

# Использование ROC-анализа для подтверждения алгоритмически установленного диагноза красного плоского лишая

Е.Н. Серикова<sup>1</sup>, В.Н. Калаев<sup>2</sup>, О.В. Серикова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Студенческая 10, Воронеж, Россия, 394000

<sup>2</sup>Воронежский государственный университета, Университетская площадь 1, Воронеж, Россия, 394000

**Аннотация.** Использование ROC-анализа позволило авторам определить цитогенетические критерии, позволяющие подтвердить диагноз «красный плоский лишай», полученный в результате отбора наиболее информативных признаков и интерпретации микроядерного теста в буккальном эпителии, рассчитав их критические значения, чувствительность и специфичность для использования в качестве диагностических тестов. Увеличение количества клеток с микроядрами в области поражения красным плоским лишаем является признаком генетической нестабильности, которая может запустить процесс их озлокачествления. Распознавание ядерных aberrаций на фоне деструкции ядра дает возможность диагностировать у пациентов красный плоский лишай.

## 1. Введение

Ранняя диагностика заболеваний человека является важной задачей современной медицины. В связи с этим представляется актуальным поиск критериев ранней диагностики заболеваний, в том числе онкологических. В настоящее время активно проводятся исследования по выявлению влияния патологических процессов на частоту встречаемости клеток с аномалиями ядра в буккальном эпителии человека, так как он является своеобразным "зеркалом" состояния всего организма.

Критерий "число клеток с генетическими аномалиями" может быть использован в качестве маркера озлокачествления при ранней диагностике онкологических заболеваний, а также при выявлении онкогенных факторов. Так, например, многие авторы [3, 5] отмечают повышенный уровень клеток с микроядрами у больных карциномой и в предраковом состоянии. Предшественником карциномы является красный плоский лишай (КПЛ) ротовой полости – хроническое воспалительное иммунозависимое заболевание кожи и слизистых оболочек с характерным поражением слизистой оболочки рта, десен, языка, губ, поэтому важно как можно раньше диагностировать данное заболевание. Микроядерный тест буккальных эпителиоцитов может помочь при ранней диагностике красного плоского лишая [2]. Выявив частоты встречаемости нарушений при данном заболевании и сравнив их с таковыми у здоровых людей, можно определить, при каких значениях велик риск развития красного плоского лишая.

Авторами ранее [4] был разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики красного плоского лишая, предусматривающий два основных режима работы:

1) использование результатов проведения микроядерного теста в буккальном эпителии, который информирует о наличии у пациента красного плоского лишая, и дальнейшая работа, связанная с определением формы заболевания и прогнозированием течения в зависимости от формы;

2) дифференциальная диагностика КПЛ, реализованная с помощью нейронной сети Кохонена, с такими заболеваниями, как декубитальные язвы с признаками гиперкератоза, трофические язвы с признаками гиперкератоза, лейкоплакия эрозивной формы, красная волчанка хроническая, пузырчатка вульгарная, язвенно-некротический стоматит, многоформная экссудативная эритема, рецидивирующий афтозный стоматит, а затем при выявлении КПЛ осуществление перехода к первому режиму.

Поскольку результат проведения микроядерного теста в буккальном эпителии не является специфическим признаком именно КПЛ, необходимо было найти доказательства, подтверждающие наличие данного заболевания у пациентов. В связи с этим целью работы явилось исследование спектра и частоты встречаемости ядерных аномалий в буккальном эпителии у больных красным плоским лишаем для оценки диагностической информативности изучаемых признаков.

## 2. Материалы и методы

Исследования проводилось на базе кафедры стоматологии института дополнительного профессионального образования ВГМУ им. Н.Н.Бурденко и кафедры генетики, цитологии и биоинженерии медико-биологического факультета ВГУ. Проведен анализ встречаемости ядерных aberrаций в клетках буккального эпителия у 15 женщин в возрасте от 50 до 60 лет, больных красным плоским лишаем. В качестве контроля были выбраны 10 женщин той же возрастной группы без данного заболевания. Анализ полученных материалов проводили с помощью микроскопа Laboval-4 (Carl Zeiss, Jena). Всего было исследовано 40 препаратов с анализом 45738 клеток. Критические уровни значимости при проверке статистических гипотез: 0,05; 0,01; 0,001.

Все нарушения, фиксируемые при просмотре препаратов, были классифицированы следующим образом:

- 1) цитогенетические показатели (микроядро, протрузии типа «язык» и «разбитое яйцо»);
- 2) показатели деструкции ядра (перинуклеарная вакуоль, кариопикноз, кариорексис, кариолизис);
- 3) показатели пролиферации (насечка).

Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных компьютерных программ «STATISTICA 6.0» и «STADIA». Изучаемые данные проверяли на соответствие нормальному закону с помощью критерия Шапиро–Уилка, который применяется при исходно неизвестном среднем значении и среднем квадратическом отклонении. Частоты встречаемости буккальных эпителиоцитов с аномалиями у обследуемых лиц сравнивали с использованием непараметрического X-критерия рангов Ван-дер-Вардена. Дисперсионный анализ осуществляли с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Для поиска цитологических показателей с диагностической ценностью применяли ROC-анализ (программа MedCalc 17.1).

Возможности применения ROC-анализа в медицине изложены в работе С.Г. Григорьева с соавторами [1]. Название пришло из систем обработки сигналов. ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – кривая, которая наиболее часто используется для представления результатов бинарной классификации в машинном обучении. Поскольку классов два, один из них называется классом с положительными исходами, второй – с отрицательными исходами. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. В терминологии ROC-анализа первые называются истинно положительным, вторые – ложноотрицательным множеством. При этом предполагается, что у классификатора имеется

некоторый параметр, варьируя который, получают то или иное разбиение на два класса. Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value). В зависимости от него будут получаться различные величины ошибок I и II рода.

Важными являются два определения: чувствительность и специфичность модели. Ими определяется объективная ценность любого бинарного классификатора. Чувствительность (Sensitivity) – это и есть доля истинно положительных случаев. Специфичность (Specificity) – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью.

Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% или 1,0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных примеров равна нулю. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов.

При визуальной оценке ROC-кривых расположение их относительно друг друга указывает на их сравнительную эффективность. Кривая, расположенная выше и левее, свидетельствует о большей предсказательной способности модели. Своеобразным методом сравнения ROC-кривых является оценка площади под кривыми. Теоретически она изменяется от 0 до 1,0, но поскольку модель всегда характеризуется кривой, расположенной выше положительной диагонали, то обычно говорят об изменениях от 0,5 («бесполезный» классификатор) до 1,0 («идеальная» модель). Индекс Юдена – это разность между долями истинных положительных случаев у больных и ложноположительных у лиц без болезни.

### 3. Результаты и обсуждение

В результате исследования с помощью ROC-анализа было установлено, что для образцов, отобранных в районе зоны смыкания зубов, ни один из исследованных признаков не имеет диагностической ценности (площадь под кривой составляет не более 0,5). Учет общего количества нарушений позволяет диагностировать патологию с чувствительностью 80% и специфичностью 60%, используя в качестве точки отсечения значение 25,3 %.

Для образцов, отобранных непосредственно в зоне поражения, наибольшую диагностическую ценность представляют показатели кариолизиса, кариорексиса, частоты встречаемости перинуклеарных вакуолей, кариопикноза (таблица 1).

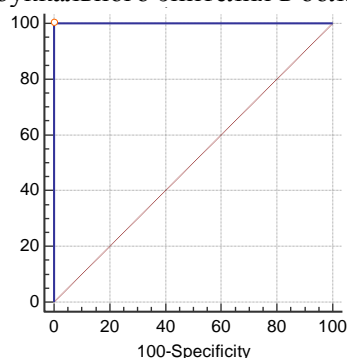
**Таблица 1.** Диагностическая ценность некоторых цитогенетических показателей для постановки диагноза "красный плоский лишай".

Показатель	Площадь под кривой	Индекс Юдена	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точка отсечения
Кариолизис	1,0	1,0	100,0	100,0	0,9
Кариорексис	1,0	1,0	100,0	100,0	1,1
Перинуклеарная вакуоль	0,98	0,9	90,0	100,0	7,0
Кариопикноз	0,91	0,9	90,0	100,0	5,9

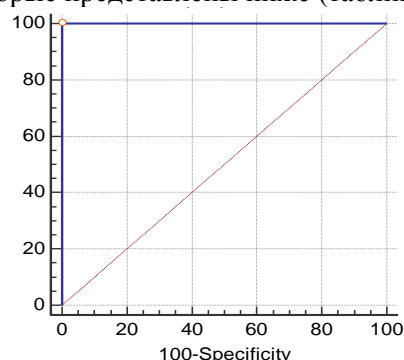
Анализ полученных результатов позволил установить, что показатели частот встречаемости признаков кариолизиса и кариорексиса в клетках тканей в области поражения КПЛ имеют абсолютную диагностическую ценность: чувствительность и специфичность тестов составляет 100%, что исключает получение и ложноотрицательных, и ложноположительных результатов (рисунки 1, 2).

Дополнительным подтверждением диагноза может служить определение частот выявления перинуклеарных вакуолей и кариопикнозов (рисунки 3, 4). Чувствительность представленных тестов равна 90% при 100% специфичности. Это означает, что возможность гипердиагностики снижается, а вероятность получения ложноотрицательных результатов исключается. Таким

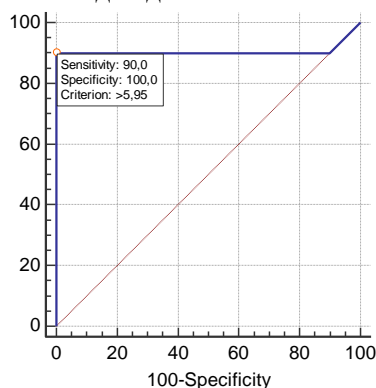
образом, для выявления КПЛ у лиц женского пола в возрасте от 50 лет и старше 60 лет можно использовать значения частот выявления диагностически информативных ядерных изменений в клетках буккального эпителия в области поражения, которые представлены ниже (таблица 2).



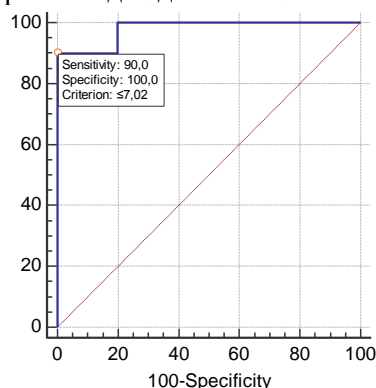
**Рисунок 1.** ROC-кривая показателя "кариолизис" для диагностики КПЛ.



**Рисунок 2.** ROC-кривая показателя "кариорексис" для диагностики КПЛ.



**Рисунок 3.** ROC-кривая показателя "перинуклеарная вакуоль" для диагностики КПЛ.



**Рисунок 4.** ROC-кривая "кариопикноз" для диагностики КПЛ.

**Таблица 2.** Значения частот встречаемости прогностически информативных ядерных аномалий (%) в клетках буккального эпителия у женщин старше 50 лет, рекомендуемых для диагностики красного плоского лишая.

Аномалия ядра	Больные	Здоровые
Кариолизис	Менее 0,9	Более 0,9
Кариорексис	Более 1,1	Менее 1,1
Перинуклеарная вакуоль	Менее 7,0	Более 7,0
Кариопикноз	Более 5,9	Менее 5,9

#### 4. Выводы

Распознавание ядерных аномалий на фоне деструкции ядра дает возможность диагностировать у пациентов красный плоский лишай.

Проведенный ROC-анализ изучаемых признаков показал, что частоты встречаемости кариолизиса и кариорексиса в клетках зон поражения красным плоским лишаем являются абсолютными предикторами данного заболевания.

Для подтверждения диагноза можно рекомендовать определение частот встречаемости перинуклеарных вакуолей и кариопикнозов в клетках из зоны поражения.

#### 5. Литература

- [1] Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.

- [2] Калаев, В.Н. Частота встречаемости клеток с морфологически аномальными ядрами в буккальном эпителии человека при разных способах окрашивания. / В.Н. Калаев, В.Г. Артюхов, М.С. Нечаева // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 1. – С. 78-84.
- [3] Орехова, Л.Ю. Модель развития, профилактики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Часть I / Л.Ю. Орехова, М.В. Осипова, А.А. Ладыко // Пародонтология. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 44-47.
- [4] Серикова, О.В. Разработка алгоритмов диагностики форм красного плоского лишая и прогнозирования течения заболевания / О.В. Серикова, В.Н. Калаев, Н.А. Соболева // Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ): сборник трудов III международной конференции и молодежной школы – Самара: Новая техника, 2017. – С. 1219-1221.
- [5] Sanchez-Siles, M. A novel application of the buccal micronucleus cytome assay in oral lichen planus: a pilot study // Archives of oral biology. – 2011. – Vol. 56(10). – P. 1148-1153.

## Using ROC analysis to confirm an algorithmically established diagnosis of lichen planus

E.N. Serikova<sup>1</sup>, V.N. Kalaev<sup>2</sup>, O.V. Serikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voronezh state medical University, Studentskaya 10, Voronezh, Russia, 394000

<sup>2</sup>Voronezh state University, Universitetskaya square 1, Voronezh, Russia, 394000

**Abstract.** The use of ROC analysis allowed the authors to determine cytogenetic criteria to confirm the diagnosis of lichen planus, obtained by selecting the most informative features and interpreting the micronucleus test in buccal epithelium, calculating their critical values, sensitivity and specificity for use as diagnostic tests. An increase in the number of cells with micronuclei in the lesion of lichen planus is a sign of genetic instability, which can trigger the process of their malignancy. Recognition of nuclear aberrations against the background of nuclear destruction makes it possible to diagnose lichen planus in patients.