

Диагностическая точность и прогностическое значение эластометрии с помощью аппарата FibroScan и тестов на основе анализов крови для выявления фиброза при неалкогольной жировой болезни печени

Jerome Boursier^{1,2,*}, Julien Vergniol³, Anne Guillet¹, Jean-Baptiste Hiriart³, Adrien Lannes¹, Brigitte Le Bail⁴, Sophie Michalak⁵, Faiza Chermak³, Sandrine Bertrais², Juliette Foucher³, Frederic Oberti^{1,2}, Maude Charbonnier³, Isabelle Fouchard-Hubert^{1,2}, Marie-Christine Rousselet^{2,5}, Paul Cales^{1,2}, Victor de Ledinghen^{3,6}

¹ Service d'Hepato-Gastroenterologie, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France; ² HIFIH, UPRES 3859, SFR 4208, Universite LUNAM, Angers, France; ³ Centre d'Investigation de la Fibrose Hepatique, Hopital Haut-Leveque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France; ⁴ Service de Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France; ⁵ Departement de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France; ⁶ INSERM U1053, Universite Bordeaux, Bordeaux, France

Актуальность и цели. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется широкой распространенностью, но лишь у немногих больных развивается выраженный фиброз печени с неблагоприятным прогнозом. Нашей целью было сравнить эффективность применения диагностических тестов на основе анализов крови и измерения жесткости паренхимы печени (эластометрии) с помощью аппарата FibroScan для диагностики фиброза печени и оценки прогноза при НАЖБП.

Методы. Диагностическая точность оценивалась в поперечном исследовании, включавшем 452 пациентов с НАЖБП, у которых была выполнена биопсия печени (с определением тяжести фиброза по шкале NASH-CRN), и были проведены эластометрия и 8 тестов на основе анализов крови для оценки стадии фиброза (BARD, шкала

оценки фиброза при НАЖБП, FibroMeter^{NAFLD}, индекс APRI, FIB4, FibroTest, Hepascore и FibroMeter^{V2G}).

Результаты. В настоящем поперечном исследовании наиболее эффективными оказались эластометрия и тест FibroMeter^{V2G}: показатели AUROC для тяжелого фиброза (F3/4) были равны соответственно $0,831 \pm 0,019$ и $0,817 \pm 0,020$ ($p \leq 0,04$ по сравнению с другими тестами). Доли пациентов с минимум 90%-м отрицательным или положительным прогностическим значением для F3/4 составили 56,4 и 46,7 % ($p < 0,001$ по сравнению с другими тестами); индекс Обуховски — $0,834 \pm 0,014$ и $0,798 \pm 0,016$ ($p \leq 0,036$ по сравнению с другими тестами). Для точной оценки гистологической стадии фиброза на основании данных эластометрии и результатов теста FibroMeter^{V2G} без биопсии печени было разработано две классификации (с диагностической точностью 80,8 и 77,4 % соответственно; $p = 0,190$). Результаты построения кривых Каплана—Мейера в продольном анализе показали, что в обеих классификациях пациенты с НАЖБП разделялись на подгруппы со значительно различающимся прогнозом ($p < 0,001$): более высокий класс соответствовал менее благоприятному прогнозу.

Выводы. Эластометрия и тест FibroMeter^{V2G} были наиболее точными из 9 оцениваемых методов неинвазивной диагностики фиброза печени при НАЖБП. Классификации на основе результатов эластометрии и теста FibroMeter^{V2G} помогают врачам оценить как стадию фиброза, так и прогноз в условиях клинической практики.

Резюме. Выраженность фиброза печени служит основным фактором, который определяет прогноз у пациентов с НАЖБП. В поперечном исследовании была изучена возможность использования 8 тестов на основе анализов крови и применения аппарата FibroScan для диагностики

Ключевые слова: НАЖБП, диагностика фиброза печени, эластометрия.

Получено 1 декабря 2015 г.; получено с поправками 9 апреля 2016 г.; принято в печать 23 апреля 2016 г.; доступно онлайн 2 мая 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Service d'Hepato-Gastroenterologie, CHU, 49933 Angers Cedex 09, France. Tel.: +33 2 41 35 34 10; fax: +33 2 41 35 41 19.

E-mail: JeBoursier@chu-angers.fr (J. Boursier).

Сокращения: APRI — отношение уровня аспаратаминотрансферазы к числу тромбоцитов; AUROC — площадь под характеристической кривой; NASH-CRN — шкала вероятности наличия НАСГ, созданная рабочей группой Сети центров клинических исследований; NFS — шкала фиброза при НАЖБП; МКИ — межквартильный интервал; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата.

фиброза; было установлено, что анализ с помощью аппарата FibroScan и тест FibroMeter^{v2G} — два наиболее точных метода неинвазивной оценки выраженности фиброза печени при НАЖБП. В продольном исследовании по изучению прогноза заболевания выявлено, что эти два метода обладают также прогностической ценностью, поскольку позволяют разделить пациентов с НАЖБП на несколько подгрупп со значительно различающимся прогнозом.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой клиническое проявление метаболического синдрома в печени. Учитывая широкую распространенность ожирения во всем мире, медиана распространенности НАЖБП достигла 20–30 % в общей популяции, в связи с чем НАЖБП в настоящее время стала наиболее частой причиной хронического поражения печени [1, 2]. НАЖБП служит нозологической формой, которая охватывает широкий спектр поражения печени от умеренного стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и, наконец, цирроза с угрожающими жизни осложнениями. Тяжесть НАЖБП описывается на основании ряда показателей [3–5], однако результаты проведенных одновременно нескольких продольных исследований свидетельствуют о том, что выраженность фиброза печени служит основным фактором, который определяет исход у конкретного пациента [6–8]. Следовательно, как и при других причинах хронического поражения печени, выраженность фиброза при НАЖБП подлежит тщательной оценке в условиях клинической практики. Биопсия печени в настоящее время остается стандартным методом изучения фиброза и других изменений печени при НАЖБП [9]. Однако эта инвазивная процедура с риском тяжелых осложнений [10] неприемлема для оценки прогноза при НАЖБП [11].

Шкала фиброза при НАЖБП (NFS) основана на результатах анализа крови и разработана специально для неинвазивной диагностики выраженного фиброза при НАЖБП [12]. Ее диагностическая точность была подтверждена в многочисленных исследованиях [13], в результате чего Американской ассоциацией по изучению болезней печени недавно было рекомендовано ее использование в качестве «клинически эффективного метода выявления пациентов с НАЖБП с более высокой вероятностью наличия мостовидного фиброза и/или цирроза печени» [9]. Тем не менее шкала NFS имеет два недостатка. Во-первых, она содержит два диагностических порога: один — для исключения, а другой — для подтверждения выраженного фиброза. Такая тактика оставляет $\frac{1}{3}$ пациентов в «серой зоне», в которой по-прежнему требуется проведение биопсии печени [14]. Во-вторых, шкала NFS включает только непрямые маркеры фиброза печени. При хроническом гепатите С было продемонстрировано, что тесты, включающие как прямые, так и непрямые маркеры фиброза печени, более точны, чем тесты, включающие только непрямые маркеры [15,16]. Измерение жесткости паренхимы печени с помощью ультразвуковой эластографии (FibroScan) представляет собой еще один точный метод

неинвазивной диагностики фиброза печени при НАЖБП [14]. Однако эффективность этого метода при НАЖБП изучалась лишь в небольшом количестве исследований [17].

По данным Европейской ассоциации по изучению болезней печени 2015 г., диагностическая ценность эластографии и тестов на основе анализов крови для диагностики фиброза при НАЖБП менее изучена, чем при хроническом гепатите С [17]. Кроме того, из множества существующих тестов на основе анализов крови для диагностики фиброза только для шкалы NFS и теста FIB4 было неоднократно получено независимое подтверждение эффективности в разных популяциях пациентов с НАЖБП с практически одинаковыми результатами [17]. И наконец, результаты проведенных недавно продольных исследований свидетельствуют о том, что с помощью тестов для диагностики фиброза на основе анализов крови можно прогнозировать общую смертность [18, 19], смертность от осложнений, связанных с заболеваниями печени [19], и смертность от внепеченочных причин [19]. Однако в настоящее время данных по этому вопросу недостаточно, особенно в отношении эластографии. В целом эффективность эластографии и тестов на основе анализов крови для диагностики фиброза требует дальнейшего подтверждения при НАЖБП с непосредственным сравнением их точности и оценкой их прогностического значения в больших выборках пациентов. В настоящем исследовании мы провели прямое сравнение точности эластографии и 8 тестов на основе анализов крови для диагностики фиброза печени в крупной популяции пациентов с НАЖБП. Для наиболее точных тестов мы разработали классификации, позволяющие установить конкретные гистологические стадии фиброза без биопсии печени. Наконец, мы подтвердили клиническую значимость этих классификаций путем оценки их прогностической точности в продольном когортном исследовании, впервые выполнив, таким образом, оценку прогностического значения эластографии.

Пациенты и методы

Протокол настоящего исследования был разработан в соответствии с этическими рекомендациями Хельсинкской декларации. Все пациенты, включенные в популяцию поперечного исследования и в продольную когорту, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Поперечная когорта

Целью поперечного исследования было оценить и сравнить точность неинвазивных тестов для диагностики фиброза, а также разработать классификации тяжести фиброза печени.

Пациенты

Пациенты с НАЖБП, доказанной с помощью биопсии, были последовательно включены в исследование в период с января 2004 г. по июнь 2014 г. в университетской клинике Анже и в период с октября 2003 г. по апрель 2014 г. в университетской клинике Бордо. Диагноз НАЖБП устанавливался на основании выявления стеатоза при биопсии печени после исключения факта приема лекарственных средств, вызывающих развитие стеатоза, а также избыточного употребления алкоголя (> 210 г в неделю у мужчин

и > 140 г в неделю у женщин), хронического гепатита В или С и гистологических признаков других сопутствующих заболеваний печени. Пациенты не включались в исследование при наличии осложнений со стороны печени (асцита, кровотечений из варикозно-расширенных вен, системной инфекции или гепатоцеллюлярного рака).

Биопсия печени

В каждом медицинском центре гистологическое исследование выполнялось ведущим экспертом, специализирующимся в области гепатологии, которому не были известны данные, касающиеся конкретных пациентов. Выраженность фиброза печени оценивалась в соответствии со шкалой NASH-CRN (шкала выраженности НАСГ, созданная рабочей группой Сети центров клинических исследований) [3]: F0 — отсутствие фиброза; F1 — перисинусоидальный или портальный/перипортальный фиброз, F2 — перисинусоидальный и портальный/перипортальный фиброз, F3 — мостовидный фиброз и F4 — цирроз. Ранее была продемонстрирована идеальная воспроизводимость результатов оценки фиброза печени по шкале NASH-CRN, полученных разными экспертами, о чем свидетельствует коэффициент $k = 0,84$ [3]. Выраженный фиброз определялся при $F \geq 2$, тяжелый фиброз — при $F \geq 3$, а цирроз — при $F = 4$. В связи с тем, что в предыдущих исследованиях было продемонстрировано ухудшение прогноза, связанного с заболеванием печени, при развитии тяжелого фиброза [6–8, 13], а также в соответствии с рекомендациями EASL основной диагностической целью в нашем исследовании было выявление тяжелого фиброза.

Тесты для диагностики фиброза на основе анализов крови

Образцы крови натощак брали в день биопсии или в течение недели до ее проведения. Результаты 8 тестов для диагностики фиброза рассчитывались в соответствии с опубликованными или запатентованными формулами: NFS [12], BARD [20], FibroMeter^{NAFLD} [21], APRI [22], FIB4 [23], FibroTest [24], Hepascore [25] и FibroMeter^{V2G} [26]. Тесты BARD, NFS и FibroMeter^{NAFLD} были разработаны специально для оценки выраженности фиброза печени при НАЖБП, тогда как остальные 5 тестов были созданы для пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Кроме непрямых маркеров тесты FibroMeter^{V2G} и Hepascore включают также два прямых маркера фиброза печени (гиалуриновую кислоту и $\alpha 2$ -макроглобулин), тогда как FibroTest включает только один прямой маркер фиброза ($\alpha 2$ -макроглобулин). Остальные 5 оцениваемых тестов включают только непрямые маркеры фиброза печени. Все анализы крови выполнялись в лабораториях медицинских центров Анже и Бордо. Ранее мы продемонстрировали высокую воспроизводимость результатов этих тестов в разных лабораториях [27].

Измерение жесткости паренхимы печени

В каждом медицинском центре эластометрия с помощью аппарата FibroScan выполнялась с использованием стандартного датчика M специально обученной медицинской сестрой, имеющей опыт проведения данной процедуры (> 500 исследований), которой не были известны данные относительно конкретных пациентов. Эластометрия проводилась натощак в день выполнения биопсии печени или не ранее чем за 3 мес. до и не позднее чем через 3 мес. после нее. Условия проведения соответствовали рекомендуемым компанией-производителем [28]. Процедура завершалась после получения 10 корректных измерений, результат (в кПа) выражался в виде медианы этих измерений. В соответствии с недавно опубликованными [29] и независимо утвержденными [30] критериями результаты эластометрии считались недостоверными, если значение медианы было 7,1 кПа

и более, а отношение межквартильного интервала к медиане (МКИ/М) превышало 0,30. Проведение эластометрии считалось неудачным при получении некорректных результатов всех измерений (0 % успешных измерений) или только одного корректного результата с отсутствием, соответственно, МКИ, рассчитанного аппаратом.

Продольная когорта

Целью исследования прогностической продольной когорты было оценить клиническую значимость классификаций фиброза, разработанных в поперечной когорте. В продольную когорту были в ретроспективном порядке включены все пациенты с НАЖБП, наблюдавшиеся в отделении гепатологии университетской клиники Анже в период с января 2005 г. по декабрь 2009 г., которым была выполнена неинвазивная оценка выраженности фиброза печени. Наблюдение начиналось со дня неинвазивной оценки фиброза печени и заканчивалось 15 ноября 2014 г. Информацию о датах и причинах смерти получали из государственного регистра CeriDC-Insertm (Франция). Даты и причины смерти пациентов, относительно которых не было найдено данных в Государственном регистре, брали из баз данных клиник или уточняли у лечащего врача. Все случаи смерти, обусловленные первичным раком печени или осложнениями цирроза, определялись как «смерть от осложнений со стороны печени», а все остальные случаи смерти — как «смерть от внепеченочных причин». Основным исходом в прогностическом исследовании была общая смертность. Дополнительно оценивали смертность от осложнений со стороны печени и смертность от внепеченочных заболеваний.

Статистический анализ

В поперечной популяции точность тестов для диагностики фиброза печени оценивалась с помощью классических индексов для бинарных диагностических целей: площадь под характеристической кривой (AUROC), доля правильно классифицированных пациентов в соответствии с наибольшим значением индекса Юдена, дающим максимальную оценку чувствительности и специфичности теста, а также доля пациентов с показателями, попадающими в интервал более 90%-й прогностической ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР; см. разд. «Дополнительные материалы»). Диагностическая точность тестов оценивалась также с помощью индекса Обуховски, который представляет собой мультиномиальную версию AUROC, адаптированную для порядковых данных, таких как стадии фиброза печени [31]. На основании числа категорий стандартных исходов ($n = 5$: от F0 до F4) и показателей AUROCst метод оценивает AUROC диагностических тестов, делая различия между категориями «s» и «t». Индекс Обуховски представляет собой взвешенное среднее $N(N - 1) / 2 (= 10)$ для разных значений AUROCst, соответствующих всем парным сравнениям каждой пары категорий N . Кроме того, индекс Обуховски оценивался с помощью функции штрафов, пропорциональной различиям в результатах определения стадии фиброза. При этом штраф был равен 1 при разнице между результатами, равной 1 стадии; 2 — при разнице между результатами, равной 2 стадиям; 3 — при разнице между результатами, равной 3 стадиям; 4 — при разнице между результатами, равной 4 стадиям. Итоговый результат можно интерпретировать как вероятность того, что с помощью неинвазивного теста будет правильно определена стадия фиброза у 2 случайно отобранных пациентов с разными стадиями фиброза.

В продольной когорте прогностическая точность тестов, разработанных для диагностики фиброза, оценивалась с помощью С-индекса Харрелла [32]. С-индекс Харрелла представляет собой

расширение для данных относительно времени до наступления определенного события (выживаемости). С его помощью определяется соответствие между прогнозируемым риском развития этого события и результатами оценки выживаемости, полученными в ходе наблюдения. Значения индекса колеблются в пределах от 0 до 1. При этом значение, равное 1, указывает на полное совпадение прогнозируемых и реальных результатов (дискриминирующая способность шкалы риска), значение 0,5 свидетельствует о выборочном совпадении результатов с прогнозами, а значение менее 0,5 соответствует тем случаям, когда прогнозы противоположны результатам. Кривые выживаемости строились по методу Каплана—Мейера и сравнивались с помощью лог-рангового критерия.

Статистические анализы выполнялись с помощью пакета программ SPSS версии 18.0 (IBM, США) и SAS 9.1 (SAS Institute Inc., США) под контролем специалиста в области статистики (SB). Отчет о результатах исследования представлен в соответствии с опубликованными недавно положениями LiverFibroSTARD [33].

Результаты

Поперечная популяция: точность эластометрии и тестов на основе анализов крови для диагностики фиброза

Пациенты

Блок-схема поперечного исследования представлена на дополнительном рис. 1. Всего в исследование было включено 588 пациентов, из них 243 пациента в Анже и 345 — в Бордо. Характеристики пациентов на момент включения представлены в табл. 1. Средняя длина биоптата составляла 26 ± 12 мм (медиана 25 мм, первый

квартиль 18 мм, третий квартиль 33 мм). Длина 87,2 % биоптатов была 15 мм и более. Эластометрия оказалась неудачной у 83 (14,1 %) пациентов. Медиана результатов эластометрии у остальных 505 больных составила 9,1 кПа (первый квартиль 6,4 кПа, третий квартиль 13,9 кПа). В 90,7 % случаев результаты эластометрии были расценены как достоверные. Результаты эластометрии и всех 8 тестов были получены у 452 пациентов (основная группа). Распространенность гистологических стадий фиброза существенно не различалась между основной группой и 136 остальными пациентами. Характеристики пациентов из Анже и Бордо представлены в дополнительной табл. 1.

Сравнение диагностической точности неинвазивных тестов

Диагностическая точность тестов на основе анализов крови и эластометрии сравнивалась в основной группе, в которой были выполнены все тесты. Для диагностики тяжелого фиброза ($F \geq 3$) тест FibroMeter^{V2G} имел более высокие показатели AUROC ($0,817 \pm 0,020$), чем остальные 7 тестов на основе анализов крови ($p \leq 0,025$; табл. 2; подробные результаты парных сравнений представлены в дополнительной табл. 2). Метод эластометрии характеризовался статистически значимо более высокими показателями AUROC для диагностики тяжелого фиброза печени, чем тесты на основе анализов крови, за исключением теста FibroMeter^{V2G} ($p = 0,559$).

Бинарная диагностика тяжелого фиброза. Наиболее эффективный диагностический порог для выявления

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент включения в поперечное исследование. Результаты сравнения основной группы (452 пациента, у которых были выполнены все 8 тестов на основе анализов крови и эластография) и 136 остальных участников.

	Вся группа (n = 588)	Основная группа (n = 452)	Остальные пациенты (n = 136)	p
Возраст, лет	55,9 ± 12,0	55,9 ± 12,0	56,1 ± 11,9	0,695
Мужской пол, %	57,3	60,0	48,5	0,023
Сахарный диабет, % ^a	48,0	46,7	52,2	0,282
ИМТ, кг/м ²	31,7 ± 5,8	31,1 ± 5,2	33,8 ± 7,2	< 0,001
Длина биоптата, мм	26 ± 12	27 ± 11	23 ± 11	< 0,001
Шкала активности НАЖБП	3,9 ± 1,6	4,0 ± 1,6	3,8 ± 1,6	0,093
Стадия фиброза, %				0,518
0	9,0	8,6	10,3	
1	25,9	27,2	21,3	
2	26,5	26,1	27,9	
3	24,8	25,2	23,5	
4	13,8	12,8	16,9	
АсАТ, МЕ/л	48 ± 30	48 ± 29	47 ± 31	0,133
АлАТ, МЕ/л	69 ± 49	68 ± 39	71 ± 72	0,010
ГГТ, МЕ/л	142 ± 191	142 ± 187	142 ± 205	0,710
Общий билирубин, мкмоль/л	12 ± 8	12 ± 9	12 ± 8	0,850
Протромбиновое время, %	94 ± 15	95 ± 14	93 ± 17	0,041
Тромбоциты, г/л	217 ± 70	216 ± 65	220 ± 86	0,855
Медиана ЖПП, кПа ^b	12,7 ± 11,5	12,7 ± 11,2	12,3 ± 13,5	0,094

АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — γ-глутамилтрансфераза; ЖПП — жесткость паренхимы печени, определенная с помощью аппарата FibroScan; ИМТ — индекс массы тела.

^a Уровень глюкозы крови на фоне терапии сахарного диабета или натощак ≥ 126 мг/дл.

^b У 505 пациентов, у которых имелись результаты эластометрии.

тяжелого фиброза рассчитывался для каждого теста в соответствии с наиболее высоким индексом Юдена. При этом максимальные значения чувствительности и специфичности были получены для эластометрии и тестов FibroMeter^{v2G} и Hepascore, т. к. при применении рассчитанных порогов в указанных тестах число правильно классифицированных пациентов было наиболее высоким (около 73 %) (табл. 3). Доля пациентов, правильно классифицированных с помощью эластометрии, была существенно выше среди пациентов с достоверными результатами по сравнению с больными, у которых результаты были ненадежными (75,4 vs 47,8 %; $p < 0,001$). В целом ПЦОР тестов была высокой, варьируя от 76 до 90 %. Из 9 изученных тестов эластометрия характеризовалась наиболее высокой ПЦОР (90 %) и наиболее высокой чувствительностью (88 %) для выявления тяжелого фиброза. Тем не менее при использовании единственного диагностического порога ПЦПР была недостаточной (не более 63 % для наилучшего теста).

Интервалы надежной диагностики. В связи с недостаточной точностью при использовании одного диагностического порога мы изучили, можно ли с помощью тестов на фиброз установить точный диагноз у большей доли пациентов. Для этого мы установили пороговые значения тестов с ПЦОР и ПЦПР ≥ 90 % для каждого теста. В основ-

ной группе доли пациентов, вошедших в «серую зону» между этими двумя пороговыми значениями, т. е. у которых ПЦПР и ПЦОР были менее 90 %, составили: BARD — 87,6 %, APRI — 87,2 %, FibroTest — 81,9 %, NFS — 78,5 %, FibroMeter^{NAFLD} — 70,1 %, Hepascore — 64,8 %, FIB4 — 64,2 %, FibroMeter^{v2G} — 53,3 %, эластометрия — 43,6 % (см. рис. 1). Таким образом, меньше всего пациентов попадало в «серую зону» при использовании эластометрии ($p \leq 0,001$ по сравнению с тестами на основе анализов крови). Среди тестов на основе анализов крови меньше всего пациентов попадало в «серую зону» при использовании теста FibroMeter^{v2G} ($p < 0,001$ по сравнению с остальными 7 тестами на основе анализов крови). Подробные результаты и 90%-е пороги прогностических значений представлены в дополнительной табл. 3. Диагностическая точность шкалы NFS, используемой с рекомендуемыми для нее прогностическими порогами (-1,455 и +0,676), представлена на дополнительном рис. 2: ПЦОР составила 83,8 %, ПЦПР — 72,6 %, но 49 % пациентов попали в «серую зону» между этими двумя пороговыми значениями.

Индекс Обуховски. Кроме бинарной диагностики тяжелого фиброза мы использовали индекс Обуховски для оценки возможности тестов установить стадию фиброза в каждом отдельном случае. Среди тестов на основе анализов крови наиболее высокий индекс Обуховски был

Таблица 2. Показатели AUROC и индекс Обуховски для неинвазивных тестов на фиброз в основной группе. Подробные результаты парных сравнений представлены в дополнительной табл. 1.

Тест на фиброз	AUROC			Индекс Обуховски
	F ≥ 2	F ≥ 3	F4	
BARD	0,698 \pm 0,025	0,695 \pm 0,024	0,694 \pm 0,031	0,698 \pm 0,019
NFS	0,717 \pm 0,024	0,732 \pm 0,024	0,766 \pm 0,032	0,730 \pm 0,019
FibroMeter ^{NAFLD}	0,764 \pm 0,023	0,759 \pm 0,023	0,779 \pm 0,029	0,763 \pm 0,017
APRI	0,719 \pm 0,025	0,754 \pm 0,023	0,767 \pm 0,034	0,735 \pm 0,019
FIB4	0,721 \pm 0,024	0,780 \pm 0,022	0,777 \pm 0,033	0,748 \pm 0,019
Fibrotest	0,716 \pm 0,025	0,736 \pm 0,024	0,761 \pm 0,034	0,722 \pm 0,019
Hepascore	0,753 \pm 0,023	0,778 \pm 0,022	0,807 \pm 0,034	0,765 \pm 0,018
FibroMeter ^{v2G}	0,786 \pm 0,022	0,817 \pm 0,020	0,824 \pm 0,029	0,798 \pm 0,016
Эластометрия	0,842 \pm 0,019	0,831 \pm 0,019	0,864 \pm 0,024	0,834 \pm 0,014

Таблица 3. Точность неинвазивных тестов на фиброз для бинарной диагностики тяжелого фиброза (F ≥ 3) в основной группе. Диагностические пороги рассчитывались в соответствии с наиболее высоким значением индекса Юдена, который дает максимальную оценку чувствительности и специфичности теста.

Тест	Пороговое значение	Диагностическая точность	Чувствительность	Специфичность	ПЦОР	ПЦПР	-LR	+LR	Диагностическое ОШ
BARD	2,0	61,5	79,1	50,7	79,8	49,6	0,41	1,60	3,9
NFS	-1,036	66,4	76,7	60,0	80,8	54,1	0,39	1,92	5,0
FibroMeter ^{NAFLD}	0,311	68,6	79,7	61,8	83,2	56,1	0,33	2,08	6,3
APRI	0,559	70,6	61,0	76,4	76,2	61,4	0,51	2,59	5,1
FIB4	1,515	70,4	75,6	67,1	81,7	58,6	0,36	2,30	6,3
Fibrotest	0,316	66,2	81,4	56,8	83,2	53,6	0,33	1,88	5,7
Hepascore	0,322	72,8	67,4	76,1	79,2	63,4	0,43	2,82	6,6
FibroMeter ^{v2G}	0,453	73,7	76,7	71,8	83,4	62,6	0,32	2,72	8,4
Эластометрия	8,7	72,6	88,4	62,9	89,8	59,4	0,18	2,38	12,9

-LR — отношение вероятности ложноотрицательного результата к вероятности истинно отрицательного результата теста;
+LR — отношение вероятности ложноположительного результата к вероятности истинно положительного результата теста; ОШ — отношение шансов.

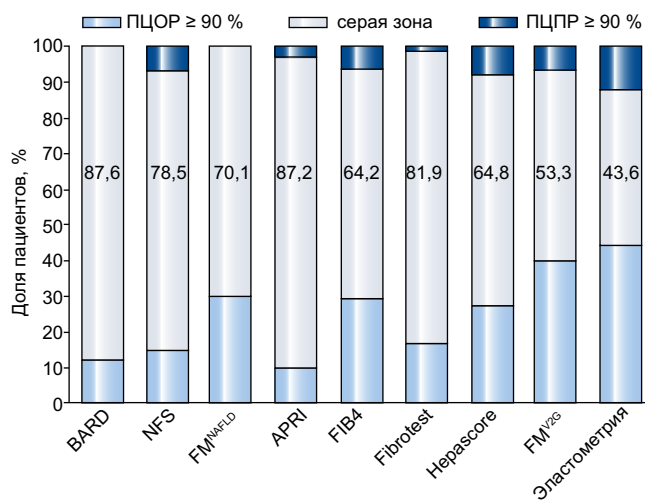


Рис. 1. Доля пациентов с показателями тестов, вошедших в интервалы значений ПЦОР и ПЦПР ≥ 90 % (тесты на основе анализа крови и измерение жесткости паренхимы печени с помощью аппарата FibroScan, эластометрии). В «серую зону» попали пациенты, у которых показатель теста был в интервале ПЦПР и ПЦОР < 90 %. На рисунке представлены результаты, полученные в основной группе, что позволило выполнить непосредственное сравнение между всеми тестами на фиброз. FM^{NAFLD} — тест FibroMeter^{NAFLD}; FM^{V2G} — тест FibroMeter^{V2G}.

получен для теста FibroMeter^{V2G} (0,798 ± 0,016) со статистически значимой разницей по сравнению с остальными тестами ($p \leq 0,036$; см. табл. 2; подробности относительно парных сравнений см. дополнительную табл. 2). Для эластометрии индекс Обуховски был статистически значимо выше, чем для всех тестов на основе анализов крови (0,834 ± 0,014; $p \leq 0,001$), за исключением сопоставимого значения с тестом FibroMeter^{V2G} ($p = 0,063$).

Классификации фиброза

Классификации, позволяющие установить гистологическую стадию фиброза на основании результатов неинвазивных тестов, уже были разработаны при хроническом гепатите С [34–36]. Такие классификации оказывают большую помощь практикующим врачам, поскольку помогают интерпретировать результаты тестов. Однако все опубли-

кованные классификации фиброза основаны на метаанализе гистологических данных, полученных у больных с вирусными гепатитами (METAVIR), и ни одна из них не была разработана специально для пациентов с НАЖБП с использованием системы NASH-CRN. В связи с этим мы разработали классификации фиброза на основании результатов теста FibroMeter^{V2G} и эластометрии с помощью аппарата FibroScan при НАЖБП. Мы выбрали эти два метода, поскольку полученные перед этим данные свидетельствовали о том, что они являются наиболее точными, особенно с учетом индекса Обуховски, значения которого указывали на возможность с помощью этих тестов установить стадию фиброза в каждом конкретном случае. Подробности относительно метода разработки классификаций фиброза содержатся в разд. «Дополнительные материалы». Классификация фиброза по результатам эластометрии включала 7 классов (F0/1, F1 ± 1, F1/2, F2/3, F3 ± 1, F3/4, F4), а по результатам теста FibroMeter^{V2G} — 6 классов (F1 ± 1, F1/2, F2/3, F3 ± 1, F3/4, F4) (рис. 2). Доля пациентов с правильно определенной стадией фиброза с помощью классификаций на основе результатов эластометрии и теста FibroMeter^{V2G} составила 80,8 и 77,4 % соответственно ($p = 0,190$). Существенные расхождения (т. е. ≥ 2 стадий) между гистологической стадией фиброза и стадией, выставленной по классификации, были лишь у 2,8 % пациентов при использовании классификации на основе результатов эластометрии и у 4 % — на основе теста FibroMeter^{V2G} ($p = 0,362$).

Анализ в популяции с исходно запланированными методами диагностики

В связи с тем, что эластометрия оказалась неудачной у 83 из 588 пациентов, в то время как неудач при выполнении тестов на основе анализов крови не было, мы выполнили оценку диагностической точности классификаций фиброза в популяции с исходно запланированными методами диагностики, принимая больных с неудачными измерениями за неправильно классифицированных пациентов. В этом случае при включении в анализ всех 588 пациентов, принимавших участие в поперечном исследовании, диагностическая точность классификации на основе результатов эластометрии снизилась до 69,4 % по сравнению с 78,2 % при использовании теста FibroMeter^{V2G} ($p = 0,001$; см. дополнительный рис. 3). Недавно производителем аппаратов FibroScan был разработан датчик XL,

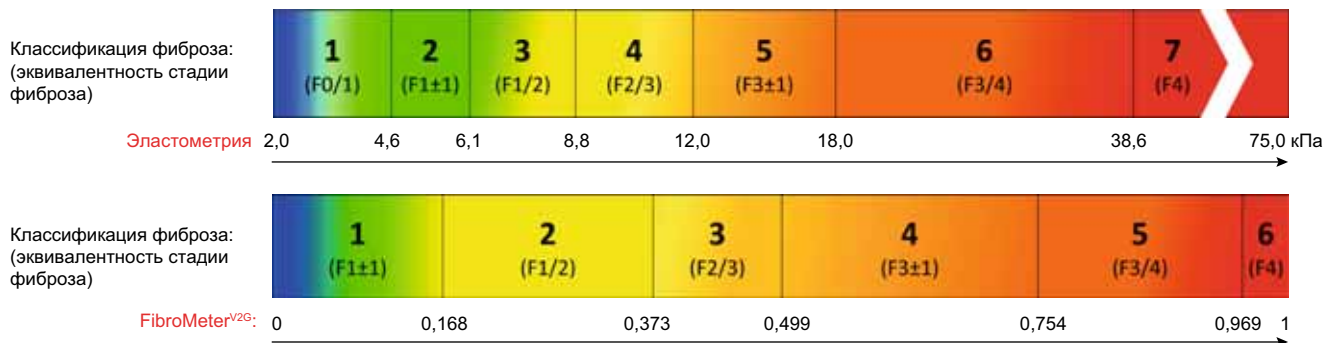


Рис. 2. Классификации, созданные на основе результатов эластометрии с помощью аппарата FibroScan и на основе теста FibroMeter^{V2G}, позволяющие установить стадию фиброза

предназначенный специально для обследования пациентов с избыточной массой тела. Если допустить, что точность датчика XL такая же высокая, как точность датчика M, со всего лишь 2–5 % неудач [37–39], то диагностическая точность классификации на основе результатов эластометрии с использованием датчика XL в популяции с исходно запланированными методами диагностики была бы равна 76,9 % ($p = 0,514$ по сравнению с классификацией на основе FibroMeter^{V2G}) (рис. 3).

Продольная когорта: прогностическая точность классификаций фиброза на основе результатов эластометрии и теста FibroMeter^{V2G}

Неинвазивная оценка фиброза печени была выполнена у 614 пациентов с НАЖБП, проходивших лечение в отделении гепатологии университетской клиники Анже в период с января 2005 г. по декабрь 2009 г. Из них 556 пациентам была выполнена эластометрия с использованием датчика M; у 418 больных были взяты образцы крови для расчета результатов тестов FibroMeter^{V2G}, Hepascore, APRI и FIB4 (см. дополнительный рис. 4). Результаты эластометрии и всех 4 тестов на основе анализов крови имелись у 360 пациентов. Характеристики этих 360 пациентов подробно представлены в дополнительной табл. 4. Средний возраст больных был равен $59,3 \pm 14,3$ года, и 65,6 % из них были мужчины. В ходе наблюдения, медиана которого составила 6,4 года (МКИ 5,1–7,8 года), умерло 83 пациента. Смерть была связана с развитием осложнений со стороны печени у 17 больных, с внепеченочными причинами — у 56 и с неизвестными причинами — у 10. Наиболее частыми внепеченочными причинами смерти были злокачественные (34 %, включая внепеченочный рак и злокачественные заболевания крови) и сердечно-сосудистые заболевания (23 %; см. дополнительную табл. 5).

Прогностическая точность тестов на фиброз

С-индексы Харрелла были рассчитаны у 360 пациентов, у которых имелись результаты эластометрии и всех 4 тестов на основе анализов крови. Наиболее низкой прогностической точностью обладал тест APRI (табл. 4). Наиболее высокой дифференциальной точностью характеризовались тест FibroMeter^{V2G} ($p \leq 0,013$ по сравнению с другими тестами) при оценке смертности по любой причине и эластометрия при оценке смертности от осложнений со стороны печени. Интересно отметить, что неинвазивные тесты на фиброз печени, которые были изначально разработаны для неинвазивной диагностики фиброза печени, обладали также высокой дифференциальной способностью для прогнозирования смертности от внепеченочных заболеваний.

Прогностическая точность классификаций фиброза

На рис. 3 отражена общая выживаемость, которая снижалась по мере увеличения показателей эластометрии и теста FibroMeter^{V2G}. На самом деле в классификациях на основе результатов эластометрии и теста FibroMeter^{V2G} пациенты разделялись на несколько подгрупп с существенно

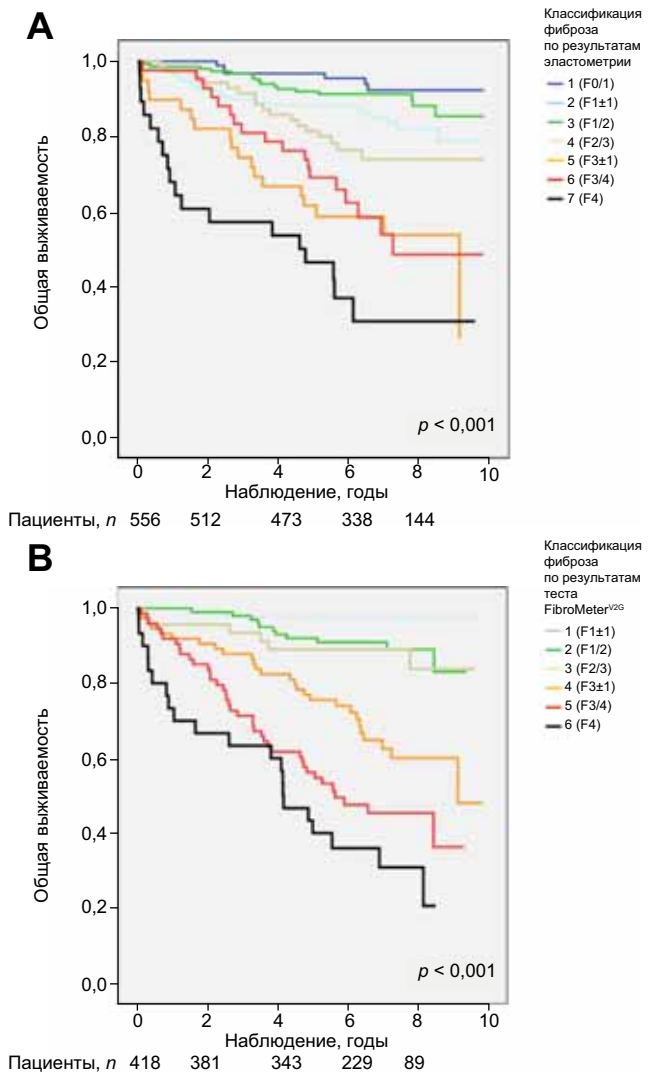


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от подгруппы, определенной по классификации фиброза на основе результатов (А) эластометрии или (В) теста FibroMeter^{V2G}

разными прогнозами: чем выше был класс в классификации фиброза, тем хуже был прогноз. Такая же картина наблюдалась при изучении смертности от осложнений со стороны печени и смертности от внепеченочных заболеваний по отдельности (см. дополнительный рис. 5 и 6).

Упрощенные классификации на основе результатов эластометрии и теста FibroMeter^{V2G}

С помощью лог-рангового критерия мы сравнили 7 кривых выживаемости с рис. 3, А и объединили кривые, не имеющие существенных различий. В конечном итоге это позволило выделить 4 прогностических подгруппы, определенные на основании трех порогов исходной жесткости паренхимы печени (8,8, 12,0 и 38,6 кПа). Общая выживаемость и выживаемость за вычетом смертей от осложнений со стороны печени в этих прогностических подгруппах представлены на рис. 4, А. Та же самая процедура была

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Таблица 4. Прогностическая точность неинвазивных методов диагностики фиброза, определенная с помощью С-индекса Харрелла

	Общая смертность	Смертность от осложнений со стороны печени	Смертность от внепеченочных заболеваний
APRI	0,544 (0,463–0,614)	0,689 (0,490–0,839)	0,520 (0,458–0,605)
FIB4	0,696 (0,636–0,752)	0,778 (0,663–0,880)	0,672 (0,599–0,745)
Нepасcore	0,732 (0,665–0,791)	0,853 (0,738–0,938)	0,708 (0,627–0,782)
FibroMeter ^{v2G}	0,789 (0,743–0,834)	0,844 (0,753–0,925)	0,782 (0,714–0,835)
Эластометрия	0,725 (0,659–0,782)	0,885 (0,818–0,947)	0,704 (0,630–0,776)
Сравнение (p)			
APRI vs FIB4	< 0,001	0,071	< 0,001
APRI vs Нepасcore	< 0,001	0,092	< 0,001
APRI vs FibroMeter ^{v2G}	< 0,001	0,045	< 0,001
APRI vs эластометрия	< 0,001	0,026	< 0,001
FIB4 vs Нepасcore	0,177	0,282	0,320
FIB4 vs FibroMeter ^{v2G}	< 0,001	0,176	< 0,001
FIB4 vs эластометрия	0,322	0,061	0,400
Нepасcore vs FibroMeter ^{v2G}	0,003	0,820	0,003
Нepасcore vs эластометрия	0,772	0,320	0,901
FibroMeter ^{v2G} vs эластометрия	0,013	0,313	0,014

В скобках указан 95%-й доверительный интервал.

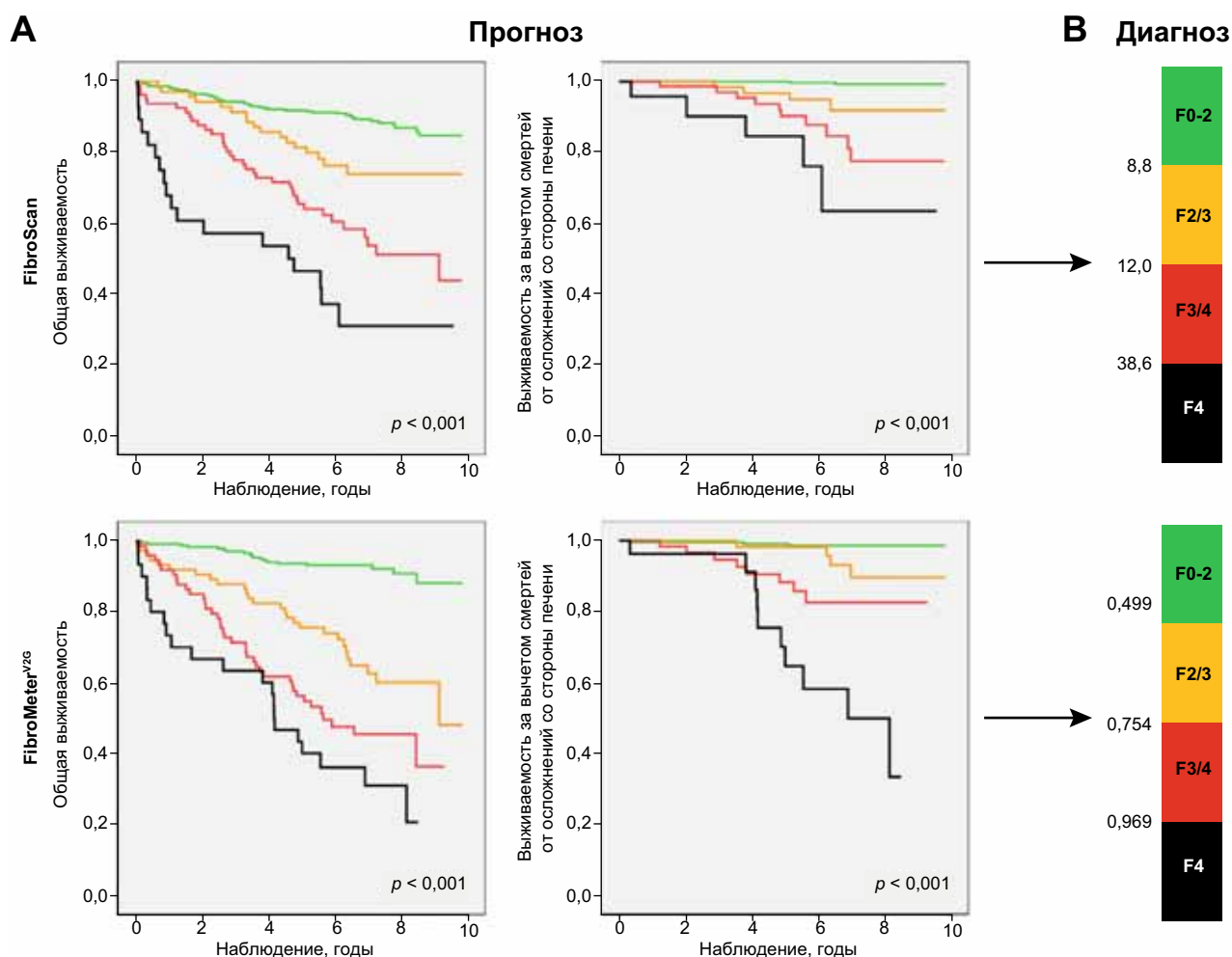


Рис. 4. Упрощенные классификации фиброза, созданные на основе результатов эластометрии и теста FibroMeter^{v2G}. Согласно этим классификациям, пациенты с НАЖБП подразделяются на 4 подгруппы с существенно различающимися прогнозами.

выполнена для теста FibroMeter^{v2G}, и было определено 4 прогностических подгруппы на основании трех пороговых значений исходных результатов теста (0,499, 0,754 и 0,969; см. рис. 4, А). В поперечной популяции на основании трех пороговых значений эластометрии и теста FibroMeter^{v2G} соответственно было создано две упрощенных классификации с теми же диагностическими классами: F0–2, F2/3, F3/4 и F4 (рис. 4, В). Диагностическая точность этих двух упрощенных классификаций фиброза существенно не различалась (79,4 % для классификации на основе результатов эластометрии и 77,8 % — теста FibroMeter^{v2G}; $p = 0,554$).

Обсуждение

В последнем руководстве EASL 2015 г. по проведению неинвазивных тестов для диагностики фиброза печени говорится о необходимости валидации эластометрии и тестов на основе анализов крови при НАЖБП [17]. Настоящая работа, включающая поперечный анализ эффективности эластометрии и тестов на основе анализов крови у 452 пациентов и продольный прогностический анализ у 360 пациентов, насколько нам известно, на сегодня является наиболее крупным исследованием применения неинвазивных тестов на фиброз у больных НАЖБП. Полученные нами результаты указывают на то, что эластометрия и тест FibroMeter^{v2G} обладают наиболее высокой точностью из 9 изучавшихся методов неинвазивной диагностики фиброза печени при НАЖБП. Результаты продольного исследования свидетельствуют о том, что классификации фиброза на основе результатов эластометрии и теста FibroMeter^{v2G} помогают врачам в условиях клинической практики выявить пациентов с НАЖБП, имеющих неблагоприятный прогноз. Наша работа обладает следующими достоинствами: 1) в исследование было включено большое число пациентов; 2) изучена широкая панель неинвазивных тестов на фиброз, включая тесты на основе анализов крови, разработанные специально для НАЖБП (BARD, NFS, FibroMeter^{NAFLD}), проведено сравнение этих тестов с разработанными для больных с хроническим гепатитом С (APRI, FIB4, FibroTest, Hepascore, FibroMeter^{v2G}); 3) в работе использовались принятые во всем мире индексы, характеризующие диагностическую точность методов (индекс Обуховски, AUROC), а также другие индексы, используемые для интерпретации результатов тестов на фиброз в клинической практике (диагностические пороговые значения, интервалы значений с минимум 90%-й прогностической ценностью); 4) впервые были разработаны классификации фиброза при НАЖБП, которые помогают врачам интерпретировать результаты эластометрии и теста FibroMeter^{v2G} в клинической практике; 5) подтверждена прогностическая значимость этих классификаций в продольном анализе. И наконец, в настоящем исследовании впервые проведено сравнение прогностической точности тестов FibroMeter^{v2G}, Hepascore и эластометрии у пациентов с НАЖБП.

При тесте FibroMeter^{v2G} и эластометрии были получены наиболее высокие значения AUROC для выявления тяжелого фиброза ($F \geq 3$), имеющего наибольшую диагностическую значимость в клинической практике [6–8,

13, 17]. В нашем исследовании при использовании одного диагностического порога диагностическая точность была недостаточно высокой. В связи с этим мы установили пороговые значения для 90 % ПЦОР и ПЦПР. Как и ожидалось на основании AUROC, при использовании эластометрии и теста FibroMeter^{v2G} в «серую зону» прогностических значений попало наименьшее число пациентов. Индекс Обуховски был разработан для оценки порядковых показателей, таких как определение стадии фиброза печени при биопсии, и поэтому он подходит для оценки точности неинвазивных методов диагностики фиброза [31]. В настоящем исследовании индексы Обуховски для эластометрии и теста FibroMeter^{v2G} были существенно выше, чем для остальных 7 тестов. Все вместе полученные результаты свидетельствуют о том, что эластометрия и тест FibroMeter^{v2G} являются наиболее точными методами неинвазивной диагностики фиброза печени при НАЖБП. Некоторое удивление может вызвать тот факт, что у теста FibroMeter^{v2G}, изначально разработанного для больных с хроническим гепатитом С, результаты были лучше, чем у специальных тестов для больных с НАЖБП, а именно NFS и FibroMeter^{NAFLD}. На самом же деле тесты NFS и FibroMeter^{NAFLD} включают непрямые маркеры фиброза печени, которые в отдельных случаях лишь умеренно коррелируют со стадиями фиброза. Напротив, тест FibroMeter^{v2G} дополнительно включает два прямых маркера фиброза ($\alpha 2$ -макроглобулин и гиалуриновую кислоту), которые, как известно, хорошо коррелируют со стадиями фиброза при НАЖБП и в ряде случаев бывают более точными, чем непрямые маркеры [40, 41]. Процесс формирования фиброза проходит практически одинаковые стадии при разных причинах хронического поражения печени. Соответственно наши результаты свидетельствуют о том, что выбор маркеров, включенных в тест, особенно выбор прямых маркеров фиброза печени, является более важным фактором, чем разработка теста для конкретной причины хронического поражения печени.

Так же как при хроническом гепатите С [15, 16], результаты настоящего исследования указывают на то, что и при НАЖБП неинвазивные тесты с одним диагностическим порогом обладают недостаточной диагностической точностью: доля пациентов с правильно установленным диагнозом тяжелого фиброза не превышала 74 %, и ПЦПР была низкой (< 64 %). С целью преодоления этого недостатка в некоторых тестах, таких как APRI, FIB4 и NFS, используется два пороговых значения для оптимизации, как ПЦОР, так и ПЦПР [12, 22, 23]. Однако такой метод оставляет промежуточную «серую зону», в которой диагноз остается неопределенным, что требует проведения биопсии печени у значительной доли пациентов. В продольных исследованиях с целью преодолеть этот недостаток было продемонстрировано, что указанные два диагностических порога в конечном итоге позволяют выделить три прогностических категории с низким, промежуточным и высоким риском развития осложнений со стороны печени или смерти [18, 19]. С учетом этих концепций разработанные нами классификации фиброза обладают некоторыми преимуществами. По сравнению с простой бинарной диагностикой тяжелого фиброза (F0–2 vs F3/4) наши классификации позволяют более тщательно оценить стадию фиброза печени (≥ 6 диагностических классов) с высокой

диагностической точностью (около 80 %) и отсутствием необходимости в биопсии печени. Более того, результаты прогностического исследования показали, что эти классификации можно использовать для разделения пациентов на подгруппы с существенно различающимся прогнозом: чем выше класс фиброза в классификации, тем менее благоприятный прогноз у данного пациента. В проведенном совсем недавно исследовании было обнаружено, что индексы APRI, FIB4 и NFS обладают такой же диагностической точностью, как и гистологическое определение стадии фиброза, для прогнозирования развития осложнений со стороны печени при НАЖБП [42]. Точно так же в нашем исследовании была впервые продемонстрирована очень высокая диагностическая точность эластометрии и теста FibroMeter^{v2G} при НАЖБП. Интересно, что кривые выживаемости, полученные с помощью наших классификаций, были аналогичны кривым, опубликованным ранее для пяти гистологических стадий фиброза [6]. Это позволяет предположить, что гистологическое исследование (структурный метод), эластометрия (физический метод) и тесты на основе анализа крови (функциональный метод) являются тремя коррелирующими друг с другом методами оценки прогноза у пациентов с НАЖБП, обладающими аналогичной точностью. По-видимому, в настоящее время появляется новая захватывающая концепция интерпретации тестов на фиброз. Эта концепция состоит в прекращении попыток трансформации результатов неинвазивных тестов в гистологические стадии фиброза (от F0 до F4), а вместо этого в оценке прогноза и принятии решения относительно лечения с помощью неинвазивных тестов и созданных на их основе классификаций фиброза, выступающих в роли новых полуколичественных прогностических шкал. Например, в связи с ухудшением прогноза по мере повышения класса по классификации специфическое лечение должно назначаться начиная с 4-й стадии по классификации на основе результатов эластографии или с 3-й стадии по классификации на основе теста FibroMeter^{v2G} (см. дополнительный рис. 5). Эффективность этой концепции требует дальнейшего подтверждения в условиях крупных продольных прогностических исследований, в которых будут учитываться не только осложнения со стороны печени, но и внепеченочные осложнения. На самом деле эластометрия и тест FibroMeter^{v2G}, предназначенные для оценки тяжести НАЖБП, позволяли прогнозировать не только смертность от осложнений со стороны печени, но и смертность от внепеченочных причин. Этот результат согласуется с данными предыдущих исследований, указывающими на то, что НАЖБП может провоцировать развитие внепеченочных осложнений метаболического синдрома, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [43–45]. Наконец, в настоящем исследовании были получены веские доказательства эффективности неинвазивных тестов в качестве методов диагностики первой линии в условиях клинической практики для оценки тяжести поражения печени и определения прогноза при НАЖБП.

В нашем исследовании есть несколько недостатков. Датчик XL для аппарата FibroScan появился на рынке в 2010 г., т. е. слишком поздно, чтобы его использовать в настоящем исследовании. В связи с высокой частотой неудачного проведения эластометрии с помощью датчика M

(14 %) результаты анализа в популяции с исходно запланированными методами диагностики, в котором сравнивалась эффективность эластометрии с помощью аппарата FibroScan и теста FibroMeter^{v2G}, свидетельствовали в пользу теста на основе анализа крови. Однако эти результаты не отражают действительную точность метода эластометрии при наличии датчика XL с более низкой частотой неудач [37–39]. Поэтому мы имитировали результаты с использованием датчика XL на основании опубликованных ранее данных. Полученные в конечном итоге результаты свидетельствовали об отсутствии существенных различий диагностической точности классификаций на основе эластометрии и теста FibroMeter^{v2G} в популяции с исходно запланированными методами диагностики. Вторым недостатком настоящего исследования было отсутствие данных использования шкалы NFS в продольном прогностическом исследовании. Недавно было высказано предположение о том, что шкала NFS более эффективна, чем тест APRI или FIB4, для оценки прогноза при НАЖБП [18, 19]. Необходимы дальнейшие исследования для сравнения прогностической точности шкалы NFS, теста FibroMeter^{v2G} и эластометрии при НАЖБП. Наконец, анализ точности тестов на фиброз для прогнозирования смертности от осложнений со стороны печени был основан на регистрации только 17 случаев смерти. Эти 17 случаев составляли 20 % всех смертельных случаев, зарегистрированных в период наблюдения в продольном прогностическом исследовании, что относительно превышает соответствующую долю пациентов в предыдущих исследованиях [13]. Это может объясняться тем фактом, что пациенты были набраны в гепатологическом отделении специализированной университетской клиники, где среди пациентов больше больных с тяжелым фиброзом, чем в общей популяции. Следовательно, наши результаты требуют подтверждения в крупных когортах неотобранных пациентов с НАЖБП с длительным периодом наблюдения, что позволит отследить достаточное количество оцениваемых событий.

Итак, мы сравнили 9 методов неинвазивной диагностики фиброза печени в крупной популяции пациентов и обнаружили, что тест FibroMeter^{v2G} и эластометрия с помощью аппарата FibroScan являются наиболее эффективными неинвазивными методами диагностики фиброза печени при НАЖБП. Помимо классической бинарной диагностики тяжелого фиброза мы разработали новые классификации на основе этих двух тестов. Эти две классификации имеют большое значение для клинической практики, поскольку они не только позволяют точно установить стадию фиброза без биопсии печени, но и помогают выявить пациентов с НАЖБП, имеющих неблагоприятный прогноз.

Спонсоры

Грант от университетской клиники Анже.

Конфликты интересов

Paul Cales ранее работал в качестве консультанта в компании Echosens, обладающей лицензией на FibroMeter, выданной Университетом Анже.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в проведении настоящего исследования на разных этапах. JB, PC, VDL — разработка исследования; JV, AG, JBH, AL, FC, JF, FO, MC, IFH, MC — включение пациентов и сбор данных; BL, SM — проведение гистологических исследований; JB, SB — статистический анализ; JB, PC, VDL — интерпретация статистических данных; JB — написание рукописи и создание окончательной версии статьи, которая была прочтена и одобрена всеми авторами.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье опубликованы в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.023>.

Литература

- [1] Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524–530.
- [2] Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, Dhivar T, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010;51:1593–1602.
- [3] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–1321.
- [4] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–820.
- [5] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, et al. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009;49:809–820.
- [6] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:e310.
- [7] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–1554.
- [8] Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:1874–1882.
- [9] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592–1609.
- [10] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495–500.
- [11] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654, e641–e649; quiz e639–e640.
- [12] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–854.
- [13] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–649.
- [14] Boursier J, Rousselet MC, Aube C, Cales P. Liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic options in clinical practice. *Expert Opin Med Diagn* 2012;6:381–394.
- [15] Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–1021.
- [16] Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2012;56:55–62.
- [17] European Association for Study of the Liver. Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
- [18] Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:e784.
- [19] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–1365.
- [20] Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441–1447.
- [21] Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165–173.
- [22] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518–526.
- [23] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317–1325.
- [24] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–1075.
- [25] Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867–1873.
- [26] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373–1381.
- [27] Cales P, Veillon P, Konate A, Mathieu E, Ternisien C, Chevailler A, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008;41:10–18.
- [28] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–847.
- [29] Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebaïl B, et al. Determination of reliability criteria for liver

- stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182–1191.
- [30] Schwabl P, Bota S, Salzl P, Mandorfer M, Payer BA, Ferlitsch A, et al. New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2015;35:381–390.
- [31] Lambert J, Halfon P, Penaranda G, Bedossa P, Cacoub P, Carrat F. How to measure the diagnostic accuracy of noninvasive liver fibrosis indices: the area under the ROC curve revisited. *Clin Chem* 2008;54:1372–1378.
- [32] Boursier J, Brochard C, Bertrais S, Michalak S, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, et al. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:178–188.
- [33] Boursier J, de Ledingham V, Poynard T, Guechot J, Carrat F, Leroy V, et al. An extension of STARD statements for reporting diagnostic accuracy studies on liver fibrosis tests: the Liver-FibroSTARD standards. *J Hepatol* 2015;62:807–815.
- [34] Boursier J, Bertrais S, Oberti F, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, Rousselet MC, et al. Comparison of accuracy of fibrosis degree classifications by liver biopsy and non invasive tests in chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol* 2011;30:132.
- [35] Boursier J, de Ledingham V, Zarski JP, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, et al. Comparison of 8 diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely non-invasive. *Hepatology* 2012;55:58–67.
- [36] Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.
- [37] de Ledingham V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R). *J Hepatol* 2012;56:833–839.
- [38] Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;2012:199–208.
- [39] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862–1871.
- [40] Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160–1174.
- [41] Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006;55:1650–1660.
- [42] Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, Rubino M, Salman A, Metrakos P, et al. Prognostic value of non-invasive fibrosis and steatosis tools, hepatic venous pressure gradient (HVPG) and histology in nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One* 2015;10:e0128774.
- [43] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–344.
- [44] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174–1197.
- [45] Lade A, Noon LA, Friedman SL. Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer. *Curr Opin Oncol* 2014;26:100–107.