



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.1.003>



Яковлев-Малых Н.Н.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Оценка диагностической информативности новых лабораторных тестов мониторинга ишемической болезни сердца на основании использования современных методов математико-статистического анализа

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.02.2023

Принята: 27.02.2023

Контакты: dr.iakovlev@mail.ru

Резюме

Введение. Углубленному статистическому анализу с использованием методов построения четырехпольных таблиц и ROC-кривых подвергнуты результаты исследования, полученные в ходе постановки как традиционно используемых при ишемической болезни сердца лабораторных тестов (определения высокочувствительного С-реактивного белка, тропонина I, гомоцистеина и др.), так и новых, инновационных: определения общей антиокислительной активности, общей активности фосфолипазы A_2 и плазматического ассоциированного с беременностью белка плазмы А. В качестве методов оценки диагностической способности применяемых лабораторных тест-систем использовались показатели чувствительности и специфичности, которые реализовывались при помощи построения четырехпольных таблиц сопряженности, а также с использованием метода ROC-анализа (ROC-кривой, площади под кривой (ROC-AUC)).

Цель. Анализ эффективности использования новых диагностических тест-систем для оценки риска развития осложненного течения коронарной патологии.

Материалы и методы. Материалом исследования послужила сыворотка крови пациентов (110 патологических и 50 практически здоровых образцов крови) с разными формами ишемической болезни сердца. В группах исследования определена как концентрация биомаркеров, входящих в протоколы оказания медицинской помощи пациентам с ОКС (высокочувствительный С-реактивный белок, тропонин I, гомоцистеин и др.), так и концентрация новых отечественных инновационных технологий клиничко-лабораторного исследования («ОксиСтат», фосфолипаза A_2 , вчЛИФМА-ПАББ-А, PAPP-A). В статье рассмотрены метод логистического регрессионного анализа и метод ROC-анализа и их роль в прогнозировании развития неблагоприятных коронарных событий.

Результаты. Анализ клинически значимых тест-систем, использованных в данной работе, показал целесообразность многогранного подхода к диагностике острых форм коронарной патологии. При определении концентрации биохимических

показателей и сопоставлении результатов в группах исследования было установлено, что применение отечественных инновационных разработок по определению общ. ФЛ-А₂ и вчЛИФМА-ПАББ-А позволит с высокой степенью вероятности выявлять пациентов с риском развития острого коронарного синдрома. На основании построения и анализа четырехпольных таблиц сопряженности были определены диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность и диагностическая эффективность изучаемых в статье новых тест-систем отечественной разработки. Использованный в работе метод статистического моделирования прогноза риска развития осложнений при ИБС показал высокую долю вероятности развития неблагоприятных коронарных событий у исследуемых групп.

Заключение. Проанализировав все результаты ROC-анализа, основываясь на экспертной шкале для значений площади под кривой (AUC), можно говорить о достаточно качественной прогностической модели с довольно высокой чувствительностью в группах исследования. Три маркера – PAPP-A, вчЛИФМА-ПАББ-А и общ. ФЛ-А₂, использованные в сочетании, можно расценивать как предикторы развития ОКС.

Ключевые слова: логистическая регрессия, ROC-анализ, чувствительность и специфичность метода, плазматический ассоциированный с беременностью белок-A, фосфолипаза А₂, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца

Nikolay N. Yakovlev-Malykh

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Evaluation of Diagnostic Informativity of New Laboratory Tests for Coronary Heart Disease Monitoring Based on the Use of Advanced Methods of Mathematical and Statistical Analysis

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.02.2023

Accepted: 27.02.2023

Contacts: dr.iakovlev@mail.ru

Abstract

Introduction. An in-depth statistical analysis using four-field tables and ROC-curves methods was performed to examine findings of both traditionally used in coronary heart disease laboratory tests (determination of highly sensitive C-reactive protein, troponin I, homocysteine, etc.) and new, innovative ones: determination of total antioxidant activity, total phospholipase A₂ activity, and pregnancy-associated plasma A protein. Sensitivity and specificity indicators were used as methods for assessing the diagnostic ability of laboratory test systems used, which were implemented by constructing four-field contingency tables, as well as by using ROC-analysis method (ROC-curve, and area under the curve (ROC-AUC)).

Purpose. To analyze the effectiveness of new diagnostic test systems in assessing the risk of complicated coronary pathology.



Materials and methods. Blood serum of patients (110 pathological and 50 practically healthy blood samples) with various forms of coronary heart disease was taken as study material. In the study groups, both concentrations of biomarkers included in treatment protocols for patients with ACS (highly sensitive C-reactive protein, troponin I, homocysteine, etc.) and concentrations of new domestic innovative clinical and laboratory technologies (OxyStat, phospholipase A₂, hsLIFMA-PAPP-A, PAPP-A) were determined. The article considers the method of logistic regression analysis and ROC analysis and their role in predicting adverse coronary events development.

Results. The analysis of clinically relevant test systems used in this work demonstrated the feasibility of a multifaceted approach to the diagnosis of acute forms coronary pathology. When determining levels of biochemical parameters and comparing results obtained in the groups of the study, the use of domestic innovative developments in determining total total PLA₂ and hs-LIFMA-PAPP-A was found to be highly likely to identify patients at risk of developing acute coronary syndrome with high degree of probability.

Based on plotting and analyzing four-field correlation tables, the diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, and diagnostic efficacy of newly developed domestic test systems considered in the article were determined. The method of statistical modeling of risk prediction for complications in coronary artery disease showed a high probability of adverse coronary events in the studied groups.

Conclusion. Having analyzed all the results of ROC-analysis, and based on the expert scale for area under the curve (AUC) values, we can talk about a quite high-quality prognostic model with fairly high sensitivity in the study groups. Three markers: PAPP-A, hs-LIFMA-PAPP-A and total PLA₂, used in combination, may be considered as predictors of ACS development.

Keywords: logistic regression, ROC-analysis, sensitivity and specificity of the method, pregnancy-associated plasma protein A, phospholipases A₂, acute coronary syndrome, coronary heart disease

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных аспектов изучения патогенетических механизмов формирования ишемической болезни сердца является исследование влияния метаболических факторов сосудистого воспаления, дисфункции эндотелия и оксидативного стресса на процессы атерогенеза, обусловленные нарушением состояния липидного обмена.

Особую актуальность это направление исследования приобрело в области поиска новых, более эффективных, чем ранее известные, методов диагностики осложненных форм течения ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которой лежит атеросклероз коронарных артерий [1]. Известно, что патоморфологической основой его является формирование в сосудистой стенке атеросклеротических бляшек. Атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет коронарной артерии более чем вдвое, приводит к снижению кровотока, ишемии тканей, что проявляется в виде характерных клинических признаков – приступов стенокардии либо дисциркуляторной энцефалопатии. В случае разрыва или эрозии поверхность

атеросклеротической бляшки становится тромбогенной, что приводит к тромбозу и спазму артерий и в конечном итоге к значительному нарушению кровотока и некрозу тканей.

Вместе с тем оказалось, что достаточно часто подобные острые изменения происходят в атеросклеротических бляшках, не суживающих просвет артерии и потому ничем не проявляющих себя клинически.

При выраженном атеросклеротическом поражении коронарных артерий бессимптомная форма течения заболевания сменяется стабильной стенокардией, прогрессирующей стенокардией и острым коронарным синдромом. При этом клиническая стабильность не исключает наличия скрытого вялотекущего воспаления, которое может привести к быстрому прогрессированию стеноза в коронарной артерии, внезапному разрыву атеросклеротической бляшки и тромбозу с развитием острого инфаркта миокарда или внезапной смерти. Установлено, что в половине всех случаев инфаркт миокарда развивается у лиц, которые считались практически здоровыми.

Наиболее опасной формой коронарной патологии является острый коронарный синдром (ОКС). В Международной классификации болезней (10-го пересмотра) не выделяют ОКС в отдельную нозологическую форму; несмотря на это, понятие «острый коронарный синдром» является общепризнанным, так как позволяет еще на догоспитальном этапе начать необходимое лечение, что, соответственно, повышает процент выживаемости при данной патологии.

Согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 177 диагноз ОКС является предварительным и используется на догоспитальном этапе и/или в первые часы нахождения пациента в стационаре до уточнения окончательного диагноза. В соответствии с этим нормативным документом под острым коронарным синдромом принято понимать любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС).

В настоящее время ОКС продолжает оставаться наиболее тяжелым проявлением и главной причиной летальных исходов при ишемической болезни сердца. Ранняя диагностика ОКС в настоящее время практически невозможна, особенно это затруднено вне стационара.

Как показывает практика, влияние большинства метаболических факторов атерогенеза и формирования тромбоза коронарных сосудов отражается соответствующими изменениями в содержании ряда специфических белков крови, которые принято называть биомаркерами.

Для внедрения в клиническую практику современных высокотехнологичных методов диагностики острых коронарных событий необходимы не только свидетельства проявления их клинической эффективности, но и доказательства их преимущества перед уже используемыми методами лабораторного исследования. Чтобы получить дополнительные сведения о перспективе использования того или иного способа диагностики патологического состояния, целесообразно применять методы, позволяющие оценить его диагностическую надежность. С этой целью достаточно широко применяется ROC-анализ [2, 3], который по сути является завершающим этапом создания наиболее перспективной диагностической модели и применяется для оценки ее качеств: диагностической чувствительности и диагностической специфичности, подбора cut-off value (порога отсечения) [4, 5]. В ряде исследований [2, 3]



было показано, что использование логической регрессионной модели для решения поставленных диагностических задач не всегда дает однозначный ответ. Для решения диагностической задачи, которая позволяет сделать более точный прогноз в конкретной ситуации, производят построение графика, позволяющего дать четкую характеристику модели по двум ведущим параметрам – диагностической чувствительности и диагностической специфичности. Данный график получил название «Кривая ошибок» или ROC-curve (ROC – Receiver Operating Characteristic, ROC-кривая), иными словами, она представляет собой графическую характеристику качества двойного (бинарного) классификатора (логистическая регрессия), которая отображает соотношение между собой долей объектов истинно положительных примеров и долей ложноположительных результатов при варьировании порога решающего правила. На оси ординат графика, изображенного на рис. 1, откладывают значения частоты истинно положительных результатов, отражающих диагностическую чувствительность, а на оси абсцисс – показатели ложноположительных результатов – диагностическая специфичность. Показатели оси ординат выражают значения вероятности от 0 до 1. Поскольку определяемых параметров два, один из них отражает положительные исходы, второй – отрицательные.

Кроме графика ROC-curve, важным критерием характеристики диагностической надежности теста является интегральная оценка качества модели: с этой целью используют такую характеристику, как площадь под кривой – Area Under Curve (ROC AUC).

Area Under Curve, площадь под кривой, – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор; при этом значение 0,5 и менее демонстрирует непригодность выбранного метода классификации (соответствует случайному гаданию). В случае если $AUC=0$, классификатор распознает положительный пример как отрицательный, т. е. вероятность ошибки составляет 100%. На практике в зависимости от значения AUC эффективность модели классифицируется следующим образом:

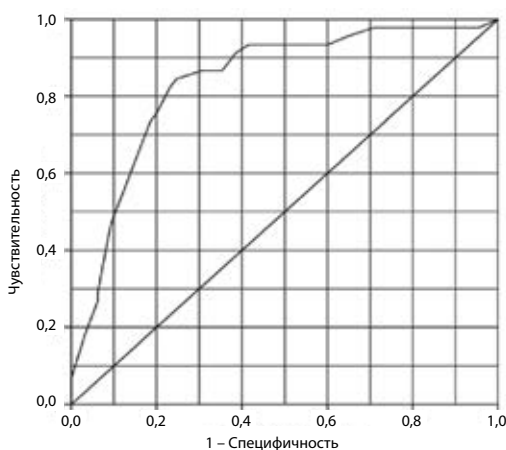


Рис. 1. График ROC-кривой
Fig. 1. ROC curve plot

- $0,8 \leq AUC \leq 1,0$ – модель работает превосходно;
- $0,6 \leq AUC < 0,8$ – модель работает хорошо;
- $0,5 < AUC < 0,6$ – модель работает удовлетворительно;
- $AUC \leq 0,5$ – модель не работает.

Порог отсечения (оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value)) – это величина измеряемого диагностическим тестом параметра, по достижении которой принимается решение о наличии патологического состояния. Она позволяет определить точку отсечения для классификации наблюдений. Наблюдения с предсказанными значениями больше порога отсечения классифицируются как положительные, а с предсказанными значениями меньше порога отсечения – как отрицательные (пациент, вероятнее всего, здоров). Как правило, порог отсечения выбирается исходя из максимальной разницы между истинно положительными (ИП), ложноположительными (ЛП) результатами [6, 7].

Оценка качества новых методов диагностики ОКС была осуществлена в ходе выполнения задания Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Разработка инновационных технологий лабораторного исследования предикторов осложненного течения ИБС на основе оценки характера сопряжения процессов антиокислительной защиты, протео- и фосфолиполиза» (№ госрегистрации: 20181478; срок выполнения: 4-й кв. 2018 г. – 3-й кв. 2020 г.) на базе кафедры клинической лабораторной диагностики БелМАПО и Института биоорганической химии НАН Беларуси, посвященного научному обоснованию и реализации в клинической практике выдвинутой концепции формирования метаболических нарушений, обуславливающих прогрессирующее, сопровождающееся развитием осложнений (вследствие деструкции атеросклеротических бляшек и других причин) течение ишемической (коронарной) болезни сердца.

Устанавливались биохимические показатели лабораторных тестов, которые по данным литературы являются наиболее значимыми в диагностике острых форм ишемической болезни сердца: С-РБ, тропонин I, гомоцистеин и др. [8–10].

Наряду с этим использовались тест-системы, как не имеющие мировых аналогов (для определения общей антиокислительной активности и определения активности фосфолипазы A_2), так и применяемые по новому назначению, – определение плазматического ассоциированного с беременностью белка-A, изначально предназначенные не для диагностики ОКС – PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A (ПАББ-A – плазматический ассоциированный с беременностью белок-A)) [11–14].

Одной из особенностей выполненной темы НИР стала разработка отечественной модельной тест-системы для диагностики осложненных форм ИБС – высокочувствительной тест-системы на основе лантанидного иммунофлуориметрического анализа – вчЛИФМА-ПАББ-A.

Сравнительный анализ эффективности использования тест-систем включал в себя несколько этапов:

- 1) определение показателей исследованных тестов у представителей разных групп исследования;
- 2) определение показателей диагностической чувствительности и диагностической специфичности «новых» биомаркеров, используемых в диагностике коронарной патологии;



- 3) построение ROC-кривых и определение Area Under Curve – площади под кривой (AUC ROC).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности использования комплекса новых диагностических тест-систем для оценки риска развития осложненного течения коронарной патологии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 160 человек, из которых 110 являлись пациентами с проявлениями сердечно-сосудистой патологии. Они были госпитализированы в первые сутки от момента появления острых болей в области сердца (в среднем 6 часов) в профильный по заболеваниям сердечно-сосудистой системы стационар г. Минска (УЗ «1-я городская клиническая больница») с разными формами отягощенного течения ИБС (атеросклеротическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда); средний возраст пациентов составил 69,3 года; группу «Контроль» составили практически здоровые люди.

После проведения рутинных клинико-лабораторных, клинико-инструментальных исследований, а также клинического сбора данных о состоянии пациента они были распределены на 3 группы:

1. Группа «АКС» («Атеросклеротический кардиосклероз») – включала в себя пациентов с наиболее стабильной формой сердечной недостаточности: 36 пациентов, средний возраст которых составил 71 год (52% – мужчины, 48% – женщины).
2. Группа «НС» («Нестабильная стенокардия») – представлена 32 пациентами; их средний возраст составил 71 год (56% – мужчины, 44% – женщины).
3. Группа «ИМ» («Острый инфаркт миокарда») – представлена пациентами с наиболее тяжелой формой сердечно-сосудистой недостаточности, состояла из 42 пациентов (69% – мужчины, 31% – женщины), средний возраст которых составил 66 лет.

Группу «Контроль» составили 50 практически здоровых исследуемых (40% – мужчины, 60% – женщины) среднего возраста 37,6 года. На момент исследования в данной группе не было пациентов с острой формой патологии и/или с обострением хронических инфекционных заболеваний, в том числе с проявлениями аллергии.

Взятие биологического материала (венозная кровь) осуществлялось путем венепункции локтевой вены с использованием вакуумсодержащих систем типа Vacutainer® в период госпитализации пациентов в стационар до постановки клинического диагноза. Для чистоты исследования взятие венозной крови у пациентов выполнялось в период до проведения реперфузионной терапии.

Подготовка биологического материала к исследованию осуществлялась в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.11.2015 № 1123 «Об утверждении Инструкции о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований» и производилась в условиях клинико-диагностической лаборатории (КДЛ) УЗ «1-я ГКБ».

Определение концентрации ПАББ-А (PAPP-A, Roche Diagnostics, Швейцария) в сыворотке крови осуществлялось двумя методами: иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией – ECLIA (PAPP-A Roche) на иммунохимическом

анализаторе Cobas e411 и методом, основанным на использовании лантанидного иммунофлуориметрического анализа (ЛИФМА), модельной тест-системы для измерения концентрации ПАББ-А в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин вчЛИФМА-ПАББ-А (вчЛП-А). Для выполнения иммунофлуориметрических исследований использовались полистирольные 96-луночные микропланшеты BioMat (Италия), в которых измеряли флуоресценцию с разрешением во времени (задержка регистрации излучения 400 мкс после возбуждения) при длинах волн возбуждения 340 нм и испускания 615 нм с помощью флуориметра DELFIA 1234, Wallac OY (Финляндия).

Определение фосфолипазной активности в процессе формирования дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки осуществлялось отечественным набором реагентов для фотометрического определения активности фосфолипазы «ФЛА₂-ФОА». Реализуемый с его использованием метод адаптирован к отечественной приборной фазе. Детекция энзиматической активности ФЛА₂ осуществлялась на однолучевом спектрофотометре типа PV-1251C, PB2201, Республика Беларусь.

Для оценки функционального состояния системы антиоксидантной защиты организма при острых формах ИБС применялся метод определения общей антиоксидантной активности с использованием отечественного набора реагентов (вошедшего в Каталог инновационных разработок Беларуси 2016 г.) – «ОксиСтат».

Определение концентрации в сыворотке крови других биомаркеров, использованных в ходе НИР, осуществлялось сертифицированными и зарегистрированными Министерством здравоохранения Республики Беларусь наборами реагентов.

Количественное определение концентрации высокочувствительного тропонина I (кардиомаркера некробиотических процессов в миокарде) – вчTpi – осуществлялось методом, основанным на принципе хемилюминесцентного иммунологического анализа (CLEIA), на иммунохемилюминесцентном экспресс-анализаторе экспертного класса PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония).

Определение концентрации общего гомоцистеина (оГЦ) осуществлялось на автоматическом иммунохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott Laboratories, США) посредством метода хемилюминесцентного иммуноанализа магнитных микрочастиц.

Дополнительно высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом определялся уровень С-реактивного белка (С-РБ) с использованием автоматического биохимического анализатора BA-400 (BioSystems S.A., Испания).

Вся статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета Statistica 8.0. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии, а также ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,50.

Для единой трактовки оценки качества тестируемого метода лабораторной диагностики использованы определенные характеристики (дефиниции). Конечные данные, на основе которых рассчитываются основные характеристики лабораторного теста, задаются в виде четырехпольных таблиц.

Основные показатели представлены в виде средней величины (М) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$ и квартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования был посвящен определению концентрации всех исследуемых биомаркеров (табл. 1).

Таблица 1

Показатели содержания исследуемых аналитов в сыворотке крови (X+Sx) у пациентов с острыми формами ИБС и группы «Контроль»

Table 1

Serum levels of tested analytes (X+Sx) in patients with acute forms of coronary artery disease and in the "Control" group

Биохимические маркеры	«Контроль»	«АКС»	«НС»	«ИМ»
ЛИФМА-ПАББ-А (мМЕ/л)	4,39±0,97	6,2±4,13	9,02±6,97	14,31±10,2
PAPP-A Roche (мМЕ/л)	5,00±1,1	8,28±4,97	14,38±9,64	35,28±23,05
общ. ФЛ-А ₂ (МЕ/л)	2,15±0,31	3,6±2,07	4,45±2,93	7,13±6,53
ОАА («ОксиСтат») (мкмоль/л)	1,28±0,027	1,24±0,21	1,23±0,15	1,18±0,17
Общий гомоцистеин (мкмоль/л)	5,08*	17,65±4,72	19,14±7,44	26,2±8,97
С-реактивный белок (мг/л)	До 5**	8,2±1,01	10,76±4,92	17,8±13,3

Примечания: * результаты группы «Контроль» основаны на данных паспорта к набору реагентов (Total homocysteine Abbott Diagnostics, USA); ** результаты группы «Контроль» основаны на данных паспорта к набору реагентов (BioSystems S.A., Spain, Europe).

Анализ полученных данных свидетельствует о нарастании тяжести патологического процесса, протекающего у пациентов с острыми формами ИБС. Отмечается прямая корреляция между уровнем С-РБ и активностью общей ФЛ-А₂. В группе «АКС», которую можно отнести к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, имеющим хроническое течение, концентрация в сыворотке крови обоих аналитов превышает в 1,6 раза показатель группы «Контроль». В то же время экспрессия биомаркеров в сыворотке крови в период развившегося инфаркта миокарда превышает контрольные значения в 3,31 и 3,56 раза соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют об усилении в период нарастания тяжести ишемии миокарда воспалительной реакции, протекающей в стенке артериальных сосудов.

При исследовании изменений содержания плазматического ассоциированного с беременностью белка плазмы – А в период развития острых форм ИБС параллельно с определением уровня общего гомоцистеина получены результаты, отражающие увеличение уровня ПАББ-А с усугублением тяжести коронарной патологии (группы «Контроль» → «АКС» → «НС» → «ИМ» / 4,39 → 6,2 → 9,02 → 14,31 (мМЕ/л)). Аналогично динамике изменения ПАББ-А происходит повышение концентрации в сыворотке крови общего гомоцистеина (5,08 → 17,65 → 19,14 → 26,2 (мкмоль/л), рис. 2).

Происходящие в сосудистом русле изменения сопровождаются постепенным снижением антиоксидантной активности сыворотки крови (взятие крови у пациента осуществлялось в первые часы нахождения его в стационаре до проведения реперфузионной терапии).

Анализ полученных данных позволил рассматривать тесты определения общей активности ФЛ-А₂ и содержания ПАББ-А в сыворотке крови в качестве новых биомаркеров сосудистого воспаления и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

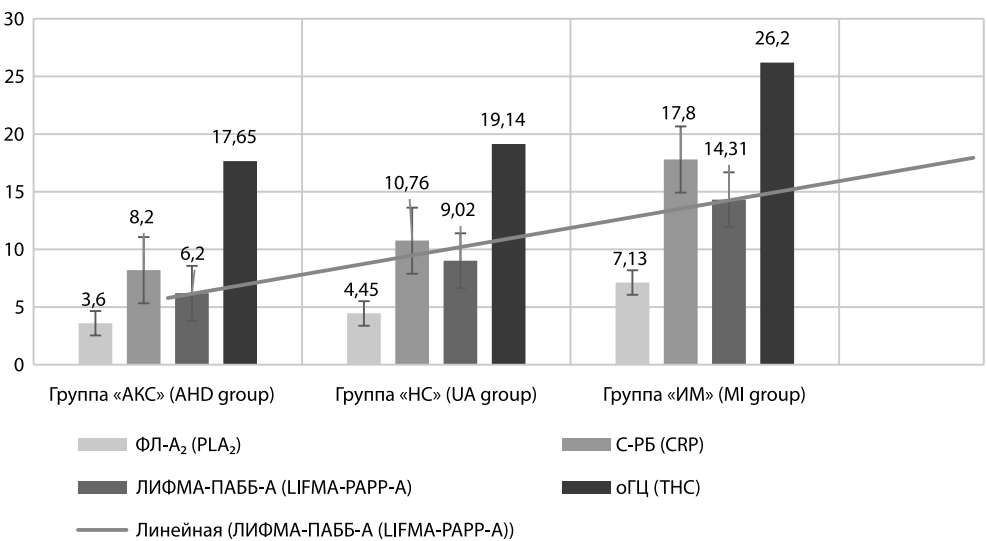


Рис. 2. Результаты исследования основных аналитов в зависимости от тяжести протекания ИБС
Fig. 2. Results of main analytes testing depending on the severity of CHD

Применение отечественных инновационных разработок по определению общей активности ФЛ-А₂ и плазматического ассоциированного с беременностью белка-А (с применением модельной тест-системы ЛИФМА-ПАББ-А) открывает возможность с высокой степенью вероятности выявлять пациентов с риском развития острого коронарного синдрома.

Второй этап выполненного исследования был посвящен оценке диагностической надежности результатов клинического лабораторного исследования на основе бинарной классификации логистической регрессии.

Для оценки показателей диагностической надежности теста определения энзиматической активности фосфолипазы А₂ использовался принцип построения четырехпольных таблиц (табл. 2, 3).

Таблица 2
Распределение результатов исследования уровня ФЛ-А₂ в сыворотке крови у пациентов с острыми формами ИБС
Table 2
Distribution of PLA₂ levels testing results in blood serum in patients with acute forms of coronary artery disease

Группа обследованных	Число обследованных	Т+		Т-	
		ИП	ЛП	ИО	ЛО
1	2	3	4	5	6
Пациенты с офИБС	129	123			6
Здоровые	50		31	19	
Всего	179	154		25	



Таблица 3
Показатели оценки диагностической надежности использования теста определения активности ФЛ-А₂ в сыворотке крови при исследовании пациентов с острыми формами ИБС
Table 3
Indicators for assessing the diagnostic reliability of using PLA₂ activity test in blood serum in patients with acute forms of coronary artery disease

Показатели оценки диагностической надежности лабораторного теста	Острые формы ИБС
Диагностическая чувствительность	95,4%
Диагностическая специфичность	38,0%
Диагностическая эффективность	79,3%

На основании полученных данных, приведенных в табл. 2, были рассчитаны показатели диагностической надежности лабораторного теста ФЛ-А₂ (табл. 3).

Были рассчитаны также показатели диагностической надежности теста определения концентрации PAPP-A (Roche Diagnostics, Швейцария) у исследуемых пациентов с отягощенным течением ишемической болезни сердца (оФИБС) (табл. 4, 5).

С использованием данных, представленных в табл. 4, были рассчитаны показатели диагностической надежности лабораторного теста PAPP-A (табл. 5).

Также были рассчитаны показатели диагностической надежности теста определения высокочувствительного плазматического ассоциированного с беременностью белка-А (вчЛИФМА-ПАББ-А, Республика Беларусь) у исследуемых групп пациентов с оФИБС (табл. 6, 7).

Таблица 4
Распределение результатов исследования уровня PAPP-A в сыворотке крови у пациентов с острыми формами ИБС
Table 4
Distribution of PAPP-A levels testing results in blood serum in patients with acute forms of coronary artery disease

Группа обследованных	Число обследованных	Т+		Т-	
		ИП	ЛП	ИО	ЛО
1	2	3	4	5	6
Пациенты с оФИБС	96	74			22
Здоровые	50		25	25	
Всего	146	99	47		

Таблица 5
Показатели оценки диагностической надежности использования теста определения активности PAPP-A в сыворотке крови при исследовании пациентов с острыми формами ИБС
Table 5
Indicators for assessing the diagnostic reliability of using PAPP-A activity test in blood serum in patients with acute forms of coronary artery disease

Показатели оценки диагностической надежности лабораторного теста	Острые формы ИБС
Диагностическая чувствительность	71,4%
Диагностическая специфичность	82,0%
Диагностическая эффективность	73,87%

Таблица 6
Распределение результатов исследования уровня вчЛИФМА-ПАББ-А в сыворотке крови у пациентов с острыми формами ИБС
Table 6
Distribution of hsLIFMA-PAPP-A levels testing results in blood serum in patients with acute forms of coronary artery disease

Группа обследованных	Число обследованных	Т+		Т-	
		ИП	ЛП	ИО	ЛО
1	2	3	4	5	6
Пациенты с офИБС	130	76			54
Здоровые	50		9	41	
Всего	180	85		95	

Таблица 7
Показатели оценки диагностической надежности использования теста определения активности вчЛИФМА-ПАББ-А в сыворотке крови при исследовании пациентов с острыми формами ИБС
Table 7
Indicators for assessing the diagnostic reliability of using hsLIFMA-PAPP-A activity test in blood serum in patients with acute forms of coronary artery disease

Показатели оценки диагностической надежности лабораторного теста	Острые формы ИБС
Диагностическая чувствительность	59,0%
Диагностическая специфичность	82,0%
Диагностическая эффективность	65,0%

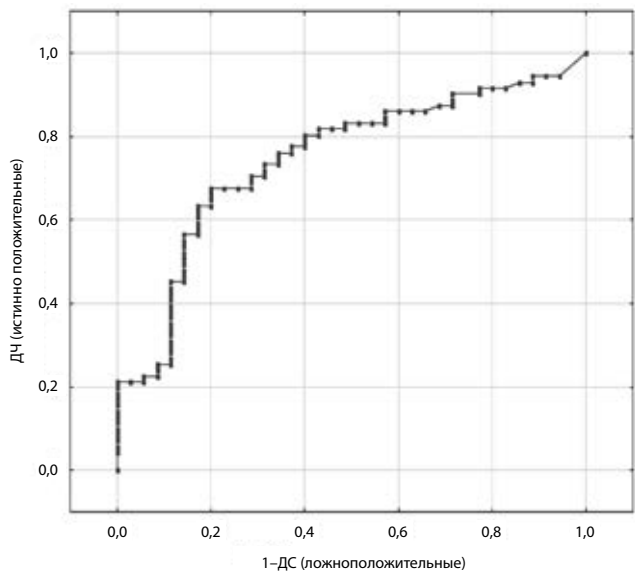


Рис. 3. Характеристическая ROC-кривая для PAPP-A у пациентов с АКС
Fig. 3. Characteristic ROC-curve for PAPP-A in patients with ACS



На основании данных, полученных по четырехпольной сводной табл. 6, были рассчитаны показатели диагностической достоверности лабораторного теста вчЛИФМА-ПАББ-А (табл. 7).

Последний, третий этап настоящего исследования посвящен построению ROC-кривых и определению AUC ROC (площади под кривой) для изучаемых групп по трем основным тестам (PAPP-A, вчЛИФМА-ПАББ-А и общ. ФЛ-А₂).

Таблица 8
ROC площади и пороги для PAPP-A у пациентов с АКС
Table 8
ROC area and thresholds for PAPP-A in patients with ACS

Площадь под кривой	0,76
Порог	0,50

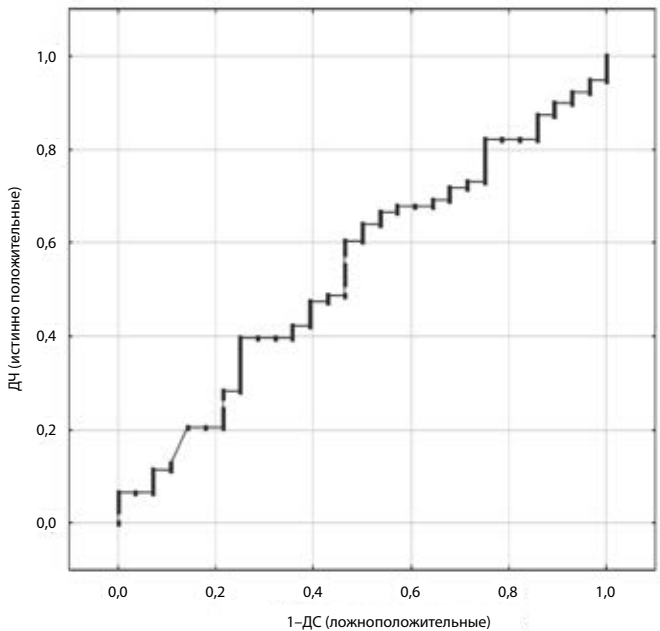


Рис. 4. Характеристическая ROC-кривая для PAPP-A у пациентов с НС
Fig. 4. Characteristic ROC-curve for PAPP-A in patients with unstable angina (UA)

Таблица 9
ROC площади и пороги для PAPP-A у пациентов с НС
Table 9
ROC area and thresholds for PAPP-A in patients with UA

Площадь под кривой	0,54
Порог	0,70

Для всех групп исследования было установлено, что при использовании для диагностики острых форм ИБС набора реагентов PAPP-A, с основой на результатах значений AUC ROC, отмечается достаточно качественная прогностическая модель с высоким уровнем чувствительности теста.

Математические модели диагностики угрозы риска развития неблагоприятного течения ИБС были построены также для модельной тест-системы вчЛИФМА-ПАББ-А, они также показали высокий уровень диагностической (прогностической) эффективности постановки реализуемого с его использованием лабораторного теста.

Третья часть ROC-анализа состояла в использовании набора реагентов для определения общей активности ФЛ-А₂. Результаты выполнения ROC-анализа показали, что наиболее эффективной моделью является та, которая базируется на использовании теста определения активности общ. ФЛ-А₂ для группы пациентов «АКС»: показатель AUC ROC составил 0,72 и с порогом 0,60. Остальные модели статистического исследования показали более низкие диагностические результаты.

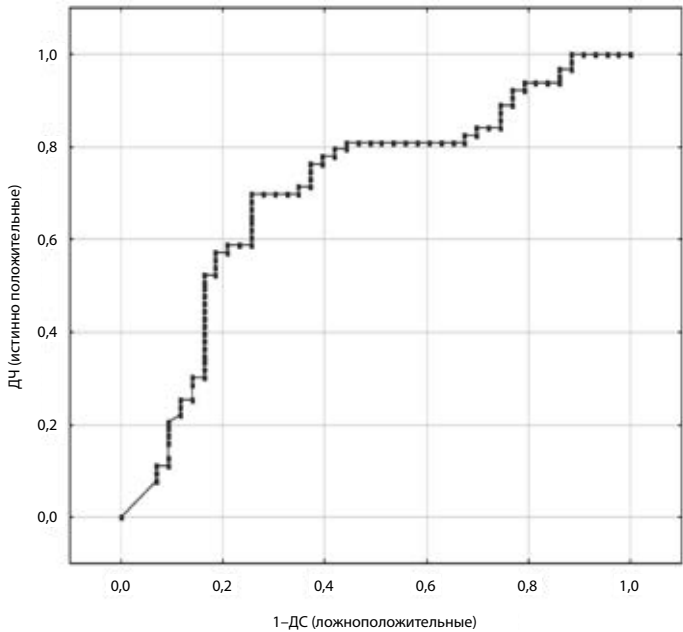


Рис. 5. Характеристическая ROC-кривая для PAPP-A у пациентов с ИМ
Fig. 5. Characteristic ROC-curve for PAPP-A in patients with MI

Таблица 10
ROC площади и пороги для PAPP-A у пациентов с ИМ
Table 10
ROC area and thresholds for PAPP-A in patients with MI

Площадь под кривой	0,70
Порог	0,53

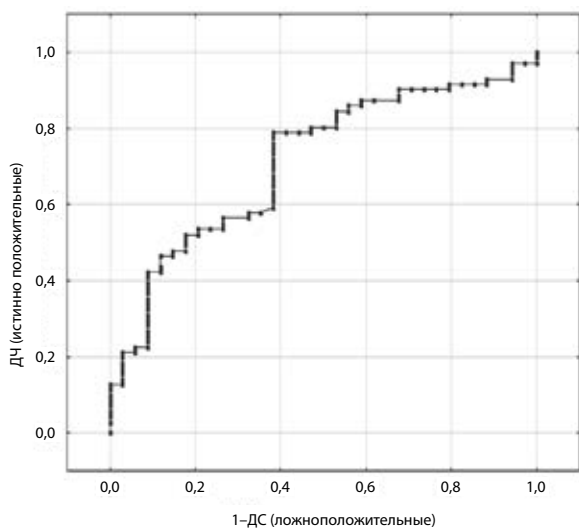


Рис. 6. Характеристическая ROC-кривая для вчЛИФМА-ПАББ-А у пациентов с АКС
Fig. 6. Characteristic ROC-curve for hsLIFMA-PAPP-A in patients with ACS

Таблица 11
ROC площади и пороги для вчЛИФМА-ПАББ-А у пациентов с АКС
Table 11
ROC area and thresholds for hsLIFMA-PAPP-A in patients with ACS

Площадь под кривой	0,71
Порог	0,57

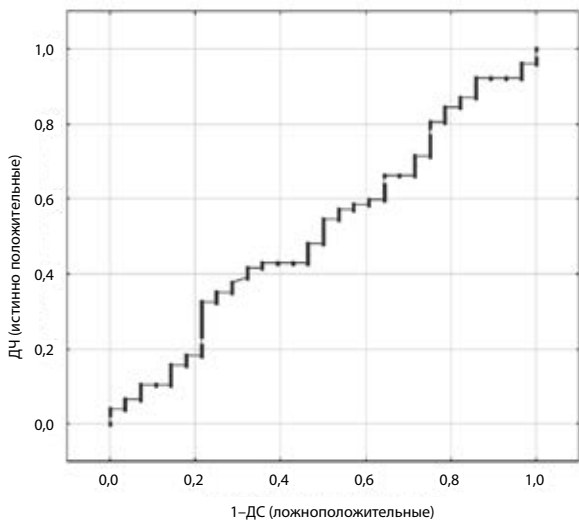


Рис. 7. Характеристическая ROC-кривая для вчЛИФМА-ПАББ-А у пациентов с НС
Fig. 7. Characteristic ROC-curve for hsLIFMA-PAPP-A in patients with UA

Таблица 12
ROC площади и пороги для вчЛИФМА-ПАББ-А у пациентов с НС
Table 12
ROC area and thresholds for hsLIFMA-PAPP-A in patients with UA

Площадь под кривой	0,52
Порог	0,73

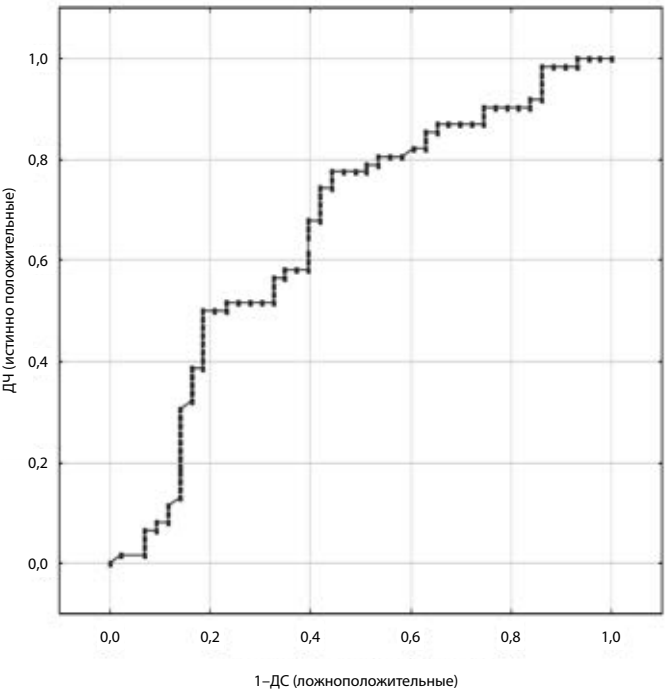


Рис. 8. Характеристическая ROC-кривая для вчЛИФМА-ПАББ-А у пациентов с ИМ
Fig. 8. Characteristic ROC-curve for hsLIFMA-PAPP-A in patients with MI

Таблица 13
ROC площади и пороги для вчЛИФМА-ПАББ-А у пациентов с ИМ
Table 13
ROC area and thresholds for hsLIFMA-PAPP-A in patients with MI

Площадь под кривой	0,70
Порог	0,62

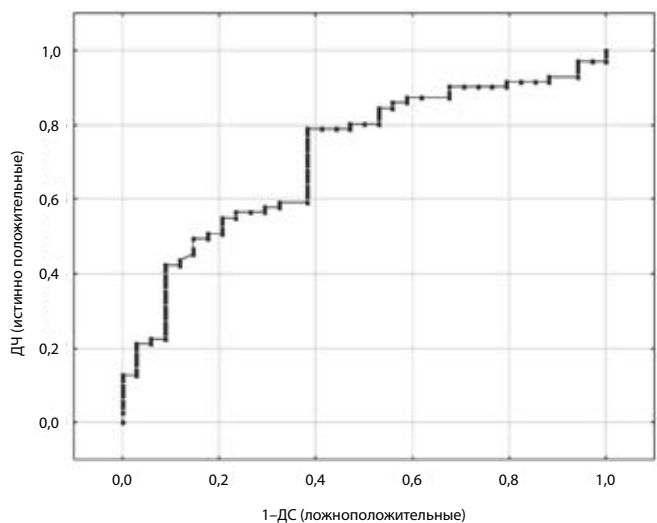


Рис. 9. Характеристическая ROC-кривая для общ. ФЛ-А₂ у пациентов с АКС
Fig. 9. Characteristic ROC curve for total PL-A₂ in patients with ACS

Таблица 14
ROC площади и пороги для общ. ФЛ-А₂ у пациентов с АКС
Table 14
ROC area and thresholds for total PL-A₂ in patients with ACS

Площадь под кривой	0,72
Порог	0,60

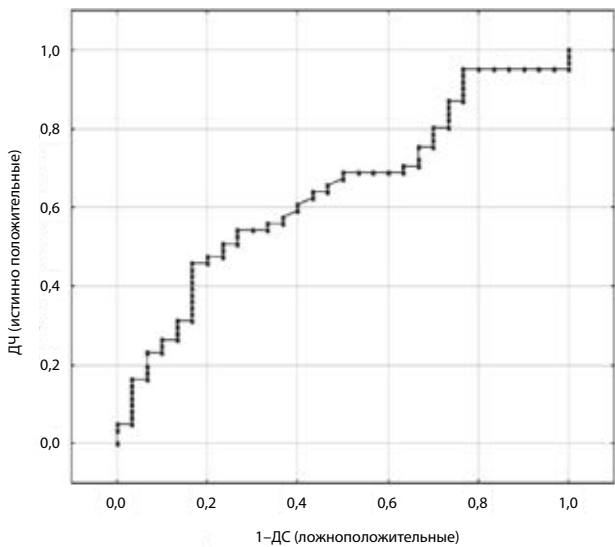


Рис. 10. Характеристическая ROC-кривая для общ. ФЛ-А₂ у пациентов с НС
Fig. 10. Characteristic ROC-curve for total PL-A₂ in patients with UA

Таблица 15
ROC площади и пороги для общ. ФЛ-А₂ у пациентов с НС
Table 15
ROC area and thresholds for total PL-A₂ in patients with UA

Площадь под кривой	0,63
Порог	0,60

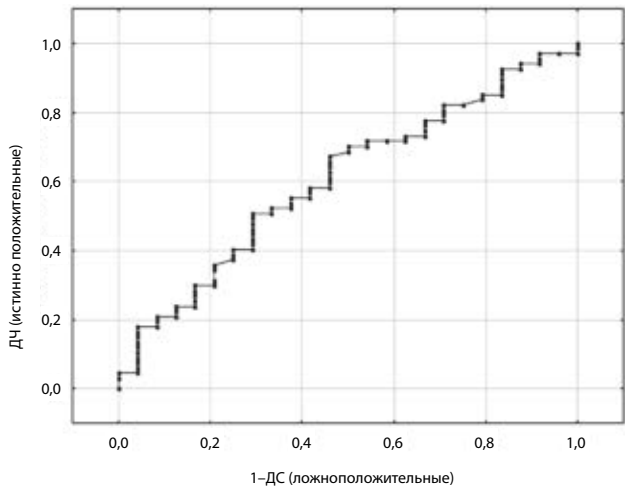


Рис. 11. Характеристическая ROC-кривая для общ. ФЛ-А₂ у пациентов с ИМ
Fig. 11. Characteristic ROC curve for total PL-A₂ in patients with MI

Таблица 16
ROC площади и пороги для общ. ФЛ-А₂ у пациентов с ИМ
Table 16
ROC area and thresholds for total PL-A₂ in patients with MI

Площадь под кривой	0,60
Порог	0,71

О диагностической надежности исследования лабораторных тестов при разных формах патологии представляется возможным судить по картине ROC-кривых, представленных на рис. 3–11, и данным табл. 8–16.

Проанализировав все результаты ROC-анализа, основываясь на экспертной шкале для значений площади под кривой (AUC), можно говорить о достаточно качественной прогностической модели с довольно высокой чувствительностью в группах исследования с диагнозом «атеросклеротический кардиосклероз». Такой результат говорит о целесообразности использования данных тест-систем у пациентов в период до выраженных клинических проявлений, именно тогда, когда развитие тяжелых форм ИБС еще можно предотвратить, т. е. сочетанное использование трех маркеров – PAPP-A, вчЛИФМА-ПАББ-A и общ. ФЛ-А₂ – можно расценивать как предиктор развития ОКС.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Углубленному статистическому анализу с использованием методов построения четырехпольных таблиц и ROC-кривых подвергнуты результаты исследования, полученные в ходе постановки как традиционно используемых при ишемической болезни сердца лабораторных тестов (определения высокочувствительного С-реактивного белка, тропонина I, гомоцистеина и др.), так и новых, инновационных отечественных разработок – определения общей антиокислительной активности, общей активности фосфолипазы A_2 и плазматического ассоциированного с беременностью белка плазмы А. Установлено, что осложненное течение ишемической болезни сердца сопровождается выраженным увеличением общей активности ФЛ- A_2 на фоне снижения уровня общей антиокислительной активности и возрастания содержания плазменного ассоциированного с беременностью белка-А. Полученные данные свидетельствуют о тесном сопряжении между собой процессов, отражаемых выявленными сдвигами в показателях исследованных тестов. Результаты исследования позволяют полагать, что связанная со снижением общей антиокислительной активности активация свободнорадикального окисления липидов обуславливает увеличение активности фосфолипазы A_2 , что приводит к выраженным структурно-функциональным изменениям мембран клеток, усугубляемым проявлением протеолитической активности ассоциированного с беременностью белка плазмы А.

Отмеченные метаболические изменения не могут не приводить к усугублению тяжести формирования мембранной патологии, одним из проявлений которой может быть деструкция «покрышки» атеросклеротической бляшки.

На основании выполненного ROC-анализа представляется возможным судить о достаточно высокой эффективности диагностической модели оценки угрозы риска осложненного течения ИБС. Полученные результаты говорят о целесообразности использования предложенных новых лабораторных тестов – определения уровня общей антиокислительной активности, активности ФЛ- A_2 и ПАББ-А (по новому назначению) в крови пациентов с угрозой риска осложненного течения ишемической болезни сердца.

Таким образом, сочетанное использование трех маркеров – PAPP-A, вчЛИФМА-ПАББ-А и общ. ФЛ- A_2 – открывает новые перспективы в исследовании пациентов с коронарной патологией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dolgova V., Shevchenko O., Shevchenko A. *Biomarkers in laboratory diagnostics*. M.: Triada. 2014:13–15. (in Russian)
2. Junkerov V., Grigoriev S., Rezvantsev M. *Mathematical and statistical processing of medical research data*. 3rd ed., add. St. Petersburg: VmedA. 2011; 318 p. (in Russian)
3. Hosmer D.W., Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2nd ed. N.Y.: Wiley. 2000; 375 p.
4. Fainzilberg L., Juk T. Guaranteed evaluation of the effectiveness of diagnostic tests based on enhanced ROC-analysis. *Control systems and machines*. 2009;5:3–13. (in Russian)
5. Fawcett T. *ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers*. Kluwer Acad. Publ. 2004; 38 p.
6. Kamyshnikov V. *Laboratory diagnostics in the clinical practice of a doctor: textbook*. Minsk: Adukatsia i vykhavanne. 2018; 632 p. (in Russian)
7. Karmazanovsky G. Assessment of the diagnostic significance of the method ("sensitivity", "specificity", "general accuracy"). *Annals of Surgical Hepatology*. 1997;2:139–142. (in Russian)
8. Kamyshnikov V., Alekhnovich L., Kuzmenko A. *Laboratory diagnosis of coronary heart disease. Study guide (predictors of complications and monitoring of metabolic disorders)*. Minsk: Belarus. 2015:27–32. (in Russian)
9. Shevchenko O. Highly sensitive analysis of C-reactive protein and its application in cardiology. *Laboratory medicine*. 2003;6. (in Russian)
10. Dobronravov V., Golubev R. Hyperhomocysteinemia – a risk factor for cardiovascular lesions in dialysis patients and in the general population. *Cardiovascular lesions in dialysis patients*. St. Petersburg. 2006; 127 p. (in Russian)
11. Litvinko N. *Activity of phospholipases A_2 and C in biochemical modeling*. Monograph. Minsk: UP TECHNOPRINT. 2002; 350 p. (in Russian)
12. Arabidze G. Clinical immunology of atherosclerosis – from theory to practice. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2013;1:4–19. (in Russian)
13. Dolgova V., Shevchenko O., Shevchenko A. PAPP-A – clinical significance in patients with coronary artery disease. *Biomarkers in laboratory diagnostics*. M., Triada. 2014:31–34. (in Russian)
14. Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1022–1029.