раку желудка [3–5]. Несмотря на то что факторы риска развития рака желудка (РЖ) и АГ довольно близки [6], некоторые из них, доказательно связанные с РЖ,

не вызывают атрофии СОЖ. Например, установленный факт отрицательного влияния пола и курения на развитие РЖ является дискуссионным относительно АГ [7–9].

В связи с этим исключительно важным представляется изучение связи АГ с потенциально опасными эндогенными и экзогенными факторами, в особенности для лиц, подвергающихся профессиональному воздействию внешних и внутренних источников ионизирующего излучения и химических вредностей, в частности для персонала ядерно-опасного предприятия производственного объеди-

© Рабинович Е.И., Обеснюк В.Ф., Поволоцкая С.В., Соколова С.Н., Васина М.А., Сокольникова С.С., 2019

Рабинович Евгения Израиловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией радиационной биохимии (e-mail: lab8@subi.su; тел.: 8 (35130) 74-447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1593-8881>).

Обеснюк Валерий Федорович – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии (e-mail: v-f-o@subi.su; тел.: 8 (35130) 74-447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

Поволоцкая Светлана Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной биохимии (e-mail: povolotskaja@subi.su; тел.: 8 (35130) 71-805; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0324-3257>).

Соколова Светлана Николаевна – ведущий инженер-программист (e-mail: sokolova_s@subi.su; тел.: 8 (35130) 75-670; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5505-7950>).

Васина Мария Александровна – младший научный сотрудник лаборатории радиационной биохимии (e-mail: lab8@subi.su; тел.: 8 (35130) 71-805; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6784-6105>).

Сокольникова Софья Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории радиационной биохимии (e-mail: lab8@subi.su; тел.: 8 (35130) 71-805; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4861-5568>).

нения (ПО) «Маяк». Показано, что в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) в когорте персонала ПО «Маяк» 3–4-е места принадлежат солидным опухолям органов желудочно-кишечного тракта, а доля смертности от ЗНО органов пищеварения у работников основных предприятий ПО «Маяк» составляет 36 % [10, 11]. Ранее нами было установлено, что для работников ПО «Маяк» распространенность АГ была статистически значимо в 3–4 раза выше, чем для лиц, не подвергавшихся воздействию производственных факторов риска [12]. В настоящей работе предпринят детальный анализ связи между большим числом факторов риска и АГ для более репрезентативной выборки. Выявление атрофического состояния СОЖ может быть полезным для формирования групп повышенного риска развития РЖ и управления индивидуальными рисками, что позволит провести профилактические мероприятия в целях увеличения рабочего долголетия конкретного работника и будет способствовать снижению общих и специфических показателей заболеваемости РЖ в популяции [13].

Материалы и методы. Сформированная выборка из 1116 человек включала 615 работников основных производств ПО «Маяк», 181 работника вспомогательных предприятий ПО «Маяк», 320 лиц, работающих в городских учреждениях. Данная структура выборки свидетельствует о ее неоднородности в плане эпидемиологического исследования. Информацию демографического характера, сведения о производственных и производственных факторах (Ф) риска развития заболеваний желудка получали путем интервьюирования, изучения медицинских документов. Всем представителям выборки было проведено лабораторное исследование функционального состояния желудка при помощи технологии «серологической биопсии» (GastroPanel, Финляндия). Различные фенотипы состояния СОЖ идентифицировали по сочетанию содержания в сыворотке крови пепсиногена-1, гастрина-17, антител класса IgG к *H. pylori* [14]. В 165 случаях была установлена нормальная функция желудка, в 814 – неатрофический *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-ассоциированный гастрит и в 137 – атрофический гастрит.

Для выявления связи АГ с распространенностью факторов риска использован гибридный, модифицированный нами метод, сочетающий признаки разведочного исследования «случай – контроль» и группового факторного анализа, в основе которого лежал известный метод главных компонент/координат [15]. Наша модификация состояла в том, что «случаи» и «контроли» разбивались не на пары традиционных групп, отличающихся наличием или отсутствием исследуемого фактора риска, а на несколько фиксированных страт, отличающихся неким обобщенным уровнем «нагруженности» всеми факторами с соответствующей разницей в величине наблюдаемого эффекта. Этот прием может рассматриваться как суррогатный вариант многофак-

торного анализа связи эффекта с факторами, в котором, как и в методе «случай – контроль», в группах с разным эффектом анализируется характер распределения каждого фактора в отдельности (однофакторно). В рамках нулевой гипотезы (H_0) об отсутствии связи эффекта с факторами распространенность факторов либо эффекта в стратах не должна статистически различаться. Напротив, статистическая значимость отличий в факторах при условии отличий в эффекте позволит не только выявить потенциально опасные факторы, но и провести их ранжирование и сопоставить тренд риска с трендом распространенности фактора. Дополнительно к этому групповая распространенность и межгрупповой относительный риск АГ оценивались в рамках байесовского подхода по соответствующим бета-распределениям [16, 17].

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены факторы (Ф), которые по собственным и литературным данным могут оказывать влияние на формирование АГ [7–9, 12, 18]. О существовании статистической связи между АГ и воздействующими факторами можно судить по результатам сравнения распределений всех наблюдений и специфических событий по пространству факторов.

В силу того что отобразить в полноразмерном пространстве (R^{26}) распределение всех 26 факторов геометрически невозможно, для наглядности было произведено сравнение одномерных эмпирических распределений в проекции главного направления изменчивости факторов. Этот прием анализа можно рассматривать в качестве аналога самого простого варианта метода главных компонент [15]. Для этой цели по каждому Ф производилось центрирование и нормировка на величину стандартного отклонения, благодаря чему каждому Ф приписывался нормированный вес, не превышающий единицы по модулю. Таким образом, каждый индивидуум характеризовался некоторой векторной условной величиной «нагруженности» факторами (обобщенная факторная нагрузка) в 26-мерном пространстве. Как оказалось, смещение вдоль первого главного направления преимущественно определялось положительным влиянием на развитие АГ увеличения возраста (Φ_1) и наличия гормональных доброкачественных образований (Φ_{16}), а также отрицательным вкладом семейного анамнеза ЯБ у матери (Φ_{24}). Главное направление изменчивости факторов определялось вдоль прямой, соединяющей двух крайних индивидуумов с максимальным расстоянием между векторами состояния с нормированными координатами, исходная характеристика которых представлена ниже.

Для первого крайнего индивидуума отмечены следующие потенциальные факторы риска развития АГ: возраст 43 года (Φ_1); склонность к регулярному употреблению алкоголя (Φ_3); наличие ЯБ двенадцатиперстной кишки (Φ_{20}); наследственная предрасположенность к ЯБ по матери (Φ_{24}); существенно повышенный уровень антител к *H. pylori* – 91,4 ИФЕ.

Таблица 1

Исследуемые факторы развития АГ и их распределение в выборке

№ п/п	Наименование фактора	Значение фактора	Число лиц с фактором, равным «1»	Доля с фактором, равным «1»
1	Возраст на момент скрининга, лет	36–82	–	–
2	Пол (женский)	[0; 1]	491	44 %
3	Употребление алкоголя	[0; 1]	835	74,8 %
4	Табакокурение	[0; 1]	350	31,4 %
5	Радиационное воздействие в связи с проживанием на загрязненных территориях вследствие аварий на ПО «Маяк»	[0; 1]	260	23,3 %
6	Доза профессионального γ -облучения на желудочно-кишечный тракт, мГр	0–475	–	–
7	Содержание Рn, кБк	0–0,78	–	–
8	Органические химические соединения с канцерогенным эффектом	[0; 1]	306	27,5 %
9	Органические химические соединения с гастротоксическим эффектом	[0; 1]	171	15,4 %
10	Органические химические соединения общетоксического действия	[0; 1]	371	33,3 %
11	Неорганические химические соединения с канцерогенным эффектом	[0; 1]	212	19,0 %
12	Неорганические химические соединения с гастротоксическим эффектом	[0; 1]	408	36,6 %
13	Неорганические химические соединения общетоксического действия	[0; 1]	295	26,5 %
14	Предраковые заболевания внежелудочной локализации	[0; 1]	24	2,2 %
15	ЗНО внежелудочной локализации	[0; 1]	33	2,9 %
16	Гормонозависимые доброкачественные опухоли (ДО) внежелудочной локализации	[0; 1]	73	6,5 %
17	Гормоннезависимые доброкачественные опухоли внежелудочной локализации	[0; 1]	56	5,0 %
18	Аутоиммунные заболевания	[0; 1]	69	6,2 %
19	Сахарный диабет (СД) 2-го типа	[0; 1]	89	8,0 %
20	Кислотозависимые заболевания желудка	[0; 1]	261	23,4 %
21	Неязвенно-подобные заболевания желудка	[0; 1]	223	20,0 %
22	РЖ у матери	[0; 1]	41	3,7 %
23	РЖ у отца	[0; 1]	80	7,2 %
24	Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и/или двенадцатиперстной кишки у матери	[0; 1]	26	2,4 %
25	ЯБ желудка и/или двенадцатиперстной кишки у отца	[0; 1]	87	7,8 %
26	Уровень антител IgG к <i>H.pylori</i> (ИФЕ)	0,5–135,5	–	–

Примечание:

факторы 1, 6, 7, 26 – количественные; остальные факторы – категориальные; гормонозависимые доброкачественные опухоли (ДГПЖ, миома матки), гормоннезависимые ДО (остальные, преимущественно полипы); аутоиммунные заболевания (АИЗ) – кроме сахарного диабета.

У второго крайнего индивидуума из потенциальных факторов риска развития АГ присутствовали: возраст 73 года (Φ_1); склонность к регулярному употреблению алкоголя (Φ_3); наличие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) (Φ_{16}); неязвенно-подобные заболевания желудка (Φ_{21}); уровень антител к *H. pylori* составил 31,1 ИФЕ, что незначительно превышает пороговое значение (30 ИФЕ). Следует отметить, что АГ отсутствовал в обоих случаях.

На рис. 1 приведены ступенчатые графики двух эмпирических распределений всех выборочных наблюдений и случаев АГ, характеризующихся постоянством знака смещения одного распределения относительно другого. В рамках нулевой гипотезы по критерию знаков вероятность такого события является чрезвычайно малой, что указывает на неслучайную связь между развитием АГ и по крайней мере некоторыми рассмотренными факторами. Тем не менее несовпадение двух распределений демонстрирует статистическую связь эффекта с факторами.

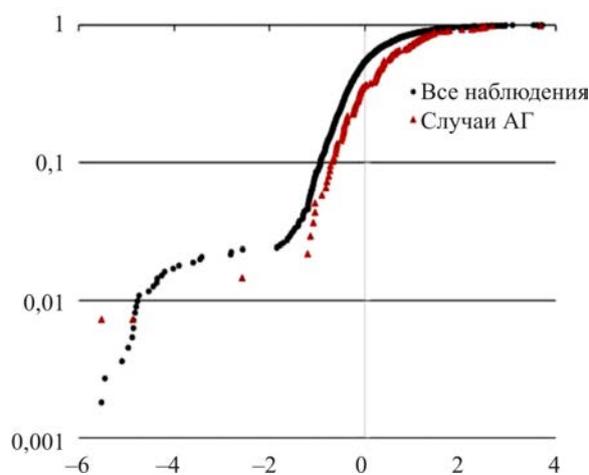


Рис. 1. Эмпирические кумулятивные распределения всех выборочных наблюдений и случаев АГ по величине проекции обобщенной факторной нагрузки на главном направлении

Наряду с графическим способом на несовпадение распределений указывает табличная стратификация событий в одномерном пространстве главного направления (табл. 2). Условия стратификации по единственной непрерывной шкале обобщенной факторной нагрузки подбирались так, чтобы различия в распространенности АГ между стратами были максимально статистически значимыми. В этом случае различия в эффекте можно связать с отличиями в распределении по стратам как отдельных факторов, так и обобщенного фактора. Для удобства интерпретации первому крайнему индивидууму была приписана обобщенная координата 0, а второму крайнему индивидууму – 9,77 (длина разности векторов), таким образом, все наблюдения вдоль главного направления распределились на отрезке [0–9,77]. Отрезок был условно разбит на четыре страты согласно интервалам: S_1 (0–4,8); S_2 (4,8–6,2); S_3 (6,2–8,1) и S_4 (8,1–9,77).

Страты S_1, S_2, S_3, S_4 могут быть охарактеризованы вербально, несмотря на то что в пространстве первой главной координаты они не имеют четко выраженных границ. Так, в страте S_1 по сравнению с S_2, S_3, S_4 сконцентрировались наблюдения с наименьшим средним возрастом; наименьшими средними дозами γ -облучения и содержания радионуклида; полностью отсутствовали лица с СД, предраковыми заболеваниями и ЗНО внежелудочной локализации. При этом среди участников страты была довольно высокая распространенность кислотозависимых болезней желудка, самая высокая распространенность курения, наиболее высокий средний уровень антител к *H. pylori* и все зарегистрированные 26 случаев ЯБ в анамнезе матери. Что же касается эффекта, то в страте S_1 наблюдалось всего два случая АГ (доля = 0,053; табл. 3). Среди остальных 47 индивидуумов в 11 % случаев была зарегистрирована норма и в 89 % – неатрофический хеликобактерный гастрит.

Таблица 2

Распределение наблюдений по стратам вдоль главного направления изменчивости факторов (представлены категориальные факторы)

Параметр Страты	Показатель								n/N	P-value
	S_1 (0–4,8)		S_2 (4,8–6,2)		S_3 (6,2–8,1)		S_4 (8,1–9,77)			
Факторы	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет		
2 (ж = 1)	19	30	208	422	236	162	28	11	4/6	≈ 0
3 [†]	38	11	499	131	276	122	22	17	2/6	0,00017
4 [†]	26	23	277	353	46	352	1	38	4/6	≈ 0
5 [†]	5	44	66	564	174	224	15	24	4/6	≈ 0
8 [†]	16	33	204	426	82	316	5	34	2/6	< 0,0001
9	7	42	112	518	49	349	4	35	0/6	0,085
10 [†]	20	29	244	386	100	298	8	31	1/6	< 0,0001
11	10	39	144	486	55	343	4	35	1/6	0,0018
12	19	30	277	353	105	293	8	31	2/6	< 0,0001
13	12	37	201	429	77	321	6	33	1/6	< 0,0001
14 [*]	0	49	4	626	7	391	13	26	3/6	≈ 0
15 [*]	0	49	11	619	15	383	7	32	3/6	< 0,0001
16	1	48	0	630	35	363	37	2	4/6	≈ 0
17 [†]	3	46	39	591	13	385	1	38	0/6	0,17
18	3	46	19	611	41	357	6	33	2/6	< 0,0001
19	0	49	35	595	52	346	2	37	2/6	< 0,0001
20	24	25	187	443	48	350	2	37	5/6	≈ 0
21	9	40	25	605	164	234	25	14	6/6	≈ 0
22 [*]	0	49	21	609	15	383	5	34	1/6	0,01
23 [*]	1	48	35	595	35	363	9	30	2/6	0,00012
24 [†]	26	23	0	630	0	398	0	39	3/6	≈ 0
25	2	47	60	570	25	373	0	39	1/6	0,043
Эффект (АГ)	2	47	50	580	76	322	9	30	4/6	≈ 0

Примечание:

P-value по Пирсону в рамках нулевой гипотезы H_0 о распространенности каждого фактора или эффекта (таблица 4×2 для каждой строки);

n/N – число статистически значимо различающихся пар страт n из N возможных (с учетом поправок Бонферрони);

полу жирным шрифтом выделены P-value статистически незначимых факторов;

* – тренд распространенности фактора по стратам аналогичен тренду эффекта;

† – тренд распространенности фактора по стратам противоречит тренду эффекта.

Распространенность АГ (в долях) в разных стратах/кластерах

Группы		Численность, чел.	Кол-во случаев АГ, абс.	Распространенность АГ, медиана [90%-ный доверительный интервал (ДИ) неопределенности]	<i>P-value</i>
Страта	S_1	49	2	0,053 [0,017–0,121]	$< 10^{-6}$
	S_2	630	50	0,080 [0,064–0,099]	
	S_3	398	76	0,192 [0,161–0,226]	
	S_4	39	9	0,240 [0,142–0,360]	
Кластер	S_5	26	2	0,098 [0,031–0,215]	0,46
	S_6	1001	121	0,121 [0,105–0,139]	
	S_7	89	14	0,162 [0,106–0,232]	

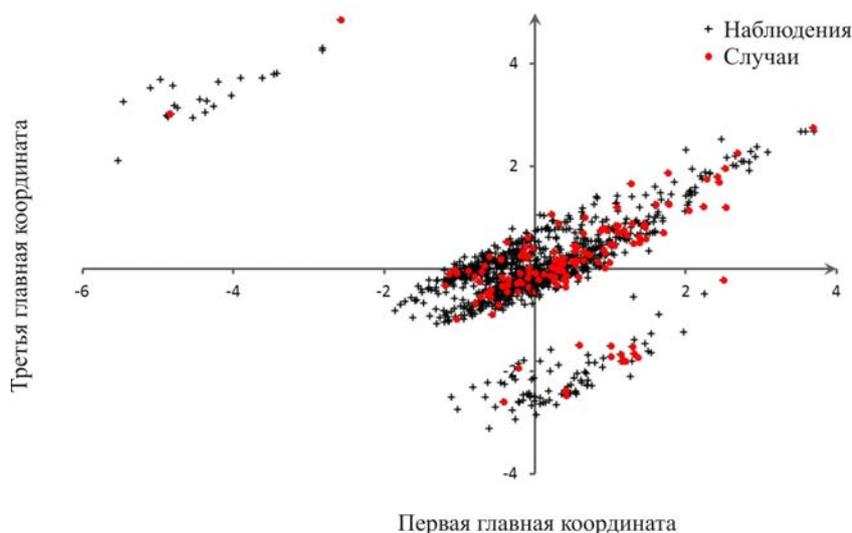


Рис. 2. Распределение наблюдений без диагноза АГ (светлые кружки) и случаев АГ (темные кружки) в плоскости двух центрированных главных координат факторного пространства

Противоположностью страты S_1 по числу располагающих факторов и их распространенности является страта S_4 . В ней наблюдалось наибольшее представительство женщин и лиц пожилого возраста, высокая доля участников, контактировавших с химическими вредностями, лиц с семейным анамнезом РЖ, с АИЗ (в подавляющем большинстве аутоиммунный тиреоидит), с гормонозависимыми доброкачественными опухолями и предраковыми заболеваниями, со ЗНО внежелудочных локализаций, с неязвенно-подобными заболеваниями желудка. Вместе с тем в этой страте доля курящих лиц была наименьшей, отсутствовали случаи ЯБ желудка у родителей, отмечена самая низкая распространенность кислотозависимых заболеваний желудка. Обращает на себя внимание, что в страте S_4 наблюдалась наиболее высокая доля АГ (0,24). Страты S_2 и S_3 характеризовались разнообразными промежуточными состояниями, долевая распространенность АГ в страте S_2 (0,08) была близка к страте S_1 , а в страте S_3 (0,19) – к страте S_4 (см. табл. 3).

Разумеется, интересным является анализ не только по одной, но и по другим главным координатам (компонентам). Так, добавление других центрированных ортогональных координат в распределе-

ние всех наблюдений выявило три четко очерченных кластера, что может указывать на причинно-следственную связь факторов между собой (рис. 2). Как оказалось, по набору факторов кластер S_5 очень близок к страте S_1 и, очевидно, в полном составе входит в эту страту.

Все статистические тесты, способные «работать» с нулевыми значениями в клетках соответствующих таблиц, идентифицируют сочетание этих фактов как неслучайное. Можно утверждать, что перечисленные предельные значения признаков являются сцепленными как друг с другом, так и со сравнительно низким усредненным значением распространенности АГ в кластере S_5 по сравнению с кластерами S_6 и S_7 (см. табл. 3). Кластер S_7 также имеет общий признак, каковым является группировка в нем всех наблюдений с сахарным диабетом. Независимое группирование кластера S_7 указывает на наличие сцепленности и с другими признаками, но она не столь очевидна, как в случае с кластером S_5 . Следует отметить, что сцепленность некоторых факторов/признаков еще не означает очевидности связи между ними и эффектом (АГ), о чем свидетельствуют оценки статистической значимости распространенности АГ в стратах S_5 , S_6 , S_7 (см. табл. 3).

Несмотря на монотонный рост медианной оценки распространенности АГ от страты S_5 к страте S_7 , размер страт и распределение специфических событий в них оказались недостаточными для того, чтобы величина *P-value* по Пирсону для любой из пар S_5-S_6 , S_6-S_7 и S_5-S_7 преодолела типовой уровень принятия решения 0,05.

Таким образом, на основании использованного нами суррогатного метода многофакторного анализа можно говорить лишь о наличии определенных трендов риска развития АГ при изменении уровня обобщенной факторной нагрузки. При этом в отдельных подгруппах исследованной выборки риск мог изменяться в 4–5 раз. Например, относительный риск (ОР) АГ в стратах S_4 : S_1 достигает значения 4,49 (90%-ный ДИ: 1,70–15,37). Поскольку страты S_1 и S_4 не однородны, отношения индивидуальных рисков могут достигать заметно больших величин. Тем не менее исключить наличия мультифакторного влияния на распространенность АГ нельзя, это подтверждают статистические критерии, рассчитанные для двух пар не пересекающихся страт S_9-S_8 и $S_{11}-S_{10}$, подобранных искусственно по принципу сочетания нескольких факторов. Подбор факторов, влияющих на риск развития АГ позитивно или негативно, проводился исходя из литературных и собственных данных. Показано отсутствие влияния курения на развитие атрофических изменений в СОЖ и даже снижение распространенности АГ среди курящих индивидуумов [9, 12]. Этот факт своеобразной «протекции» слизистой оболочки желудка от атрофических изменений фактором табакокурения, на наш взгляд, можно связать с конкурентными взаимоотношениями на уровне регуляции или генетического доминирования за места связывания между действием никотина и гуморальных факторов атрофии СОЖ. Накапливаются сведения о взаимосвязи и взаимообусловленности между аутоиммунными заболеваниями (особенно аутоиммунным тиреоидитом, СД) и желудочной патологией. В работах последнего десятилетия даже используется термин «тиреогастральный синдром» [19]. Действительно, в страте S_1 , в которой полностью отсутствовали случаи СД, доля АГ была наименьшей, в то время как в кластере S_7 , в котором были сосредоточены все случаи СД, доля АГ была наивысшей (см. табл. 3). Учитывая приведенные данные и результаты оценки связи между факторами и эффектом (см. табл. 2), одни страты были составлены из лиц с факторами, имеющими тренд распространенности, противоположный тренду АГ; в альтернативные страты были включены лица с «проатрофическими» факторами. Так, если страта S_8 состояла исключительно из мужчин с привычкой к курению, не страдающих АИЗ, то страта S_9 – из женщин, без привычки к курению, с АИЗ в анамнезе. В страту S_{10} включили преимущественно мужчин, работников городских организаций, не контактировавших с производственными вредностями, без АИЗ в анамнезе. Напротив, в страту S_{11} вошли пре-

имущественно женщины, работницы ПО «Маяк», подвергавшиеся воздействию канцерогенных химических соединений, с кислотозависимыми заболеваниями и наследственной предрасположенностью к ЯБ (табл. 4). Распространенность АГ в парах страт S_8-S_9 и $S_{10}-S_{11}$ имела существенные групповые различия ($p < 0,001$ по любым известным статистическим критериям). Для пары S_9-S_8 байесовская медианная оценка относительного риска составила 4,38 (90%-ный ДИ: 2,75–6,89), а для пары $S_{11}-S_{10}$ – 11,0 (90%-ный ДИ: 5,22–26,9), что не может не приниматься во внимание.

Таблица 4

Распространенность АГ (в долях) в стратах $S_8 - S_{11}$

Страта	Численность, чел.	Кол-во случаев АГ, абс.	Распространенность АГ, медиана [90%-ный ДИ неопределенности]	ОР [90%-ный ДИ]
S_8	282	22	0,080 [0,056–0,109]	4,38 [2,75–6,89]
S_9	49	17	0,351 [0,247–0,465]	
S_{10}	106	4	0,043 [0,019–0,083]	11,0 [5,22–26,9]
S_{11}	27	13	0,482 [0,333–0,634]	

Изучение распространенности АГ при группировке участников только по признаку места работы показало, что в группе лиц, не подвергавшихся техногенному облучению и воздействию химических вредностей (работники городских организаций), этот показатель составил 4,8 % [12]. В пределах неопределенности это согласуется с долевой распространенностью эффекта, наблюдаемой в стратах S_1 и S_{10} (0,053 и 0,043 соответственно). В то же время распространенность АГ среди профессиональных работников ПО «Маяк» (14,8–20 %) [12] соответствует результатам долевой оценки эффекта в страте S_4 и кластере S_7 (0,24–0,16). Совпадение в величине повышения распространенности АГ в подгруппах производственников и сформированных в страте S_4 и кластере S_7 , на наш взгляд, подтверждает более высокую «нагруженность» предрасполагающими к развитию АГ факторами у работников атомного производства в количественном отношении, а также наличие качественно других факторов.

Выводы. Следует отметить, что в результате разведочного анализа практически не удалось сократить список факторов, потенциально способных повлиять на риск развития АГ. На основании распределения факторов по стратам можно сделать вывод, что на развитие АГ в пределах рассмотренной выборки статистически значимого влияния не оказали только два фактора: Φ_9 и Φ_{17} . Наиболее вероятным представляется «проатрофическое» влияние возраста (Φ_1), дозы внешнего облучения (Φ_6), предраковых заболеваний (Φ_{14}), ЗНО внежелудочной локализации (Φ_{15}), гормонозависимых доброкачественных опухолей (Φ_{16}), неизменно-подобных заболеваний желудка (Φ_{21}), наследственной предрасположенности к РЖ (Φ_{22-23}). По величине и знаку про-

екций единичного вектора первого главного направления можно утверждать, что показатели этих факторов изменяются согласованно с увеличением риска АГ. В то же время противоположную направленность с риском развития АГ продемонстрировали употребление алкоголя (Φ_3), табакокурение (Φ_4), кислотозависимые заболевания желудка в анамнезе (Φ_{20}), семейный анамнез ЯБ у матери (Φ_{24}), уровень антител к *H. pylori* (Φ_{26}). Для этих факторов тренд риска АГ явился даже противоположным по знаку тренду распространенности фактора. Подобная противоположная направленность, отмеченная для влияния некоторых органических химических соединений (Φ_8, Φ_{10}), не соответствует общепринятому взгляду об их вредном воздействии, что требует дополнительного изучения. Возможно, полученное распределение факторов не отражает истинного положения из-за произвольности способов группирования наблюдений или взаимной корреляции факторов, способных маскировать действие одного из них другим.

Как оказалось, оба использованных нами приема (графический и табличный) не позволили описать полную картину в связи с возможной корреляцией и даже взаимозависимостью факторов. Обстоятельством, затрудняющим анализ, является также использование априорного предположения о равнозначности вклада факторов в общую «нагруженность», что свидетельствует об отсутствии урегулированности в вопросе о математической нормировке пространства R^{26} . Однако наличие индивиду-

альных сведений о присутствии факторов в каждой страте позволило прямо сопоставить распространенность АГ в стратах с неоднородностью распределения факторов. Кроме того, на основании проведенного пилотного исследования можно утверждать, что наблюдаемая распространенность атрофического гастрита в рассмотренной выборке не может соответствовать типовой нулевой гипотезе H_0 об отсутствии связи эффекта с факторами. В этих условиях основной гипотезой, на основе которой следует производить вероятностные оценки, должна быть альтернативная гипотеза H_1 о наличии связи эффекта с почти всеми рассмотренными факторами. Соответствующие оценки целесообразнее выполнять методами максимального правдоподобия, оперируя распределением, свойственным самой эмпирической выборке, и рассматривая альтернативы H_1 уже по сравнению с ней. Это автоматически приводит к тестам типа Уилкса – Кульбака [20]. Отсюда ясно, что полноценный статистический анализ должен быть только многофакторным. Запутанность и отсутствие очевидности характера связей «факторы – эффект» открывает возможность для нейросетевых аппроксимаций, что и будет продемонстрировано в следующих работах.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость, смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. – 250 с.
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. FACSAL on CEP // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 6735–6742.
4. Vannella L., Lahner E., Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: A critical reappraisal // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 12. – P. 1279–1285. DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1279
5. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population / H. Song, I.G. Ekhedden, Z. Zheng, J. Ericsson, O. Nyrén, W. Ye // *Br. Med. J.* – 2015. – Vol. 27, № 351. – P. 3867. DOI: 10.1136/bmj.h3867
6. Современные представления о факторах риска развития рака желудка / В.М. Хомяков, А.Д. Ермошина, С.С. Пирогов, А.Б. Рябов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 78–86.
7. Effect of age and sex on the occurrence of gastritis changes in gastric mucosa / J. Muszyński, D. Biernacka, J. Siemińska, B. Górnicka, M. Bogdańska // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 1996. – Vol. 95, № 6. – P. 542–548.
8. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurohepygast study. The Eurohepygast Study Group // *Gut.* – 2002. – Vol. 50, № 6. – P. 779–785. DOI: 10.1136/gut.50.6.779
9. Smoking behavior and risk Helicobacter pylori infection, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese / A. Hishida, K. Matsuo, Y. Goto, M. Naito, K. Wakai, K. Tajima, N. Hamajima // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 313–317.
10. Осипов М.В., Сокольников М.Э. Оценка риска смертности от злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта у работников ПО «Маяк» // *Вопросы радиационной безопасности.* – 2014. – Т. 73, № 1. – С. 76–83.
11. Оценка влияния факторов риска на развитие атрофического гастрита у работников предприятия атомной промышленности / Е.И. Рабинович, В.Ф. Обеснюк, С.В. Поволоцкая, С.Н. Соколова, В.А. Турдакова // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 31–39.
12. Концепция выделения групп повышенного риска среди персонала атомной отрасли / В.Ю. Соловьев, А.Ю. Бушманов, В.Г. Семенов, О.А. Кочетков, Ф.С. Торубаров // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 16–23.
13. Stomach specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia / S. Kurilovich, A. Belkovets, O. Reshetnikov, T. Openko, S. Malyutina, Y. Ragino, L. Scherbakova, M. Leja [et al.] // *Anticancer Res.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 247–253.

14. Jolliffe I.T. Principal Component Analysis. Springer Series in Statistics. – 2nd edition. – NY: Springer, 2002. – 487 p.
15. Altham P. Exact Bayesian analysis of 2×2 contingency table and Fisher's exact significance test // Journal of the Royal Statistical Society. Series B. – 1969. – Vol. 31, № 2. – P. 261–269. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1969.tb00786.x
16. Обеснюк В.Ф., Хромов-Борисов Н.Н. Интервальные оценки показателей сравнительного медико-биологического исследования // Актуальные проблемы современной науки: межвуз. сборник науч. тр. с материалами 10-й Международ. телеконф. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 154–156.
17. Рапопорт С.И. Гастриты: пособие для врачей. – М.: Медпрактика, 2010. – 19 с.
18. Anti-Helicobacter pylori, Anti-Thyroid Peroxidase, Anti-Thyroglobulin and Anti-Gastric Parietal Cells Antibodies in Czech Population / I. Sterzl, P. Hrdá, P. Matucha, J. Cеровská, V. Zamrazil // Physiol. Res. – 2008. – Vol. 57, № 1. – P. 135–141.
19. Kullback S., Kupperman M., Ku H.H. An application of information theory to the analysis of contingency tables // Journal of Research of the National Bureau of Standards. – 1962. – Vol. 66B, № 4. – P. 217–243.
20. Wilks S.S. The large sample distribution of the likelihood ratio for testing composite hypotheses // The Annals of Mathematical Statistics. – 1938. – Vol. 9, № 1. – P. 60–62. DOI: 10.1214/aoms/1177732360

Связь атрофического гастрита с распространенностью факторов риска у работников атомного предприятия / Е.И. Рабинович, В.Ф. Обеснюк, С.В. Поволоцкая, С.Н. Соколова, М.А. Васина, С.С. Сокольникова // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 4. – С. 104–112. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.11

UDC 616.33-002.27: 614.876: 519.235
DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.11.eng

Read
online 

CORRELATION BETWEEN ATROPHIC GASTRITIS AND RISK FACTORS PREVALENCE AMONG WORKERS EMPLOYED AT ATOMIC ENTERPRISE

**E.I. Rabinovich, V.F. Obesnyuk, S.V. Povolotskaya, S.N. Sokolova,
M.A. Vasina, S.S. Sokol'nikova**

The Southern Urals Biophysics Institute of the RF Federal Medical and Biological Agency, 19 Ozerskoe drive,
Ozersk, 456780, Russian Federation

Atrophy of the mucous tunic in the stomach is a significant predisposing factor that causes elevated risks of stomach adenocarcinoma. It was shown that mortality caused by malignant neoplasms in the digestive organs accounted for 36 % of all the death cases due to solid carcinoma among workers employed at basic enterprises included into "Mayak" Production Association (Mayak PA).

Our research goal was to examine a correlation between atrophic gastritis (AG) prevalence and potentially hazardous endogenous and exogenous factors among personnel employed at an atomic enterprise of Mayak PA.

We analyzed data obtained via clinical and laboratory examinations performed on a sampling that was made of 1.116 people, 70 % of them being workers employed at Mayak PA.

Our research allowed us to reveal and analyze 26 hazardous factors that contributed to AG development. Data array was processed with a modified "case – control" procedure based on well-known principal components analysis. Observation clusters and strata that formed certain groups in various areas of the factor space differed both as per "overloading" with risk factors and as per intensity of an effect. Accomplished analysis allowed us to conclude that there was a correlation between AG development and risk factors prevalence as we revealed certain factors exerting statistically significant impacts on AG development in the examined sampling even within the zero hypotheses H_0 . In order to determine how intense that correlation was, in further analysis it was advisable to apply an alternative hypothesis H_1 on a possible correlation between an effect and examined factors. Application of a modified statistical procedure allowed us to make any conclusions only on certain trends occurring in AG

© Rabinovich E.I., Obesnyuk V.F., Povolotskaya S.V., Sokolova S.N., Vasina M.A., Sokol'nikova S.S., 2019

Evgeniya I. Rabinovich – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher, Head of the Radiation Biochemistry Laboratory (e-mail: lab8@subi.su; tel.: +7 (35130) 74-447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1593-8881>).

Valerii F. Obesnyuk – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior researcher at the Radiation Epidemiology Laboratory (e-mail: v-f-o@subi.su; tel.: +7 (35130) 74-447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

Svetlana V. Povolotskaya – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Radiation Biochemistry Laboratory (e-mail: povolotskaja@subi.su; tel.: +7 (35130) 71-805; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0324-3257>).

Svetlana N. Sokolova – Leading Programming Engineer (e-mail: sokolova_s@subi.su; tel.: +7 (35130) 75-670; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5505-7950>).

Mariya A. Vasina – Junior researcher at the Radiation Biochemistry Laboratory (e-mail: lab8@subi.su; tel.: +7 (35130) 71-805; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6784-6105>).

Sof'ya S. Sokol'nikova – Junior researcher at the Radiation Biochemistry Laboratory (e-mail: lab8@subi.su; tel.: +7 (35130) 71-805; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4861-5568>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4861-5568>).

risks when there were some changes in aggregated overloading with risk factors; adequate and complete statistical analysis can only be multi-factor one. As "factor – effects" correlations lack evidence, it creates a possibility for neuronet approximations; we are going to demonstrate it in our future works.

Key words: atomic enterprise, personnel, atrophic gastritis, clinical and laboratory examination, risk factors, principal component analysis, one-factor analysis, multi-factor analysis.

References

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.*, 2015, vol. 65, no. 2, pp. 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
2. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 g. (zabolevaemost', smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)]. In: A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova eds. Moscow, MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii Publ., 2018, 250 p. (in Russian).
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. FACSAL on CEP. *Cancer Res.*, 1992, vol. 52, pp. 6735–6742.
4. Vannella L., Lahner E., Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: A critical reappraisal. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 12, pp. 1279–1285. DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1279
5. Song H., Ekheden I.G., Zheng Z., Ericsson J., Nyrén O., Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *Br. Med. J.*, 2015, vol. 27, no. 351, pp. 3867. DOI: 10.1136/bmj.h3867
6. Khomyakov V.M., Ermoshina A.D., Pirogov S.S., Ryabov A.B. Stomach cancer risk factors: the modern concept. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2017, vol. 27, no. 6, pp. 78–86 (in Russian).
7. Muszyński J., Biernacka D., Siemińska J., Górnicka B., Bogdańska M. Effect of age and sex on the occurrence of gastritis changes in gastric mucosa. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1996, vol. 95, no. 6, pp. 542–548.
8. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurohepygast study. The Eurohepygast Study Group. *Gut*, 2002, vol. 50, no. 6, pp. 779–785. DOI: 10.1136/gut.50.6.779
9. Hishida A., Matsuo K., Goto Y., Naito M., Wakai K., Tajima K., Hamajima N. Smoking behavior and risk Helicobacter pylori infection, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.*, 2010, vol. 11, no. 2, pp. 313–317.
10. Osipov M.V., Sokol'nikov M.E. Assessment of Mortality Risk from Malignant Neoplasms Developed in Gastrointestinal Organs in Mayak PA Workers. *Voprosy radiatsionnoi bezopasnosti*, 2014, vol. 73, no. 1, pp. 76–83 (in Russian).
11. Rabinovich E.I., Obesnyuk V.F., Povolotskaya S.V., Sokolova S.N., Turdakova V.A. Impact Assessment of Carcinogenic Factors on the Atrophic Gastritis in the Cohort of Workers of the Nuclear Facility. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2015, vol. 60, no. 5, pp. 31–39 (in Russian).
12. Solov'ev V.Yu., Bushmanov A.Yu., Semenov V.G., Kochetkov O.A., Torubarov F.S. The Conceptual Approach to Identification of Risk Groups among Atomic Industry Workers. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, vol. 54, no. 6, pp. 16–23 (in Russian).
13. Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O., Openko T., Maljutina S., Ragino Y., Scherbakova L., Leja M. [et al.]. Stomach-specific Biomarkers (Gastro Panel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia. *Anticancer Res.*, 2016, vol. 36, no. 1, pp. 247–253.
14. Jolliffe I.T. Principal Component Analysis. Springer Series in Statistics. 2nd edition. New-York, Springer Publ., 2002, 487 p.
15. Altham P. Exact Bayesian analysis of 2×2 contingency table and Fisher's exact significance test. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*, 1969, vol. 31, no. 2, pp. 261–269. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1969.tb00786.x
16. Obesnyuk V.F., Khromov-Borisov N.N. Interval'nye otsenki pokazatelei sravnitel'nogo mediko-biologicheskogo issledovaniya [Interval estimates for parameters of a comparative medical and biological examination]. *Aktual'nye Problemy Sovremennoi Nauki: Mezhvuzovskii sbornik nauchnykh trudov s materialami 10-i mezhdunarodnoi telekonferentsii*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 154–156 (in Russian).
17. Rapoport S.I. Gastrity. Posobie dlya vrachei [Gastritis. A manual for physicians]. Moscow, Medpraktika Publ., 2010, 19 p. (in Russian).
18. Sterzl I., Hrda P., Matucha P., Cerovská J., Zamrazil V. Anti-Helicobacter pylori, Anti-Thyroid Peroxidase, Anti-Thyroglobulin and Anti-Gastric Parietal Cells Antibodies in Czech Population. *Physiol. Res.*, 2008, vol. 57, no. 1, pp. 135–141.
19. Kullback S., Kupperman M., Ku H.H. An application of information theory to the analysis of contingency tables. *Journal of Research of the National Bureau of Standards*, 1962, vol. 66B, no. 4, pp. 217–243.
20. Wilks S.S. The large sample distribution of the likelihood ratio for testing composite hypotheses. *The Annals of Mathematical Statistics*, 1938, vol. 9, no. 1, pp. 60–62. DOI: 10.1214/aoms/1177732360

Rabinovich E.I., Obesnyuk V.F., Povolotskaya S.V., Sokolova S.N., Vasina M.A., Sokol'nikova S.S. Correlation between atrophic gastritis and risk factors prevalence among workers employed at atomic enterprise. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 4, pp. 104–112. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.11.eng

Получена: 25.04.2019

Принята: 27.11.2019

Опубликована: 30.12.2019