



СПХФУ

Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет

Новый алгоритм полуколичественного анализа шкалированных гистологических данных в среде R

Вероника Александровна Приходько¹

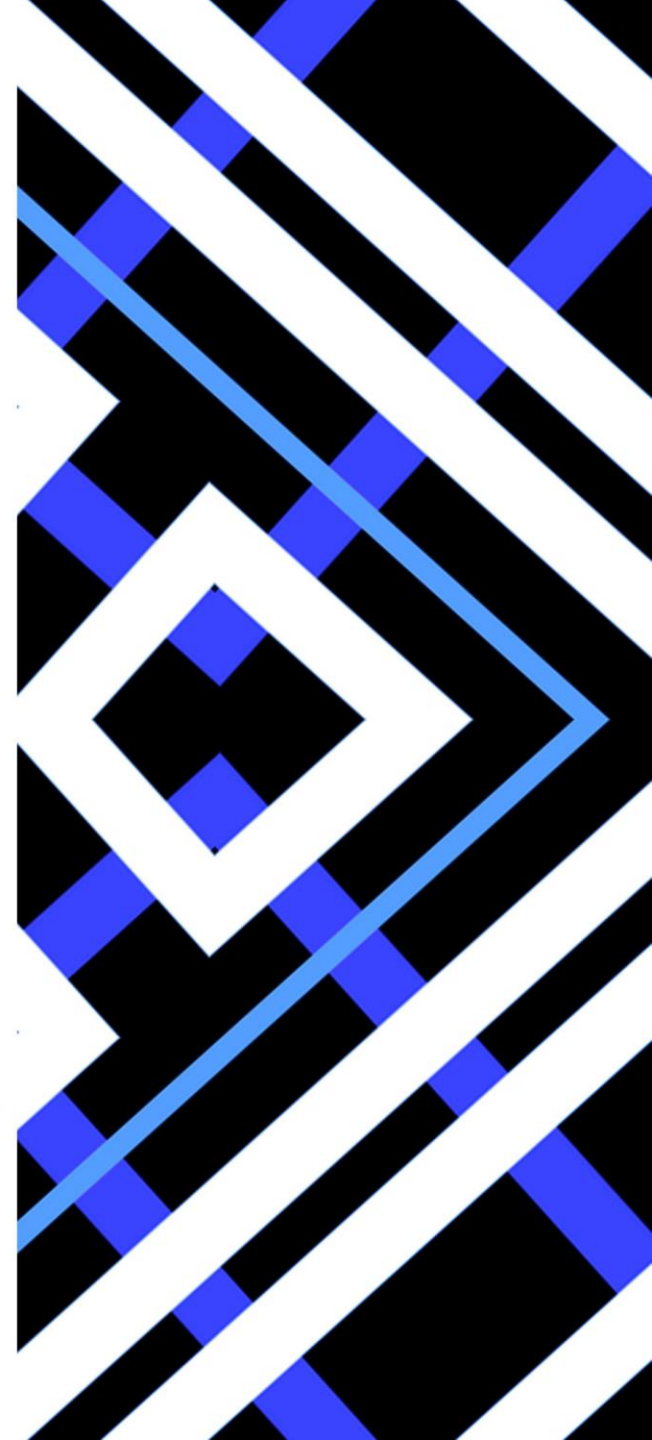
Вадим Евгеньевич Карев²

Сергей Владимирович Оковитый¹

¹ Кафедра фармакологии и клинической фармакологии,
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет МЗ РФ

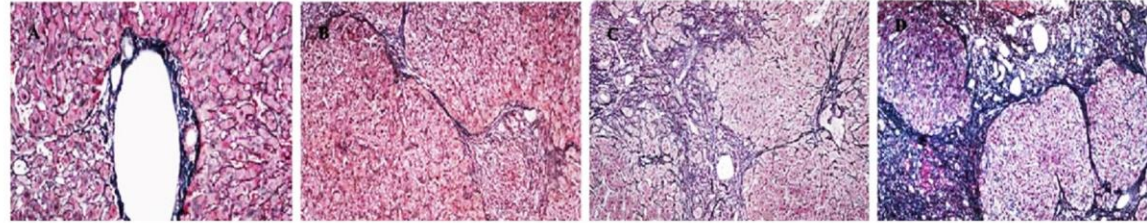
² Отдел тканевых и патоморфологических методов исследования,
ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА РФ

Санкт-Петербург
2023



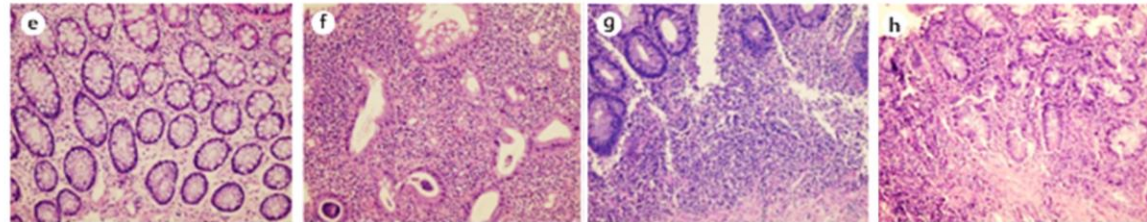
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ

METAVIR-F — фиброз печени



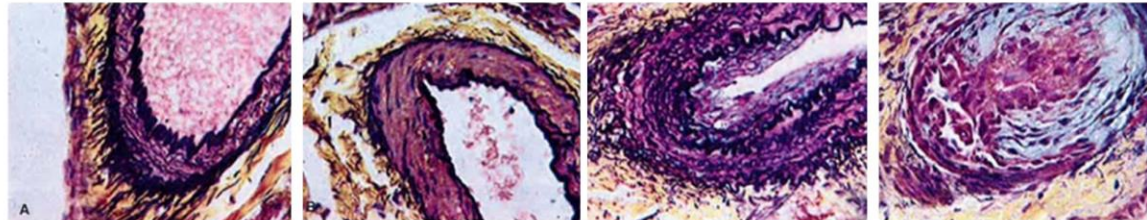
Bedossa P, Poynard T.
Hepatology
1996;(2):289-93

Шкала Гебса — активность НЯК



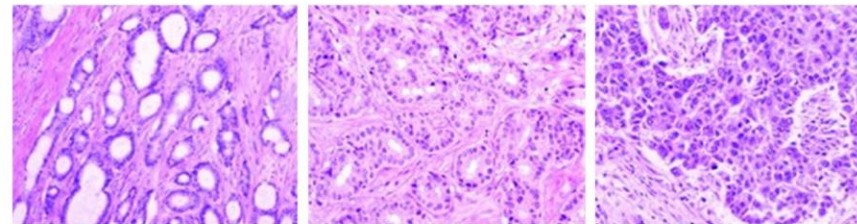
Geboes K et al. *Gut*
2000;47(3):404-9

Шкала Хита-Эдвардса —
стадия легочной гипертензии



Heath D, Edwards JE.
Circulation 1958;(4 Part
1):533-47

**Шкала Скарффа-Блума-
Ричардсона, Ноттингемская
модификация** — степень
злокачественности РМЖ



Elston CW, Ellis IO.
Histopathology
1991;19(5):403-10

АНАЛИЗ ДАННЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ШКАЛ

Недостатки систем шкалирования:

- получение дискретных/категориальных данных
- невозможность количественного анализа
- неполнота экспериментальных данных

Предлагаемый метод: полуколичественный анализ с помощью расширенного точного теста Фишера с межгрупповыми попарными сравнениями в среде R

АЛГОРИТМ АНАЛИЗА

1. Определение **частот встречаемости** оценок
2. Перевод матрицы данных на **язык R**
3. Проверка гетерогенности массива данных с помощью **расширенного теста Фишера**

- ▶ матрица данных
- ▶ объект-таблица
- ▶ первичное значение p



▶ **нет** ▶ Данные принадлежат к **одной выборке**

да



4. Оценка **различий между группами** с помощью множественных сравнений с поправкой

значения p для пар групп / пар оценок ▶ ▶ ▶ **Завершение анализа**

ИНСТРУМЕНТЫ АНАЛИЗА 1

+ Инструмент работы с данными в табличном формате — опционально



MS Excel



LibreOffice Calc



Google Sheets



бумага & ручка

+ Язык R



<https://cran.r-project.org/bin/windows/base/>

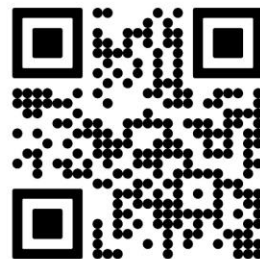


R 4.2.3 (4.3.0) для

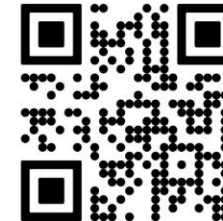


Windows

+ для версий Windows раньше 10 / Server 2016:



Universal C Runtime (UCRT)



<https://cran.r-project.org/bin/linux/ubuntu/fullREADME.html#installing-r>



для



<https://cran.r-project.org/bin/linux/ubuntu/fullREADME.html#installing-r>



для



ИНСТРУМЕНТЫ АНАЛИЗА 2

- + Интегрированная среда разработки RStudio — опционально



<https://posit.co/download/rstudio-desktop/>



Studio® Desktop 2023.03.0+386 для



Windows /



/



- + пакет функций для R **RVAideMemoire: Testing and Plotting Procedures for Biostatistics** 0.9-81-2 ! 
(M. Hervé, 2022):

```
install.packages('RVAideMemoire')
```

- + Инструмент графической репрезентации данных — опционально



MS Excel



GraphPad Prism



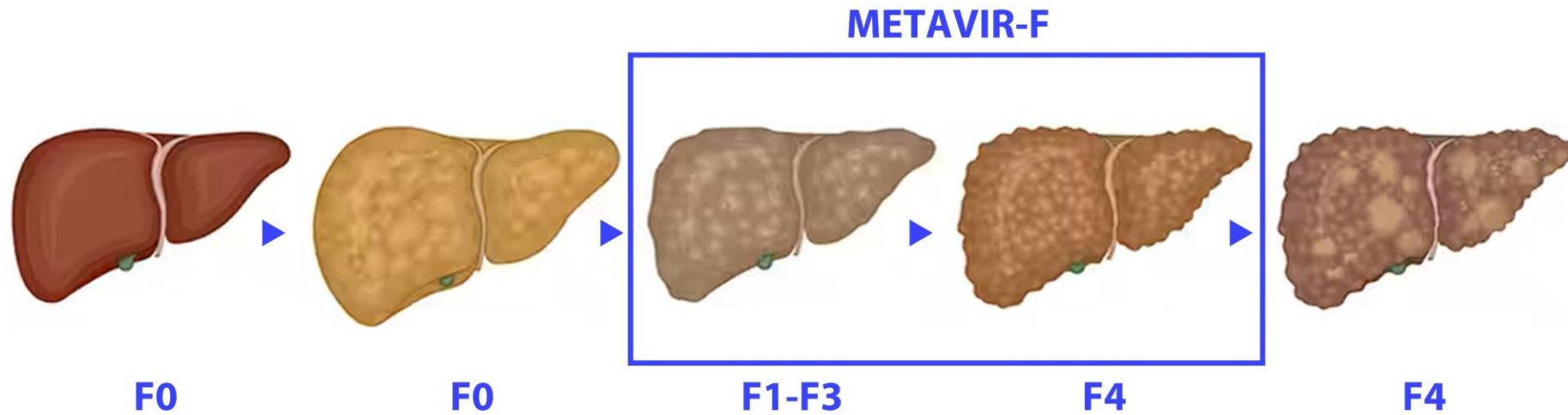
Statistica



IBM SPSS Statistics

АНАЛИЗ 1

1. Определение частот встречаемости оценок



Группа			n	из них:	F0	F1	F2	F3	F4
1	Интакт		10		10	0	0	0	0
2	Контроль		10		0	0	2	3	5
3	Препарат А		10		6	2	1	1	0
4	Препарат В		10		9	1	0	0	0

► матрица данных

АНАЛИЗ 2

2. Перевод матрицы данных на язык R

	F0	F1	F2	F3	F4
Интакт	10	0	0	0	0
Контроль	0	0	2	3	5
Препарат А	6	2	1	1	0
Препарат В	9	1	0	0	0

▶ 10, 0, 6, 9, 0, 0, 2, 1,
0, 2, 1, 0, 0, 3, 1, 0, 0,
5, 0, 0

Команда:

```
METAVIR <- as.table(matrix(c(10, 0, 6, 9, 0, 0, 2, 1, 0, 2, 1, 0, 0, 3,  
1, 0, 0, 5, 0, 0),ncol=5,dimnames=list(c("Intact", "Control", "Treatment  
A", "Treatment B"),c("F0", "F1", "F2", "F3", "F4"))))
```

АНАЛИЗ 3

```
METAVIR <- as.table(matrix(c(10, 0, 6, 9, 0, 0, 2, 1, 0, 2, 1, 0, 0, 3,
1, 0, 0, 5, 0, 0),ncol=5,dimnames=list(c("Intact", "Control", "Treatment
A", "Treatment B"),c("F0", "F1", "F2", "F3", "F4"))))
```

Элементы команды:

- METAVIR — имя, присваиваемое таблице
- <- — создание объекта
- as.table — присвоение объекту класса «таблица»
- matrix — матрица таблицы
- c — указание на массив данных
- ncol — число столбцов
- dimnames — присвоение строкам и столбцам имен
- list — указание на список
- Intact, Control, Treatment A, Treatment B — имена строк
- F0, F1, F2, F3, F4 — имена столбцов

METAVIR

	F0	F1	F2	F3	F4
Intact	10	0	0	0	0
Control	0	0	2	3	5
Treatment A	6	2	1	1	0
Treatment B	9	1	0	0	0

АНАЛИЗ 4

3. Проверка гетерогенности массива данных

Команда:

```
fisher.test(METAVIR)
```

Элементы команды:

- `fisher.test` — точный тест Фишера для многопольных таблиц
- `METAVIR` — имя таблицы

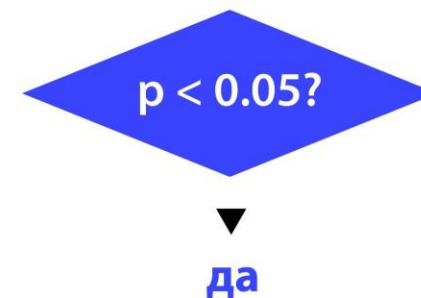
```
fisher.test(METAVIR)
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: METAVIR
```

```
p-value = 2.15e-07
```

```
alternative hypothesis: two.sided
```



АНАЛИЗ 5

4. Оценка различий между группами с помощью множественных сравнений с поправкой

Команда:

```
library(RVAideMemoire)
fisher.multcomp(METAVIR, p.method = "holm")
```

Элементы команды:

- `library(RVAideMemoire)` — загрузка пакета RVAideMemoire
- `fisher.multcomp` — *post hoc* множественные сравнения с помощью расширенного точного теста Фишера
- `METAVIR` — имя таблицы
- `p.method` — поправка на множественные сравнения:
 - `holm` — Холма(-Бонферрони)
 - `hochberg` — Хохберга
 - `hommel` — Хоммеля
 - `bonferroni` — Бонферрони
 - `BH = fdr` — Беньямини-Хохберга
 - `BY` — Беньямини-Йекутиели
 - `none` — без поправки

АНАЛИЗ 6

4. Оценка различий между группами с помощью множественных сравнений с поправкой

```
fisher.multcomp(METAVIR, p.method = "holm")
```

Pairwise Comparisons using Fisher's exact test for count data

data: METAVIR

60 попарных сравнений

	F0:F1	F0:F2	F0:F3	F0:F4	F1:F3	F1:F4	F2:F3	F3:F4
Intact:Control	1	0.8333	0.01998	1	1	1	1	1
Intact:Treatment A	1	1.0000	1.00000	1	1	1	1	1
Intact:Treatment B	1	1.0000	1.00000	1	1	1	1	1
Control:Treatment A	1	1.0000	0.12554	1	1	1	1	1
Control:Treatment B	1	0.9818	0.02947	1	1	1	1	1
Treatment A:Treatment B	1	1.0000	1.00000	1	1	1	1	1

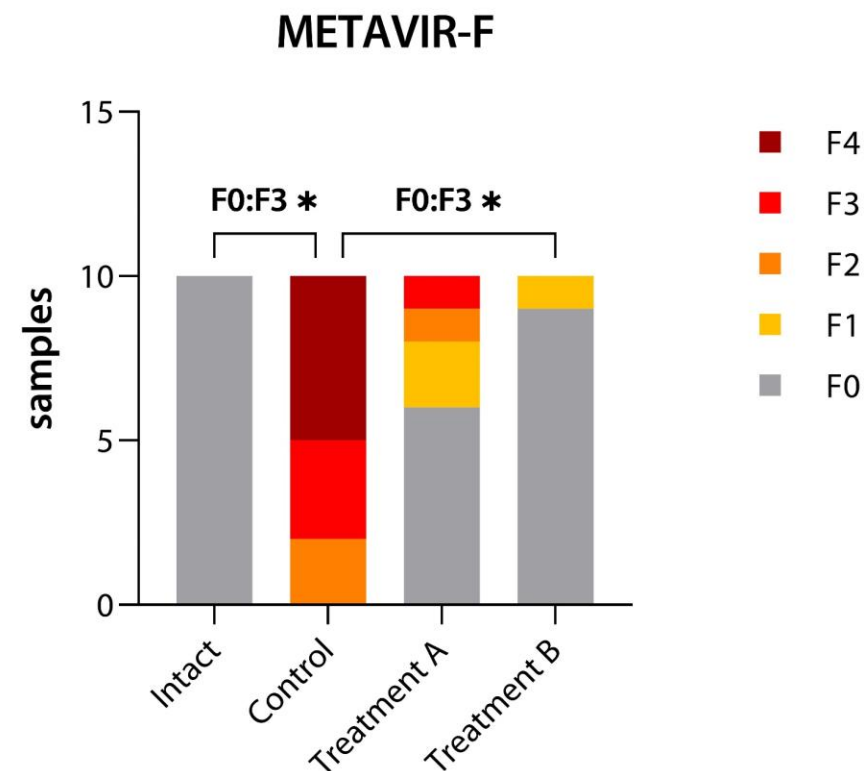
P value adjustment method: holm

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И ГРАФИЧЕСКАЯ РЕПРЕЗЕНТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

	F0:F3
Intact:Control	0.01998
Control:Treatment B	0.02947

Результаты:

- в группе Контроль значимо **повышен** риск фиброза стадии F3 по сравнению с группой Интакт ($p < 0.05$)
- в группе препарата В значимо **снижен** риск фиброза стадии F3 по сравнению с группой Контроль ($p < 0.05$)



ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ МЕТОДА

Достоинства:

- + быстрота
- + простота
- + возможность полуколичественного анализа дискретных/категориальных данных
- + возможность анализа многопольных таблиц
- + возможность проведения попарных сравнений между параллельными группами

Оптимальные условия применения метода:

- дискретная шкала
- параллельные группы
- большое число образцов
- выраженные отличия между группами

Недостатки:

- необходимость дополнительного ПО
- невысокая мощность/чувствительность
- необходимость корректного выбора поправки
- невозможность выбора попарных сравнений для проведения

Article

A Simple Algorithm for Semiquantitative Analysis of Scored Histology Data in the R Environment, on the Example of Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis Pharmacotherapy

Veronika A. Prikhodko ^{1,*} , Vadim E. Karev ², Yuri I. Sysoev ^{1,3,4}, Dmitry Yu. Ivkin ¹  and Sergey V. Okovityi ¹ 

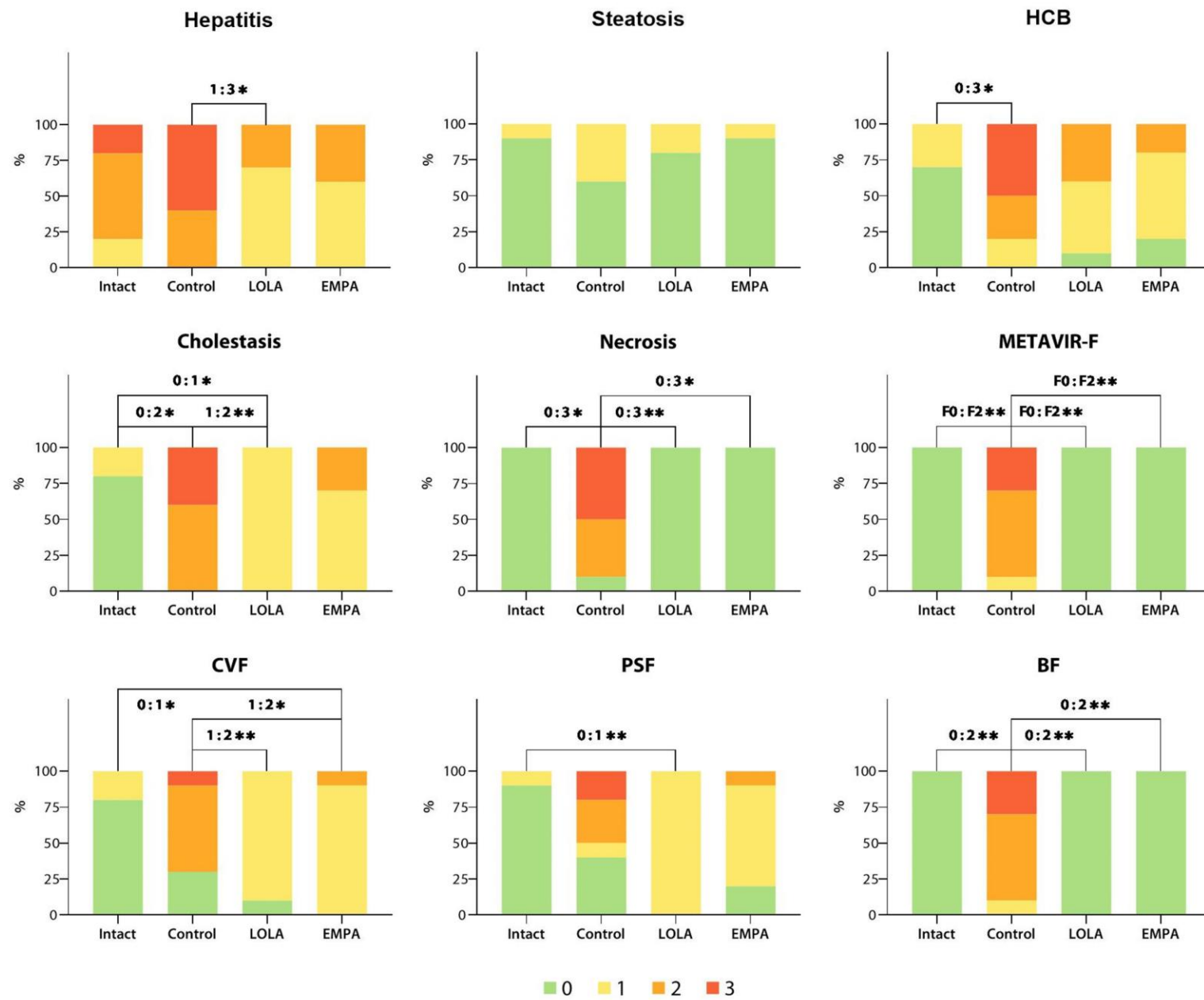
¹ Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 197022 Saint Petersburg, Russia

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency, 197022 Saint Petersburg, Russia

³ Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, 199034 Saint Petersburg, Russia

⁴ Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 199034 Saint Petersburg, Russia

* Correspondence: veronika.prihodko@pharminnotech.com





СПХФУ

Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет

Спасибо за внимание!

Вероника Александровна Приходько

veronika.prihodko@pharminnotech.com

+7 (812) 499-39-00, доб. 4090



**Кафедра фармакологии
и клинической фармакологии**
ФГБОУ ВО СПХФУ



pharm-spb.ru

Санкт-Петербург
2023