



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11

Способы оценки эффективности неинвазивных методов диагностики фиброза печени в подходе без «золотого» стандарта: прощание с биопсией печени?

Галушко М. Ю.¹, Ищенко А. Ю.¹, Поздняков С. А.², Бакулин И. Г.³

¹ Медицинский центр «МедЭлит», Москва, ул. Площадь Победы, д. 2, к. 2., Россия

² Филиал ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» в г. Славянске-на-Кубани, Краснодарский край, г. Славянск-на-Кубани, ул. Кубанская, д. 200, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Россия

Performance Assessment Techniques of Liver Fibrosis Non-invasive Diagnostic Methods in an Approach without a “Gold” Standard: Saying Goodbye to Liver Biopsy?

M. Yu. Galushko¹, A. Yu. Ishchenko¹, S. A. Pozdniakov², I. G. Bakulin³

¹ Medical center “MedElit”, LLC “MedElitConsulting”, Moscow, Ploshchad’ Pobedy street, 2 korp. 2, Russia

² Branch of the Kuban State University in Slavyansk-on-Kuban, Krasnodar region, Slavyansk-on-Kuban, Kubanskaya street, 200, Russia

³ Federal public budget educational institution of higher education “North-West State Medical University n.a. I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41, Russia

Для цитирования: Галушко М. Ю., Ищенко А. Ю., Поздняков С. А., Бакулин И. Г. Способы оценки эффективности неинвазивных методов диагностики фиброза печени в подходе без «золотого» стандарта: прощание с биопсией печени? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10): 4–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11

For citation: Galushko M. Yu., Ishchenko A. Yu., Pozdniakov S. A., Bakulin I. G. Performance Assessment Techniques of Liver Fibrosis Non-invasive Diagnostic Methods in an Approach without a “Gold” Standard: Saying Goodbye to Liver Biopsy? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 4–11. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11

✉ *Corresponding author:*

Ищенко Алина Юрьевна
Alina Yu. Ishchenko
icurmed@yandex.ru

Галушко Михаил Юрьевич, врач гастроэнтеролог

Ищенко Алина Юрьевна, врач гастроэнтеролог, терапевт

Поздняков Станислав Александрович, заместитель директора по учебной работе, к. т. н.

Бакулин Игорь Геннадьевич, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Mikhail Yu. Galushko, MD, gastroenterologist; ORCID: 0000-0001-8263-723X

Alina Yu. Ishchenko, MD, gastroenterologist, therapist; ORCID: 0000-0002-0730-3800

Stanislav A. Pozdniakov, Deputy Director for academic Affairs, candidate of technical Sciences; ORCID: 0000-0001-9259-3533

Igor G. Bakulin, professor, MD, PhD, Head of the Chair of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology n.a. S. M. Riss; ORCID: 0000-0002-6151-2021

Резюме

Введение. При хроническом гепатите С выраженность фиброза печени является важнейшим фактором, определяющим терапевтическую тактику, прогноз эффективности лечения и риск осложнений. Оценка эффективности современных неинвазивных методов диагностики фиброза затруднена ввиду ограничений биопсии печени, используемой в качестве «золотого стандарта».

Цели: 1. Оценить применимость экспертной оценки (ЭО), основанной на разработанном авторами алгоритме, для определения эффективности транзиентной эластометрии М-датчиком (ТЭ-М) и XL-датчиком (ТЭ-XL), Фибротеста® (ФТ), соноэластографии сдвиговой волной (СЭСВ) и биопсии печени (БП) при диагностике фиброза печени

у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) в подходе без «золотого» стандарта; 2. Оценить качество предлагаемой модели (эффективность ЭО) в сравнении с результатами модели Раша (МР), являющейся продолжением анализа латентных переменных.

Материал и методы исследования. Пациентам с ХГС была проведена диагностика фиброза печени с помощью пяти вышеуказанных методов. Был разработан алгоритм проведения ЭО, на основе которого у каждого пациента когорты определялась стадия фиброза, рассматриваемая в качестве виртуального референсного стандарта. Оценка диагностической эффективности методов проводилась с определением чувствительности и специфичности, а также расчёта AUC в сравнении с виртуальным референсным стандартом. Оценка качества модели (эффективности ЭО) осуществлялась с помощью анализа латентных переменных в рамках МР.

Результаты. В исследование было включено 99 пациентов с достоверными результатами всех пяти диагностических методов. Основные характеристики когорты: 59,6% мужчин, средний возраст — 37 лет (21–63), медиана ИМТ — 25,8 кг/м². По результатам ЭО при выявлении лёгкого фиброза (F1) значения AUC, чувствительности и специфичности составили соответственно: 0,972; 94,3; 91,3 для ТЭ-М; 0,964; 90,6; 91,3 для ТЭ-ХЛ; 0,806; 81,1; 73,9 для ФТ; 0,907; 88,7; 71,7 для СЭСВ; 0,832; 92,5; 37,0 для БП. При выявлении умеренного фиброза (F2) аналогичные значения составили: 0,981; 93,8; 94,0 для ТЭ-М; 0,967; 90,6; 97,0 для ТЭ-ХЛ; 0,873; 75,0; 80,6 для ФТ; 0,957; 84,4; 91,0 для СЭСВ; 0,937; 90,6; 94,0 для БП. При выявлении выраженного фиброза (F3) аналогичные значения составили: 0,994; 95,5; 96,1 для ТЭ-М; 0,987; 90,9; 97,4 для ТЭ-ХЛ; 0,870; 63,6; 84,4 для ФТ; 0,961; 86,4; 97,4 для СЭСВ; 0,990; 90,9; 98,7 для БП. При выявлении цирроза (F4) аналогичные значения составили: 0,995; 92,3; 97,7 для ТЭ-М; 0,994; 100,0; 98,8 для ТЭ-ХЛ; 0,874; 38,5; 93,0 для ФТ; 0,996; 92,3; 100,0 для СЭСВ; 0,964; 69,2; 100,0 для БП. ЭО продемонстрировала высокую степень согласованности (коэффициент корреляции = 0,923; $p < 0,05$) в сравнении с МР.

Заключение. ЭО зарекомендовала себя как высоко информативный подход, применимый для определения эффективности методов диагностики фиброза печени без использования БП в качестве «золотого» стандарта. Неинвазивные методы продемонстрировали более высокие диагностические характеристики при смене стандарта с традиционного (БП) на виртуальный (ЭО). Высокая степень согласованности результатов ЭО и МР подтверждают высокое качество разработанного авторами алгоритма.

Ключевые слова: транзитная эластометрия, фибротест, соноэластография сдвиговой волной, биопсия печени, фиброз печени, хронический гепатит С, анализ латентных переменных, модель Раша.

Summary

Aims: 1. To evaluate the applicability of The Expert Assessment (EA) based on the algorithm developed by the authors in performance assessment of transient elastography by M-probe (TE-M) and XL-probe (TE-XL), Fibrotest® (FT), shear wave elastography (SWE) and liver biopsy (LB) in fibrosis staging in chronic hepatitis C (CHC) patients in an approach without a «gold» standard; 2. To evaluate the quality of the proposed model (EA efficacy) in comparison with the results of the Rasch Model (MR) being an extension of the Latent Variable Analysis.

Material and methods. Using the five studied diagnostic methods liver fibrosis staging was performed in chronic hepatitis C patients. Based on the algorithm developed EA was applied to each patient of the cohort and as a result fibrosis stage was established. That fibrosis stage considered a virtual reference. Sensitivity and specificity estimation as well as AUC calculation for studied methods was performed against the reference standard. The quality of the model (EA efficacy) estimated in the Rasch Model (MR) being an extension of the Latent Variable Analysis.

Results. 99 patients with reliable results of each of the five diagnostic methods were included into the study. The main characteristics of the cohort were: 59.6% individuals of male gender, average age of 37 years (21–63), median BMI of 25.8 kg / m². As per the results of the EA in detecting of mild fibrosis (F1), the values of AUC, sensitivity and specificity were, respectively: 0,972; 94,3; 91,3 for TE-M; 0,964; 90,6; 91,3 for TE-XL; 0,806; 81,1; 73,9 for FT; 0,907; 88,7; 71,7 for SWE; 0,832; 92,5; 37,0 for LB. In detecting of moderate fibrosis (F2), the appropriate values were: 0,981; 93,8; 94,0 for TE-M; 0,967; 90,6; 97,0 for TE-XL; 0,873; 75,0; 80,6 for FT; 0,957; 84,4; 91,0 for SWE; 0,937; 90,6; 94,0 for LB. In detecting of significant fibrosis (F3), the corresponding values were: 0,994; 95,5; 96,1 for TE-M; 0,987; 90,9; 97,4 for TE-XL; 0,870; 63,6; 84,4 for FT; 0,961; 86,4; 97,4 for SWE; 0,990; 90,9; 98,7 for LB. In detecting cirrhosis (F4), the appropriate values were: 0,995; 92,3; 97,7 for TE-M; 0,994; 100,0; 98,8 for TE-XL; 0,874; 38,5; 93,0 for FT; 0,996; 92,3; 100,0 for SWE; 0,964; 69,2; 100,0 for LB. The EA was shown to have high degree of consistency (correlation coefficient = 0,923; $p < 0,05$) when compared to the MR.

Conclusion. The EA was shown as a highly informative approach, applicable for performance assessment of the diagnostic methods for liver fibrosis staging without using LB as the “gold” standard. Non-invasive methods have demonstrated higher diagnostic characteristics with changing the standard from the traditional (LB) to virtual (EA). The high degree of consistency of the results of EA and MR confirm the high quality of the algorithm developed by the authors.

Keywords: transient elastography, fibrotest, shear-wave elastography, liver biopsy, liver fibrosis, chronic hepatitis C, latent variable analysis, Rasch model.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) продолжает оставаться серьёзной проблемой российского и мирового здравоохранения в связи с развитием осложнений – прогрессирования фиброза, риска развития цирроза и рака печени. Точное определение стадии фиброза имеет первостепенное значение в оценке прогноза заболевания, определении терапевтической тактики и интенсивности наблюдения [1].

До недавнего времени эталонным методом диагностики фиброза считалась биопсия печени (БП) с гистологической полуколичественной оценкой биоптата. С начала 2000-х годов получили развитие неинвазивные методы диагностики фиброза, среди которых выделяют инструментальные (транзитная эластометрия [2, 3], соноэластография сдвиговой волной [3, 4] и другие) и лабораторные, или сывороточные маркёры (Фибротест® [3] и другие) [5].

Традиционно эффективность неинвазивных методов оценивалась в сравнении с БП. Однако выявленный ряд недостатков БП (погрешность образца, вариабельность образца, вариабельность результатов при оценке биоптата разными морфологами и одним и тем же морфологом при пересмотре) снижает её применимость в качестве «золотого» стандарта диагностики фиброза [6, 7], в связи с чем этот метод в последние годы признан «неидеальным золотым стандартом» [8]. При неидеальном «золотом» стандарте или в отсутствие «золотого» стандарта для оценки эффективности диагностических тестов рекомендуется использовать виртуальный референсный стандарт, в роли которого может выступать экспертная оценка (ЭО) или математические методы, основанные на теории

латентных переменных [9]. В мире небольшим количеством исследователей предпринимались попытки анализа сравнительной эффективности различных методов диагностики фиброза печени без использования «золотого» стандарта [10, 11, 12]. Во всех работах, посвящённых этой теме, использовались различные варианты моделей, основанных на анализе латентных классов. В этих работах была продемонстрирована высокая применимость таких моделей, однако требовались дальнейшие исследования в этом направлении для усовершенствования и стандартизации подходов.

Сравнительная оценка диагностической эффективности методов диагностики фиброза печени с применением ЭО в качестве референсного стандарта до сих пор не проводилась, также не проводился анализ эффективности и применимости ЭО в сравнении с моделями на основе латентных переменных.

Цели настоящей работы:

1. Оценить применимость экспертной оценки (ЭО), основанной на разработанном авторами алгоритме, для определения эффективности транзитной эластометрии М (ТЭ-М) и XL датчиком (ТЭ-XL), Фибротеста® (ФТ), соноэластографии сдвиговой волной (СЭСВ) и биопсии печени (БП) при диагностике фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) в подходе без «золотого» стандарта;
2. Оценить качество предлагаемой модели (эффективность ЭО) в сравнении с результатами анализа латентных переменных в рамках модели Раша (МР).

Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование последовательно включены пациенты с ХГС, подтверждённым наличием РНК вируса в крови, не получавшие противовирусную терапию или с неэффективной терапией в анамнезе, законченной не менее чем за 24 недели до момента включения в исследование. Критерии исключения: ко-инфицированность вирусом гепатита В, ко-инфицированность вирусом иммунодефицита человека. Все пациенты подписывали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Каждый пациент прошёл диагностику фиброза печени последовательно пятью исследуемыми методами: ТЭ-М; ТЭ-XL; ФТ; СЭСВ; БП. Максимальный интервал между всеми исследованиями не превышал 3 месяца и в большинстве случаев составлял 3–14 дней.

Транзитная эластометрия датчиками М и XL выполнялась с помощью аппарата FibroScan® (Echosens, Франция) опытным оператором [13]. Исследования отвечали стандартным критериям качества: у каждого пациента было получено не менее 10 измерений, соотношение величины интерквантильного размаха к медианному значению не превышал 30% ($IQR/M \leq 30\%$) и коэффициент

успешных измерений составлял не менее 60% ($SR \geq 60\%$) [13]. Соноэластография сдвиговой волной выполнялась с помощью аппарата Aixplorer® (SuperSonic Imagine, Франция). У каждого пациента было получено не менее 4 измерений [14], суммарный результат которых был выражен медианным значением в килопаскалях (кПа, kPa). Результаты ТЭ-М, ТЭ-XL и СЭСВ, выраженные в килопаскалях, переводились в баллы шкалы METAVIR: $\leq 5,8$ кПа – F0; 5,9–7,2 кПа – F1; 7,3–9,5 кПа – F2; 9,6–12,5 кПа – F3; $\geq 12,6$ кПа – F4. Для расчёта метода Фибротест® (BioPredictive, Франция) проводился забор венозной крови натощак. Результаты ФТ переводились в баллы шкалы METAVIR: $\leq 0,28$ – F0; 0,29–0,48 – F1; 0,49–0,58 – F2; 0,59–0,74 – F3; $\geq 0,75$ – F4. Чрескожная пункционная биопсия печени выполнялась под местной анестезией иглой Bard Magnum 16G под ультразвуковым контролем. Биоптаты оценивались в соответствии со шкалой METAVIR (F0 – фиброз отсутствует, F1 – портальный фиброз без септ, F2 – портальный фиброз с небольшим количеством септ, F3 – многочисленные септы без цирроза, F4 – цирроз).

Статистический анализ: анализ согласованности результатов, стратификация по амплитуде расхождений, попарные сравнения, диагностические

ранги, выявление факторов варибельности, корреляция с клиническими проявлениями; формирование принципов проведения ЭО и конструирование референсного стандарта; проведение анализа на основе теории латентных переменных с помощью модели Раша и конструирование расчётного

стандарта; оценка диагностической эффективности методов с использованием ROC-анализа, расчётом AUC, определением чувствительности и специфичности. Обработка результатов: статистический пакет MedCalc, статистический пакет SPSS, диалоговая система RUMM.

Результаты

В исследование были включены 99 пациентов с ХГС с достоверными результатами всех пяти методов. Распространённость стадий фиброза по результатам БП: F0 – в 21 (21,2%), F1 – в 45 (45,5%), F2 – в 12

(12,1%), F3 – в 12 (12,1%), F4 – в 9 (9,1%) из 99 случаев. Основные характеристики когорты: 59,6% мужчин, средний возраст – 37 лет (21–63), медиана ИМТ – 25,8 кг/м².

Определение эффективности неинвазивных методов с использованием биопсии в качестве стандарта

При выявлении лёгкого фиброза (F1) все неинвазивные методы демонстрируют невысокие значения AUC при использовании БП в качестве стандарта за счёт низкой чувствительности. При выявлении более высоких стадий фиброза и цирроза характеристики

всех методов возрастают. По порядку убывания AUC при выявлении F2, F3 и F4 методы расположились в последовательности: ТЭ-М, ТЭ-ХЛ, СЭСВ, ФТ. Значения AUC, чувствительности и специфичности представлены в таблице 1 (столбцы «БП»).

Метод/ Test	БП / LB			ЭО / EA			МР / RM		
	AUC	Чув./ Sens.	Спец./ Спец.	AUC	Чув./ Sens.	Спец./ Спец.	AUC	Чув./ Sens.	Спец./ Спец.
Выявление лёгкого фиброза (F1) / Detecting mild fibrosis (F1)									
ТЭ-М / TE-M	0,679	65,4	71,4	0,972	94,3	91,3	0,875	73,1	100
ТЭ-ХЛ/TE-XL	0,726	59,0	81,0	0,964	90,6	91,3	0,850	66,7	100
ФТ / FT	0,737	61,5	90,5	0,806	81,1	73,9	0,922	80,8	100
СЭСВ / SWE	0,660	37,2	95,2	0,907	88,7	71,7	0,833	74,4	90,5
БП / LB	1,000	100	100	0,832	92,5	37,0	0,778	85,9	47,6
Выявление умеренного фиброза (F2) / Detecting moderate fibrosis (F2)									
ТЭ-М / TE-M	0,944	81,8	93,9	0,981	93,8	94,0	0,961	83,3	93,7
ТЭ-ХЛ/TE-XL	0,911	72,7	98,5	0,967	90,6	97,0	0,949	80,6	96,8
ФТ / FT	0,847	87,9	72,7	0,873	75,0	80,6	0,902	75,0	85,7
СЭСВ / SWE	0,904	84,9	84,9	0,957	84,4	91,0	0,944	88,9	90,5
БП / LB	1,000	100	100	0,937	90,6	94,0	0,933	86,1	96,8
Выявление выраженного фиброза (F3) / Detecting advanced fibrosis (F3)									
ТЭ-М / TE-M	0,966	95,2	92,3	0,994	95,5	96,1	0,987	100	94,1
ТЭ-ХЛ/TE-XL	0,964	90,5	94,9	0,987	90,9	97,4	0,987	100	94,1
ФТ / FT	0,875	95,2	65,4	0,870	63,6	84,4	0,897	73,3	85,7
СЭСВ / SWE	0,924	81,0	94,9	0,961	86,4	97,4	0,996	100	96,4
БП / LB	1,000	100	100	0,990	90,9	98,7	0,967	86,7	90,5
Выявление цирроза (F4) / Detecting cirrhosis (F4)									
ТЭ-М / TE-M	0,980	100	93,3	0,995	92,3	97,7	0,993	100	94,5
ТЭ-ХЛ/TE-XL	0,979	100	94,4	0,994	100	98,8	0,989	100	95,6
ФТ / FT	0,875	77,8	87,8	0,874	38,5	93	0,962	62,5	97,8
СЭСВ / SWE	0,978	100	96,7	0,996	92,3	100	0,986	100	95,6
БП / LB	1,000	100	100	0,964	69,2	100	0,980	87,5	97,8

Таблица 1.

Характеристики изученных методов, полученные при использовании в качестве стандарта биопсии печени (БП), экспертной оценки (ЭО) и модели Раша (МР).

Примечание:

«AUC» – площадь под ROC-кривой, «Чув.» – чувствительность (%), «Спец.» – специфичность (%).

Table 1.

Characteristics of studied tests obtained using liver biopsy (LB), expert assessment (EA) and Rasch model (RM) as reference.

Note:

«AUC» – area under ROC-curve, «Sens.» – sensitivity (%), «Spec.» – specificity (%).

Конструирование алгоритмического референсного стандарта – проведение ЭО

Потенциальным ограничением ЭО является предвзятость экспертов, влияние которой нивелируется созданием строгого алгоритма проведения оценки (принципы ЭО). Для создания принципов проведения ЭО, составляющих алгоритм принятия решений, был проведён комплексный статистический анализ результатов без использования какого-либо стандарта. Первым шагом в ЭО является анализ согласованности результатов диагностики

фиброза с помощью изучаемых методов. В процессе анализа каждый пациент может быть отнесён к одной из подгрупп: «5 из 5» – все пять методов диагностики фиброза указывают на одну стадию; «4 из 5» – четыре метода совпали, пятый указывает на другой результат; «3 из 5» – совпадают результаты трёх методов, два других могут совпадать друг с другом (блок «3+2») или не совпадать (блок «3+1+1»); «2 из 5» – совпадают результаты двух методов (блок

«2+2+1», где 2 метода указывают на одну стадию фиброза, другие 2 метода – на другую, а оставшийся метод – на иную, не совпадающую с двумя предыдущими и блок «2+1+1+1», где 2 метода указывают на одну стадию фиброза, а 3 оставшихся метода – на три разных, не совпадающих между собой и отличных от пары совпадающих результатов).

В группе «5 из 5» результат ЭО очевиден и совпадает с выявленной всеми методами стадией фиброза. Во всех остальных группах необходимо применение экспертной шкалы (ЭШ), созданной на основе особенностей каждого метода при выявлении той или иной стадии фиброза. Алгоритм представлен на рисунке 1.

Рисунок 1.
Алгоритм проведения экспертной оценки.

Figure 1.
Expert Assessment Algorithm.



Компоненты экспертной шкалы созданы на основе результатов статистического анализа, включающего в себя стратификацию по амплитуде расхождений, попарные сравнения, диагностические ранги, выявление факторов вариабельности, корреляцию с клиническими проявлениями. Для каждого принципа ЭШ также была рассчитана сила рекомендации на основании количества статистических методов, достоверно подтверждающих рассматриваемую особенность.

Показатели диагностической эффективности всех пяти методов, включая биопсию, при

использовании ЭО в качестве референсного стандарта представлены в таблице 1 (столбцы «ЭО»).

При смене стандарта с биопсии на ЭО отмечается улучшение характеристик всех методов, особенно при диагностике лёгкого фиброза (F1). Сама биопсия демонстрирует низкую специфичность в этой точке разграничения, AUC составляет 0,832. По порядку убывания AUC при выявлении F1 и F2 методы расположились в последовательности: ТЭ-М, ТЭ-ХЛ, СЭСВ, БП, ФТ; при выявлении F3: ТЭ-М, БП, ТЭ-ХЛ, СЭСВ, ФТ; при выявлении F4: СЭСВ, ТЭ-М, ТЭ-ХЛ, БП, ФТ.

Конструирование расчётного референсного стандарта – применение МР

В настоящем исследовании применена модель Раша, являющаяся продолжением латентно-структурного анализа, и измеряющая величину латентной переменной «тяжесть заболевания» (выраженность фиброза), на основе теории IRT (Item Response Theory) [15]. Индикаторами тяжести заболевания (индикаторными переменными) в таком случае выступают диагностические тесты: ТЭ-М, ТЭ-ХЛ, ФТ, СЭСВ, БП. Градация индикаторной переменной – стадия фиброза согласно диагностическому тесту. Выбор модели Раша обусловлен, в том

числе тем, что в ней результаты диагностических тестов, представленные в виде политомической шкалы с 5-ю градациями (стадии 0, 1, 2, 3, 4 шкалы METAVIR), обрабатываются напрямую, в отличие от ранее применявшихся разновидностей анализа латентных классов (АЛК), где результаты диагностических тестов перед обработкой переводились в дихотомическую шкалу (0 – отсутствие болезни, 1 – наличие болезни) [12], что снижает дискриминантную способность метода. Так, с помощью МР можно прицельно оценивать способность

отдельного диагностического теста отличать, например, стадию фиброза F2 от стадии F3, тогда как с помощью дихотомического АЛК можно оценить лишь способность теста отличать стадии F0–1–2 (отсутствие болезни) от стадий F3–4 (наличие болезни). Подобная ситуация складывается на всех стадиях фиброза шкалы METAVIR, что повышает вероятность построения более точного референсного стандарта при использовании МР.

Важной особенностью МР является «субъективная объективность оценок», которая заключается в том, что оценка тяжести заболевания (выраженности фиброза) каждого пациента не зависит от стадий фиброза, определяемых отдельно взятым диагностическим тестом. Рассматриваемая модель позволяет измерить на одной и той же шкале (в логитах) латентную переменную (тяжесть заболевания) и уровень дифференцирующей способности диагностического теста [16] (см. приложение). Локализация латентной переменной на этой шкале, отражающая тяжесть заболевания (выраженность фиброза) для каждого пациента, переводится в стадию фиброза шкалы METAVIR, которая рассматривается референсной для этого пациента. В исследованной

когорте зафиксирован достаточно большой диапазон варьирования сконструированной латентной переменной – в пределах семи логит (от -3,465 до 3,236), что свидетельствует о хорошей степени дифференциации пациентов по выраженности фиброза (индекс сепарабельности 0,885, Альфа Кронбаха 0,925). На рисунке 2 приведён графический пример одного из пациентов когорты.

В результате обследования пациента № 58 были получены следующие результаты: ТЭ-М – F4, ТЭ-XL – F4, ФТ – F1, БП – F3, СЭСВ – F1. Расхождения результатов клинически значимы – от лёгкого фиброза до цирроза, а по принципу согласованности пациент попадает в подгруппу «2 из 5». С помощью ЭО на основании сформулированных принципов пациенту была установлена стадия фиброза F3. Сконструированный на основе МР референсный стандарт представлен на рисунке 2. Такое моделирование было проведено для каждого пациента.

Важным для проверки корректности сконструированной латентной переменной является также определение того, в какой мере коррелируют с ней индикаторные переменные – результаты методов диагностики и ЭО (таблица 2).

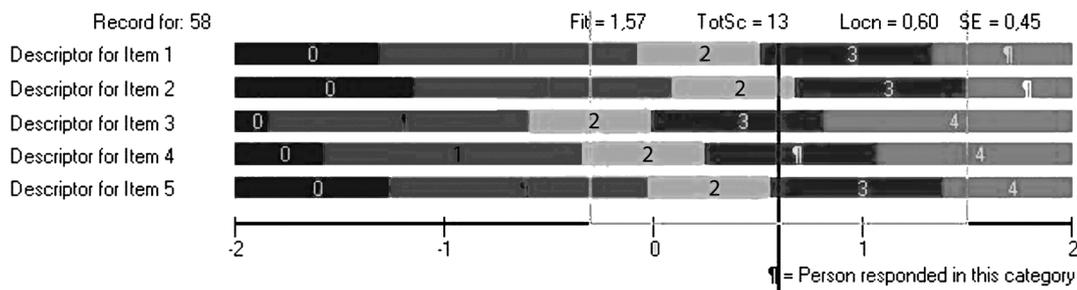


Рисунок 2. Референсный стандарт, сконструированный для пациента № 58 с помощью МР.

Figure 2. Reference standard constructed for subject № 58 by using RM.

Примечание:

«Descriptor for Item» – индикаторные переменные (методы диагностики: 1 – ТЭ-М, 2 – ТЭ-XL, 3 – ФТ, 4 – БП, 5 – СЭСВ). Цветами и числами от 0 до 4 отмечены стадии фиброза. Символом ¶ обозначена стадия фиброза, установленная соответствующим методом. Чёрной вертикальной линией отмечена локализация латентной переменной на интервальной шкале в соответствии с МР. «Fit=1,57» – отклонение результатов измерения от ожидаемых на основе МР; «TotSc=13» – сумма значений категорий индикаторов (стадий фиброза, определённых диагностическими тестами); «Locn=0,60» – местоположение пациента на шкале латентной переменной (соответствует чёрной вертикальной линии); «SE=0,45» – стандартная ошибка.

Note:

«Descriptor for Item» – indicator variables (diagnostics tests: 1 – TE-M, 2 – TE-XL, 3 – FT, 4 – LB, 5 – SWE). Colors and numbers from 0 to 4 correspond to the stages of fibrosis. The ¶ symbol indicates the stage of fibrosis established by the test of concern. The black vertical line marks the localization of the latent variable on the interval scale according to MR. «Fit = 1,57» – divergence of the measured results from the expected values based on MR; «TotSc = 13» – the sum of the values of the indicators (fibrosis stages by diagnostic tests); «Locn = 0,60» – the patient’s location on the latent variable scale (corresponds to the black vertical line); «SE = 0,45» is a standard error.

Method / Test	MP / RM	ТЭ-М / TE-M	ТЭ-XL / TE-XL	ФТ / FT	СЭСВ / SWE	БП / LB	ЭО / EA
MP / RM	1	0,903	0,884	0,780	0,876	0,867	0,923
ТЭ-М / TE-M	0,903	1	0,911	0,571	0,847	0,801	0,948
ТЭ-XL / TE-XL	0,884	0,911	1	0,540	0,802	0,804	0,947
ФТ / FT	0,780	0,571	0,540	1	0,569	0,623	0,624
СЭСВ / SWE	0,876	0,847	0,802	0,569	1	0,725	0,863
БП / LB	0,867	0,801	0,804	0,623	0,725	1	0,862
ЭО / EA	0,923	0,948	0,947	0,624	0,863	0,862	1

Таблица 2. Коэффициенты корреляции латентной переменной (выраженность фиброза, полученная с помощью МР) с ЭО и результатами диагностических методов.

Table 2. Correlation of the latent variable (severity of fibrosis by RM) with EA and the diagnostic tests results.

Все коэффициенты корреляции оказались положительными и статистически значимыми (p<0,05). Обращает на себя высокая

степень соответствия сконструированной латентной переменной «выраженность фиброза» (MP) результатам ЭО.

Показатели диагностической эффективности всех пяти методов с использованием МР в качестве стандарта представлены в таблице № 1 (столбцы «МР»). При выявлении $F \geq 1$ значения АУС для ТЭ-М, ТЭ-ХЛ и СЭСВ, полученные при использовании стандарта МР, занимают промежуточное положение между значениями при стандарте БП и ЭО. Для БП смена стандарта с ЭО на МР привела к падению АУС до 0,778. Фибротест при смене стандарта на МР продемонстрировал более высокие показатели при выявлении всех стадий фиброза. По порядку убывания АУС при выявлении $F \geq 1$: ФТ, ТЭ-М, ТЭ-ХЛ, СЭСВ, БП; при выявлении $F \geq 2$: ТЭ-М, ТЭ-ХЛ, СЭСВ, БП, ФТ; при

выявлении $F \geq 3$: СЭСВ, ТЭ-М = ТЭ-ХЛ, БП, ФТ; при выявлении $F = 4$: ТЭ-М, ТЭ-ХЛ, СЭСВ, БП, ФТ. При выявлении всех стадий фиброза результаты АУС при использовании в качестве стандарта МР, и результаты, полученные при использовании ЭО, соотносимы – все четыре неинвазивных метода демонстрируют более высокие характеристики, чем при использовании БП в качестве стандарта. Эти результаты согласуются с результатами других исследований, в которых сравнивалась эффективность различных неинвазивных методов, оцененная с применением разных стандартов: БП (в качестве «золотого») и анализа латентных классов (в качестве расчётного) [12].

Заключение

ЭО, проводимая в строгом соответствии с разработанным авторами алгоритмом, обеспечивает построение надёжного референсного стандарта, который можно использовать в качестве эталона для сравнения при оценке эффективности диагностических тестов в подходе без «золотого» стандарта. Неинвазивные методы демонстрируют более высокие диагностические характеристики при смене стандарта с «золотого» (БП) на алгоритмический (ЭО). Диагностические характеристики БП аналогичны характеристикам неинвазивных методов в сравнении с алгоритми-

ческим стандартом при оценке фиброза печени у пациентов с ХГС.

Полученные результаты оценки эффективности диагностических тестов при использовании подхода без «золотого» стандарта согласуются с результатами других исследователей. Сравнение результатов ЭО и МР как двух разнородных и независимых методов конструирования референсного стандарта выявило достоверную положительную корреляцию большой силы, что служит дополнительным доказательством высокого качества и применимости ЭО в подходе без «золотого» стандарта.

Литература | References

1. Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г. и др. Безопасность и эффективность телупревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 39–46.
Abdurahmanov D. T., Morozov V. G., Nikitin I. G. et al. Safety and efficacy of telaprevir in the treatment of chronic hepatitis C in patients of the Russian population included in the study on the early access program. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2014, Vol.24, no. 1, pp. 39–46. (In Russian)
2. Галушко М.Ю., Бакулин И.Г., Тимохина А.И. Сравнительный анализ диагностики фиброза печени методом М–ХЛ-эластометрии у пациентов с хроническим гепатитом С // Фарматека. – S5. – 2016. – С. 40–47.
Galushko M. Yu., Bakulin I. G., Timokhina A. I. Comparative analysis of the diagnosis of liver fibrosis by M- and XL-elastometry in patients with chronic hepatitis C. *Farmateka = Pharmateca*, S5, 2016, pp. 40–47. (In Russian)
3. Galushko M., Bakulin I., Munteanu M., Kushnir V. P1322 Real-time shear-wave elastography (SWE, Aixplorer™) performances in chronic hepatitis C (CHC) patients compared to liver stiffness measurement (LSM, FibroScan™) and FibroTest™ with liver biopsy (LB) as reference. *Journal of Hepatology*. 2014. Vol. 60, no.1, 536 P.
4. Галушко М.Ю., Ищенко А.Ю., Бакулин И.Г. и др. Соноэластография сдвиговой волной в оценке фиброза печени // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – № 2 (71). – С. 35 – 39.
Galushko M. Yu., Ishchenko A. Yu., Bakulin I. G. et al. Shear wave elastography in liver fibrosis assessing. *Preventive and clinical medicine*. 2019. No 2 (71), pp. 35–39. (in Russian)
5. Castera L., Chan H. L. Y., Arrese M. et al. European Association for the Study of the Liver (EASL) – Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015, Vol. 63, iss. 1, pp. 237–264.
6. Bedossa P., Dargère D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003, Vol. 38, iss. 6, pp. 1449–1457.
7. Regev A., Berho M., Jeffers L. J. et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002, Vol. 97, no.10, pp. 2614–2618.
8. Poynard T., Ingiliz P., Elkrief L. et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS one*. 2008, Vol. 3, iss. 12. – e3857.
9. Reitsma J. B., Rutjes A. W. S., Khan K. S. et al. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard // *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009. vol. 62, no.8, pp. 797–806.
10. Poynard T., Munteanu M., Luckina E. et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: Applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *Journal of hepatology*. 2013, Vol. 58, № 5, pp. 928–935.

11. *Poynard T., de Ledinghen V., Zarski J.P. et al.* Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: A step toward the truth in the absence of a gold standard. *Journal of hepatology.* 2012, Vol. 56, no. 3, pp. 541–548.
12. *Fernandes F. F., Perazzo H., Andrade L. E. et al.* Latent Class Analysis of Noninvasive Methods and Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: An Approach without a Gold Standard. *BioMed Research International.* 2017, article ID8252980. – 8 p.
13. *Castera L., Foucher J., Bernard P.-H. et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2010, Vol. 51, iss. 3, pp. 828–835.
14. *Ferraioli G., Filice C., Castera L. et al.* WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound in medicine & biology.* 2015, Vol. 41, iss. 5, pp. 1161–1179.
15. *Rasch G.* Probabilistic models for some intelligence and attainment tests (Expanded edition, with foreword and afterword by Benjamin D. Wright). Chicago: University of Chicago Press, 1980. 199 p.
16. *Wright B. D., Masters G. N.* Rating Scale Analysis. Chicago: MESA PRESS, 1982. 206 p.

Приложение

Модель Раша для полиномических индикаторных переменных:

$$\Pr\{x_{ji} = x\} = \frac{e^{-\tau_{1i} - \tau_{2i} \dots - \tau_{xi} + x(\beta_j - \delta_i)}}{\sum_{x=0}^{m_i} e^{-\tau_{1i} - \tau_{2i} \dots - \tau_{xi} + x(\beta_j - \delta_i)}},$$

где x – стадия фиброза согласно конкретному диагностическому тесту;

x_{ji} – степень согласованности стадии фиброза j -го пациента с i -м диагностическим тестом,

$\Pr(x_{ji} = x)$ – вероятность диагностики у j -го пациента стадии фиброза x для i -ого диагностического теста;

β_j – оценка тяжести заболевания (выраженности фиброза) j -го пациента;

δ_i – тяжесть заболевания (выраженность фиброза), которую лучше всего дифференцирует j -ый диагностический тест;

τ_{xi} – относительный уровень тяжести заболевания (выраженности фиброза), который лучше всего дифференцирует x -ая стадия фиброза i -ого диагностического теста;

m_i – индексная переменная, которая последовательно принимает весь диапазон стадий фиброза (0, 1, 2, 3 и 4) i -ого диагностического теста.

Работа выполнена в Медицинском центре «МедЭлит», ООО «МедЭлитКонсалтинг»
