

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Difuzinių kepenų ligų neinvazinė vaizdinė diagnostika
Diffuse Liver Disease Non–Invasive Diagnostic Imaging**

Studentas/ė, grupė **Augustė Zokaitė** VI kursas, 18 gr.

Katedra, kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Biomedicinos mokslų instituto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra**

Darbo vadovas

Dokt. Raminta Lukšaitė–Lukštė

Konsultantas

Dr. Artūras Samuilis

Katedros vadovas

Prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

2022–05–17

Studento elektroninio pašto adresas: auguste.zokaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY	4
SANTRUMPOS	5
IŽANGA.....	6
1 dalis. NEINVAZINĖ KEPENŲ FIBROZĖS VAIZDINĖ DIAGNOSTIKA.....	7
TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI	9
REZULTATAI	12
REZULTATŲ APTARIMAS	15
2 dalis. NEINVAZINĖ KEPENŲ STEATOZĖS VAIZDINĖ DIAGNOSTIKA	16
TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI	17
REZULTATAI	20
REZULTATŲ APTARIMAS	22
IŠVADOS.....	24
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	25
PRIEDAI	30

SANTRAUKA

Tikslas. Apžvelgti ultragarsinių ir magnetinio rezonanso tyrimų diagnostinį tikslumą diagnozuojant difuzines kepenų ligas – kepenų fibrozę ir steatozę.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinių publikacijų paieška vykdyta MEDLINE duomenų bazėje. Į sisteminę apžvalgą įtraukti 2017–2022 m. publikuoti tyrimai, tiriamąją imtį sudarė suaugę asmenys, kuriems atliktas tranzitinės elastografijos (TE), 2D–šlyties bangos elastografijos (2D–SWE), taškinės šlyties bangos elastografijos (pSWE) ar magnetinio rezonanso elastografijos (MRE) tyrimas vertinant kepenų fibrozę arba susilpninimo vaizdinimo (ATI), ultragarsu kontroliuojamo silpninimo parametro (UGAP) ar kontroliuojamo silpninimo parametro (CAP) matavimas vertinant kepenų steatozę.

Tyrimo rezultatai. Į sisteminę apžvalgą įtraukti 26 straipsniai: 16 tyrimų kepenų fibrozė vertinta TE, pSWE, 2D–SWE ir MRE metodais, 10 tyrimų kepenų steatozė vertinta CAP, ATI ir UGAP metodais. Vertinant kepenų fibrozę MRE: AUROC visuose tyrimuose viršija 0,8, jautrumas 0,75–1,0, specifiškumas 0,43–1,0; TE: AUROC 0,67–0,97, jautrumas 0,54–0,96, specifiškumas 0,39–0,97; 2D–SWE: AUROC 0,65–0,97, jautrumas 0,67–1,0, specifiškumas 0,12–1,0; pSWE: AUROC 0,70–0,96, jautrumas 0,58–0,92, specifiškumas 0,25–0,93. Vertinant kepenų steatozę ATI (UGAP): AUROC visuose tyrimuose viršija 0,8, jautrumas 0,65–1,0, specifiškumas 0,71–0,96; CAP: AUROC viršija 0,8, jautrumas 0,71–0,91, specifiškumas 0,47–1,0.

Išvados. MRE yra tiksliausias vaizdinis tyrimas bet kokios stadijos kepenų fibrozei vertinti. Ultragarsiniai metodai yra mažiau tikslūs, jų tikslumas varijuoja nuo suboptimalaus iki aukšto, didžiausias tyrimo tikslumas stebimas diagnozuojant pažengusią kepenų fibrozę bei cirozę. TE, 2D–SWE ir pSWE pasižymi panašiu tikslumu, aiškus vieno ar kito parametro pranašumas remiantis esamų studijų duomenimis nėra stebimas. Vertinant kepenų steatozę, ultragarsiniai metodai pasižymi dideliu tikslumu, ATI ir UGAP parametrai pasižymi neženkliai didesniu tikslumu nei CAP.

Raktiniai žodžiai: kepenų fibrozė, kepenų cirozė, kepenų steatozė, ultragarsinė elastografija, magnetinio rezonanso elastografija.

SUMMARY

Aim. The purpose was to evaluate the accuracy of ultrasound and magnetic resonance imaging of diffuse liver diseases – liver fibrosis and steatosis.

Methods. MEDLINE database was searched to identify studies published from 2017 to 2022 conducted on adults investigating the diagnostic accuracy of transient elastography (TE), 2D shear wave elastography (2D-SWE), point shear wave elastography (pSWE) or magnetic resonance elastography (MRE) for detecting liver fibrosis as well as attenuation imaging (ATI), ultrasound guided attenuation parameter (UGAP) or controlled attenuation parameter (CAP) for detecting liver steatosis.

Results. A total of 26 studies were included: 16 studies analyzing diagnostic accuracy of TE, 2D-SWE, pSWE and MRE in evaluating liver fibrosis, as well as 10 studies analyzing ATI, CAP and UGAP accuracy in evaluating liver steatosis. When diagnosing liver fibrosis, MRE AUROC exceeded 0,8, sensitivity and specificity were respectively 0,75–1,0 and 0,43–1,0; AUROC, sensitivity and specificity of TE were respectively 0,67–0,97, 0,54–0,96 and 0,39–0,97; AUROC, sensitivity and specificity of 2D-SWE were respectively 0,65–0,97, 0,58–1,0 and 0,12–1,0; AUROC, sensitivity and specificity of pSWE were respectively 0,70–0,96, 0,58–0,92 and 0,25–0,93. When evaluating liver steatosis, AUROC of both ultrasound methods exceeded 0,8. Sensitivity and specificity of ATI (UGAP) were respectively 0,65–1,0 and 0,71–0,96. Sensitivity and specificity of CAP were respectively 0,71–0,91 and 0,47–1,0

Conclusions. MRE is the most precise method when evaluating liver fibrosis at any stage of fibrosis. Ultrasound based methods are less precise, the performance varies from suboptimal to great. Ultrasound methods are most precise when diagnosing advanced fibrosis and cirrhosis. There were no significant differences in diagnostic accuracy between TE, 2D-SWE and pSWE. When evaluating liver steatosis, ultrasound elastography methods are very precise. ATI and UGAP are slightly more precise methods than CAP when diagnosing liver steatosis.

Keywords: liver fibrosis, liver cirrhosis, liver steatosis, ultrasound elastography, magnetic resonance elastography.

SANTRUMPOS

2D –SWE – angl. two –dimensional (2D) shear wave elastography – 2D šlyties bangos elastografija

AFLD – angl. alcoholic fatty liver disease – alkoholinė kepenų suriebėjimo liga

ATI – angl. attenuation imaging – susilpninimo vaizdinimas

AUROC – angl. area under the receiver operating characteristic curve – plotas po ROC kreive

CAP – angl. controlled attenuation parameter – kontroliuojamas silpninimo parametras

MRE – angl. magnetic resonance elastography – magnetinio rezonanso elastografija

MRI – angl. magnetic resonance imaging – magnetinio rezonanso tomografija

MRI –PDFF – angl. magnetic resonance imaging proton density fat fraction – magnetinio rezonanso protonų tankio riebalų frakcijos tyrimas

NAFLD – angl. nonalcoholic fatty liver disease – nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga

pSWE – angl. point shear wave elastography – taškinė šlyties bangos elastografija

ROI – angl. region of interest – tiriamoji zona

SWE – angl. shear wave elastography – šlyties bangos elastografija

TE – angl. transient elastography – tranzitinė elastografija

UGAP – angl. ultrasound guided attenuation parameter – ultragarsu kontroliuojamas silpninimo parametras

IŽANGA

2021 m. duomenimis, Lietuvoje lėtinėmis difuzinėmis kepenų ligomis serga daugiau nei 50 000 asmenų (1). Kepenų ligos yra 4–5 pagal dažnį darbingo amžiaus žmonių mirties priežastis (2). Dažniausios lėtinių difuzinių kepenų ligų etiologijos yra nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga (NAFLD; angl. *nonalcoholic fatty liver disease*), alkoholinė kepenų suriebėjimo liga (AFLD; angl. *alcoholic fatty liver disease*), virusiniai hepatitai (lėtiniai hepatitai B ir C), retesniais atvejais – autoimuninės ligos (pirminė biliarinė cirozė, pirminis sklerozuojantis cholangitas, autoimuninis hepatitas ir kt.), genetinės ligos (alfa–1 antitripsino deficitas, paveldima hemochromatozė, Vilsono liga ir kt.) (3). Visos šios patologijos pasireiškia lėtiniu progresuojančiu kepenų funkcijos nepakankamumu bei struktūriniais, morfologiniais ir histologiniais kepenų pokyčiais: fibroze ir/arba steatoze.

Kepenų fibrozė – tai lėtinių kepenų ligų sukeltas kepenų audinio pakeitimas jungiamuoju audiniu. Fibrozei progresuojant išsivysto cirozė – terminalinė kepenų ligos stadija, visiškas kepenų audinio surandėjimas, lydymas grėsmingos klinikinės išraiškos ir komplikacijų (4).

Kepenų fibroze ar ciroze Lietuvoje serga daugiau nei 4 000 asmenų, tai sudaro 8% visų sergančiųjų lėtinėmis kepenų ligomis (1). Dažniausios kepenų fibrozės ir cirozės priežastys yra virusiniai hepatitai (lėtiniai hepatitai B ar C) ir alkoholinė kepenų liga. Rečiau pasitaikančios kepenų randėjimo priežastys yra metabolinės ar autoimuninės kepenų ligos, toksinis kepenų pažeidimas ar kriptogeniniai hepatitai (5).

Kepenų suriebėjimas (steatozė) – tai patologinis trigliceridų atsidėjimas ir akumuliacija kepenyse. Hepatosteatozė paprastai yra laikoma nepiktybine ir grįžtama patologija – po gyvenamosios korekcijos ir rizikos veiksnių pašalinimo tikėtina steatozės regresija. Retais atvejais (0.5–1%), ypač esant didelio laipsnio steatozei, galima progresija iki steatohepatito, o vėliau – iki kliniškai reikšmingos kepenų fibrozės ar cirozės (6,7). Dažniausios kepenų suriebėjimo priežastys yra NAFLD ir AFLD, nors neretai kepenų suriebėjimas stebimas ir dėl kitos etiologijos kepenų pažeidimo, hepatosteatozė dažnai diagnozuojama esant lėtiniam hepatitui C (4,8).

Hepatosteatozė yra dažna patologija, jos paplitimas sparčiai didėja. Sergamumas AFLD išlieka didelis, Lietuvoje AFLD serga daugiau nei 2 700 asmenų (1). Tuo tarpu sergamumas NAFLD – kaip ir sergamumas metaboliniu sindromu, cukriniu diabetu, nutukimu ir kitomis su angliavandenių metabolizmu susijusiomis patologijomis – auga gąsdinančiai greitai. Lietuvoje NAFLD diagnozuota daugiau nei 3 200 asmenų (1). Didelė dalis NAFLD atvejų yra nediagnozuoti, manoma, jog NAFLD serga apie 24% pasaulio populiacijos (9).

Nors kepenų ligų diagnostikoje aukso standartu yra laikoma kepenų biopsija ir histopatologinis ištyrimas (4), tobulėjant neinvazinei vaizdinei diagnostikai, didėjant ultragarsinio ir magnetinio rezonanso tyrimų prieinamumui ir tikslumui, auga šių tyrimų svarba kepenų ligų diagnostikoje bei stadijavime.

Šios sisteminės literatūros apžvalgos tikslas yra apžvelgti pagrindinių neinvazinių vaizdinių metodų – skirtingų ultragarsinio tyrimo metodikų bei magnetinio rezonanso tyrimo – diagnostinį tikslumą diagnozuojant ir stadijuojant pagrindines kepenų patologines būkles – kepenų fibrozę bei steatozę.

Siekiant nuoseklumo ir aiškumo, sisteminė apžvalga yra padalinta į dvi dalis – pirmoji dalis skirta kepenų fibrozės ir cirozės neinvazinei vaizdinei diagnostikai, antroji dalis – kepenų steatozės neinvazinei vaizdinei diagnostikai.

1 DALIS. NEINVAZINĖ KEPENŲ FIBROZĖS VAIZDINĖ DIAGNOSTIKA

Kepenų audinio fibrozė vertinama elastografijos tyrimo metu. Elastografija yra neinvazinis tyrimas, kurio metu vertinamas minkštųjų audinių standumas. Ultragarso elastografijos metu vertinamas ultragarso bangų sklidimo greitis per kepenų parenchimą. Kuo standesnis audinys, tuo didesnis bangos sklidimo greitis (10). Padidėjęs kepenų standumas koreliuoja su kepenų fibrozės sunkumu (11). Elastografija gali būti ultragarso arba paremta magnetinio rezonanso tyrimu.

Tranzitinės elastografijos (TE; angl. *transient elastography*) tyrimo metu naudojamas ultragarso A režimas (angl. *A-mode*). TE tyrimo metu tyrėjas neturi galimybės pasirinkti tiriamosios zonos (ROI; angl. *region of interest*) lokalizacijos, matavimas atliekamas standartinėje vietoje – daviklis pozicionuojamas dusliausios perkusijos zonoje, dažniausiai tai IX–XI tarpšonkaulinis tarpas, tiriamoji zona yra 6 cm gylyje, ROI yra maždaug 4 cm³ dydžio (10,12). Standartiškai naudojamas M daviklis, tačiau nutukusiems pacientams daug tikslesni matavimai gaunami naudojant XL daviklį (12). TE tyrimo metu nėra galimybės įvertinti anatomicinį kepenų vaizdą, negalima tiksliai numatyti, kurioje kepenų vietoje matuojamas standumas (10). TE tyrimo interpretacija yra apsunkinta nutukusiems pacientams, esant ascitui, veninei stazei kepenyse ar intrahepatinei cholestazei, visos šios būklės gali lemti netikslius matavimus (12). Intensyvus kepenų uždegimas ar išreikšta kepenų steatozė taip pat gali dirbtinai didinti parametro reikšmę, todėl fibrozės laipsnis tokiems pacientams neretai yra įvertintas neteisingai (10).

Dviejų dimencijų (2D) šlyties bangos elastografijos (2D–SWE; angl. *2D shear wave elastography*) ir taškinės šlyties bangos elastografijos (pSWE; angl. *point shear wave elastography*) tyrimai atliekami konvencinio ultragarsinio tyrimo metu su B režimu (angl. *B-mode*). Tyrimo metu vizualizuojamos kepenys, todėl yra galimybė įvertinti anatomicinį kepenų vaizdą, kokybinius kepenų struktūros ar morfologijos pokyčius. Dešinėje kepenų skiltyje, tyrėjo laisvai pasirinktoje vietoje pozicionuojamas ROI, kuris apriboja tiriamąją zoną (13). ROI paprastai pozicionuojamas VII ar VIII kepenų segmente, zonoje be stambių intrahepatinių kraujagyslių, latakų, cistų ar kitų darinių, kurie galėtų iškreipti elastografijos rezultatus (12). Elastografijos metu ROI dydis nėra fiksuotas, pSWE tyrimo metu tiriamoji zona yra nedidelė (0,5–1 cm³), 2D–SWE tyrimo metu ROI zona yra didesnė (apie 20 cm³) (12,13). 2D–SWE ir pSWE parametrams mažiau įtakos turi veiksniai, kurie gali ryškiai iškreipti TE tyrimo rezultatus – paciento nutukimas, ascitas ar veninio kraujo sąstovis kepenyse (10).

Magnetinio rezonanso elastografija (MRE; angl. *magnetic resonance elastography*) kaip diagnostinis metodas kepenų fibrozei diagnozuoti yra naudojama daug rečiau nei ultragarsiniai tyrimai. MRE tyrimo metu tuo pačiu metu specialia įranga generuojamos bangos ir fiksuojami magnetinio rezonanso vaizdai, kurie vėliau suliejami ir paverčiami elastogramomis – kepenų parenchimos standumo žemėlapiais (11). MRE metu naudojamas laisvai tyrėjo pozicionuojamas ROI, leidžiantis ištirti didesnę kepenų zoną (ROI dydis gali siekti 250 cm³ ir daugiau) ir išvengti intrahepatinių struktūrų, galinčių iškreipti matavimo rezultatus (12). Tyrimo rezultatams neturi įtakos paciento nutukimas ar ascitas (10), tačiau netikslumai galimi esant intensyviai kepenų uždegimui ar dėl artefaktų, kurie atsiranda dėl gausių geležies sancaupų kepenyse, pvz. Vilsono ligos atveju (11). Sąlyginės kontraindikacijos MRE tyrimui yra implantuoti širdies stimulatoriai, metalo turintys implantai, svetimkūniai ir klaustrofobija.

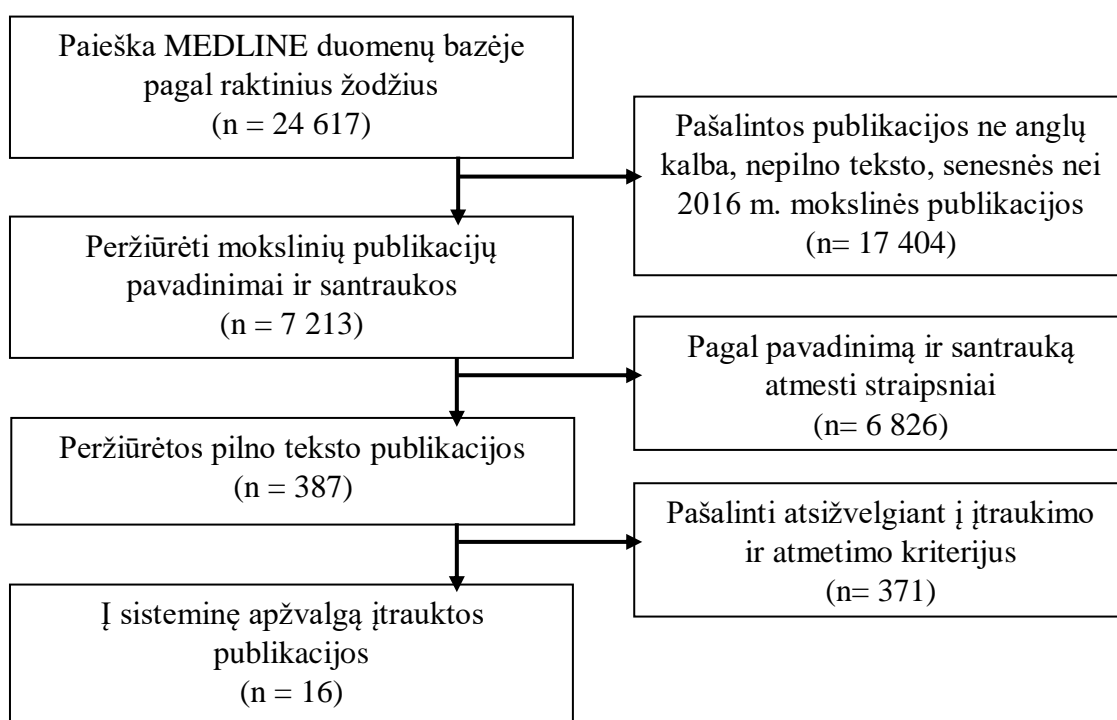
Tiksliausiu diagnostikos metodu yra laikoma kepenų biopsija ir histologinis ištyrimas (4), tačiau tai yra intervencinė procedūra, pasižyminti specifinėmis rizikomis ir savitais diagnostiniais apribojimais. Pagrindinis histopatologinio tyrimo trūkumas – dėl mažo tiriamosios medžiagos kiekio negalima įvertinti visų kepenų būklės, liga gali būti netolygiai pažengusi skirtingose kepenų vietose. Kasdieninėje praktikoje vis didesnę reikšmę įgauna neinvazyvūs, greiti tyrimai – ultragarsiniai ir magnetinio rezonanso elastografijos metodai.

Ši sisteminė literatūros apžvalga skirta apžvelgti neinvazinių vaizdinių tyrimų – TE, 2D–SWE, pSWE ir MRE – diagnostinį tikslumą diagnozuojant ir stadijuojant kepenų fibrozę bei cirozę, šiuos metodus lyginant su diagnostiniu aukso standartu – kepenų histologiniu ištyrimu.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Literatūros paieška. Mokslinių straipsnių paieška buvo atlikta 2022 m. vasario 13 dieną duomenų bazėje MEDLINE. Paieškos užklausa suformuluota naudojant raktinius žodžius *cirrhosis, liver cirrhosis, hepatic cirrhosis, liver fibrosis, fibrosis of liver, hepatic fibrosis, stiffness, ultrasound, ultrasonography, sonography, elastography, transient elastography, fibroscan, SWE, shear wave elastography, biopsy, histology, histopathology*. Pagal užklausą duomenų bazėje rasta 24 617 publikacijų.

Tyrimų atranka. Rastų publikacijų atranka buvo vykdoma trimis etapais. Pirmojo etapo metu pašalintos senesnės nei 2017 m. publikacijos, publikacijos ne anglų kalba ir ne pilno teksto publikacijos. Po pirmo etapo atrinktos 7 213 publikacijos. Antruoju atrankos etapu vertinti publikacijų pavadinimai bei santraukos, pašalinant temas ir įtraukimo kriterijų neatitinkančias publikacijas – atrinktos 387 publikacijos. Trečio etapo metu analizuoti pilni publikacijų tekstai, vertinta atitiktis nustatytiems įtraukimo ir atmetimo kriterijams. Po šio etapo į galutinę sistemine apžvalgą iš viso įtraukta 16 mokslinių publikacijų. Atrankos etapai pateikti **1.1 paveiksle**, įtraukimo ir atmetimo kriterijai pateikti **1.2 paveiksle**.



1.1 paveikslas. Mokslinių publikacijų paieškos atrankos etapai

Straipsnių įtraukimo kriterijai:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Moksliniai straipsniai publikuoti 2017–2022 m. 2. Publikacijos anglų kalba. 3. Tirti suaugę (18 m. ir vyresni) asmenys. 4. Tiriamiesiems atlikti tyrimai: ultragarsinis tyrimas (registruotas TE ir/ar SWE parametras) ir/arba MRE tyrimas ir histopatologinis kepenų bioptato ištyrimas. 5. Histopatologinio tyrimo rezultatai naudojami kaip kontrolė ultragarsinio tyrimo rezultatų analizei. 6. Rezultatuose pateikiami tiriamo metodo parametrai: AUROC, jautrumas, specifiškumas.
Straipsnių atmetimo kriterijai:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Apžvalgos, vadovėlių ištraukos, gairės, protokolai, komentarai. 2. Nepilno teksto moksliniai straipsniai. 3. Tiriami asmenys su hepatoceliuline karcinoma. 4. Tiriami asmenys po kepenų transplantacijos. 5. Tyrimo imtis mažesnė nei 100 tiriamųjų. 6. Histopatologinis fibrozės vertinimas atliktas naudojant kitą nei METAVIR ar NASH CRN klasifikavimo sistemą.

1.2 paveikslas. Mokslinių publikacijų įtraukimo ir atmetimo kriterijai.

Duomenų rinkimas ir tyrimų kokybės vertinimas. Pagrindinė informacija apie tyrimą ir tiriamąją kohortą buvo renkama į anksto paruoštą formą, nurodant tyrimo autorių, tyrimo atlikimo metus ir valstybę, tyrimo tipą, tiriamųjų skaičių, lytį bei amžių, tirtą patologiją, tarp eksperimentinio ir kontrolinio tyrimų praėjusį laiką, atliktus diagnostinius tyrimus. Šie duomenys pateikti **1.1 lentelėje**.

1.1 lentelė. Pagrindinės mokslinių publikacijų charakteristikos

Tyrimas	Tyrimo tipas	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžiaus mediana	Tirta patologija	Atlikti tyrimai	Maks. laikas tarp tyrimų
Chen Y, et al., 2019, Kinija (14)	momentis prospektyvinis, multicentrinis	1 200 ♀ 376 ♂ 824	41	Virusiniai hepatitai	TE, biopsija	1 mėn.
Chen J, et al., 2017, JAV (15)	momentis prospektyvinis, vieno centro	111 ♀ 71 ♂ 40	48	NAFLD	TE, MRE, biopsija	1 mėn.
Delahaye J, et al., 2018, Prancūzija (16)	momentinis, prospektyvinis, vieno centro	514 ♀ 193 ♂ 321	54 ± 14	Įvairi etiologija	TE, 2D–SWE, biopsija	1 diena

Duan WJ, et al., 2020, Kinija (17)	momentinis, prospektyvinis, multicentrinis	412 ♀ 136 ♂ 276	39 ± 10	Virusiniai hepatitai	TE, biopsija	3 mėn.
Eddowes PJ, et al., 2019, UK (18)	momentis prospektyvinis, multicentrinis	383 ♀ 171 ♂ 212	54 ± 18	NAFLD	TE, biopsija	2 sav.
Yan Y, et al., 2020, Kinija (19)	momentis retrospektyvinis, vieno centro	157 ♀ 136 ♂ 21	53	Autoimuniniai hepatitai	2D–SWE, biopsija	3 mėn.
Imajo K, et al., 2022, Japonija (20)	momentis prospektyvinis, vieno centro	201 ♀ 95 ♂ 106	61	NAFLD	TE, 2D–SWE, MRE, biopsija	nenurodyta
Kuroda H, et al., 2021, Japonija (21)	momentis prospektyvinis, vieno centro	202 ♀ 103 ♂ 99	55 ± 13	NAFLD	TE, 2D–SWE, biopsija	1 diena
Lefebvre T, et al., 2019, Prancūzija (22)	momentinis, prospektyvinis, vieno centro	100 ♀ 47 ♂ 53	55 ± 12	Įvairi etiologija	TE, pSWE, MRE, biopsija	6 sav.
Park CC, et al., 2017, JAV (23)	momentis prospektyvinis, vieno centro	104 ♀ 59 ♂ 45	51 ± 15	NAFLD	TE, MRE, biopsija	107 dienos
Paul SB, et al., 2017, Indija (24)	momentinis, prospektyvinis, vieno centro	240 ♀ 64 ♂ 176	33 ± 2	Virusiniai hepatitai	TE, 2D–SWE, biopsija	1 diena
Shima T, et al., 2020, Japonija (25)	momentis prospektyvinis, multicentrinis	278 ♀ 144 ♂ 134	58 ± 15	NAFLD	TE, biopsija	3 mėn.
Udompap P, et al., 2020, Tailandas (26)	momentinis, prospektyvinis, vieno centro	121 ♀ 71 ♂ 52	48 ± 10	Virusiniai hepatitai	TE, pSWE, biopsija	1 diena
Voican CS, et al., 2017, Prancūzija (27)	momentis prospektyvinis, multicentrinis	193 ♀ 39 ♂ 154	48 ± 1	AFLD	TE, biopsija	15 dienų
Zeng J, et al., 2017, Kinija (28)	momentinis, prospektyvinis, vieno centro	257 ♀ 58 ♂ 199	37 ± 9	Virusiniai hepatitai	TE, 2D–SWE, biopsija	3 dienos
Zhang YN, et al., 2022, JAV (29)	momentis prospektyvinis, vieno centro	100 ♀ 54 ♂ 46	52 ± 13	NAFLD	2D–SWE, MRE, biopsija	6 mėn.

2D–SWE: 2D šlyties bangos elastografija; AFLD: alkoholinė kepenų suriebėjimo liga; MRE: magnetinio rezonanso elastografija; NAFLD: nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga; pSWE: taškinė šlyties bangos elastografija; TE: tranzitinė elastografija.

Tyrimų kokybės vertinimas buvo atliktas naudojant Oksfordo universiteto Įrodymais pagrįstos medicinos centro paruoštą Kritinio vertinimo klausimyną, pritaikytą diagnostinių tyrimų vertinimui (30). Remiantis šiuo klausimynu patikrintas tyrimų patikimumas vertinant: tiriamųjų atrankos randomizaciją, eksperimentinio ir kontrolinio tyrimo atlikimą visiems tiriamiesiems, nepriklausomą ir aklą tyrimų interpretavimą tarp tyrėjų, tyrimo metu paskaičiuotų diagnostinio testo savybių pateikimą rezultatuose, pakankamą tyrimo metodikos detalizavimą, kuris užtikrintų pakartojamumą. Kiekvienas šių aspektų buvo vertinamas atsakant "taip", "ne" arba "n.i" jei tokia informacija nėra nurodyta. Bendra tyrimo kokybė vertinta kaip aukšta (++), jei tyrimas atitinka visus klausimyno kriterijus, šių tyrimų paklaidos rizika yra minimali. Jei tyrimas atitinka didžiąją dalį kriterijų, jis vertinamas kaip priimtinos kokybės (+). Jei tyrimas neatitinka daugumos kriterijų, jis vertintas kaip žemos kokybės (-). Tyrimų kokybės vertinimo duomenys pateikti **1 priede**.

REZULTATAI

Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos

Sisteminė literatūros apžvalga parašyta išanalizavus iš viso 16 straipsnių. Juos sudarė 15 momentinių prospektyvinių tyrimų ir 1 retrospektyvinis tyrimas. 4 tyrimai atlikti Kinijoje, po 3 tyrimus iš Japonijos, JAV ir Prancūzijos, po vieną tyrimą iš Indijos, Jungtinės Karalystės ir Tailando. 11 tyrimų buvo vieno centro tyrimai, 5 – multicentriniai. Didžiausios imties (1 200 tiriamieji) tyrimas atliktas Kinijoje, du mažiausių imčių tyrimai (po 100 tiriamųjų) atlikti JAV ir Prancūzijoje.

Bendras tiriamųjų skaičius visuose tyrimuose – 4 573. 7 straipsniai aprašė NAFLD diagnostiką (1 379 tiriamieji), 5 straipsniai aprašė virusinių hepatitų diagnostiką (2 230 tiriamųjų), 2 straipsniai aprašė įvairios etiologijos kepenų fibrozės diagnostiką (614 tiriamųjų), po 1 straipsnį apie AFLD diagnostiką (193 tiriamieji) ir autoimuninių hepatitų diagnostiką (157 tiriamieji).

Visiems tiriamiesiems (4 573) buvo atlikta kepenų biopsija ir histopatologinis ištyrimas, šio tyrimo rezultatai naudojami kaip kontrolė ultragarsinio ir MRE tyrimų rezultatų palyginimui. Visiems tiriamiesiems taip pat buvo atliktas ultragarsinis tyrimas (fiksuojant TE ir/arba pSWE ir/arba 2D–SWE parametras) ir/arba MRE tyrimas. TE atliktas 14 tyrimų (4 316 tiriamųjų), 2D–SWE atliktas 7 tyrimuose (1 671 tiriamasis), 2 tyrimai tyrė pSWE (221 tiriamasis), MRE atliktas 5 tyrimuose (616 tiriamųjų). Trumpiausias laikas tarp atlikto ultragarsinio ir/ar MRE tyrimo ir histopatologinio ištyrimo buvo 1 diena, ilgiausias – 6 mėnesiai. 1 tyrime laikotarpis tarp tyrimų nebuvo nurodytas.

Tyrimų kokybė

Visų 16 tyrimų kokybė įvertinta kaip aukšta, šie tyrimai atitiko visus vertinimo kriterijus, o nustatyti trūkumai neturėjo reikšmingos įtakos tyrimo rezultatams. Dviejose publikacijose nebuvo pateikta informacija apie nepriklausomą rezultatų vertinimą tarp tyrėjų, tačiau nesant kitų trūkumų, šis faktas nebuvo vertinamas kaip didelę žalą tyrimo kokybei darantis faktorius.

Diagnostinių metodų palyginimas

Vertinant kepenų fibrozę, pranašiausias neinvazinis vaizdinimo tyrimas yra MRE. MRE pasižymi didžiausiu AUROC, didžiausiu jautrumu bei specifiškumu nepriklausomai nuo kepenų fibrozės laipsnio. MRE yra tiksliausias tyrimas tiek F1–F2 fibrozės diagnostikai, tiek pažengusiai fibrozei (F3) bei cirozei (F4) vertinti. Visuose analizuotuose tyrimuose MRE pasižymi aukštu diagnostiniu tikslumu, visuose tyrimuose AUROC viršija 0,8. MRE jautrumas svyruoja 0,75–1,0, specifiškumas svyruoja nuo 0,43 iki 1,0.

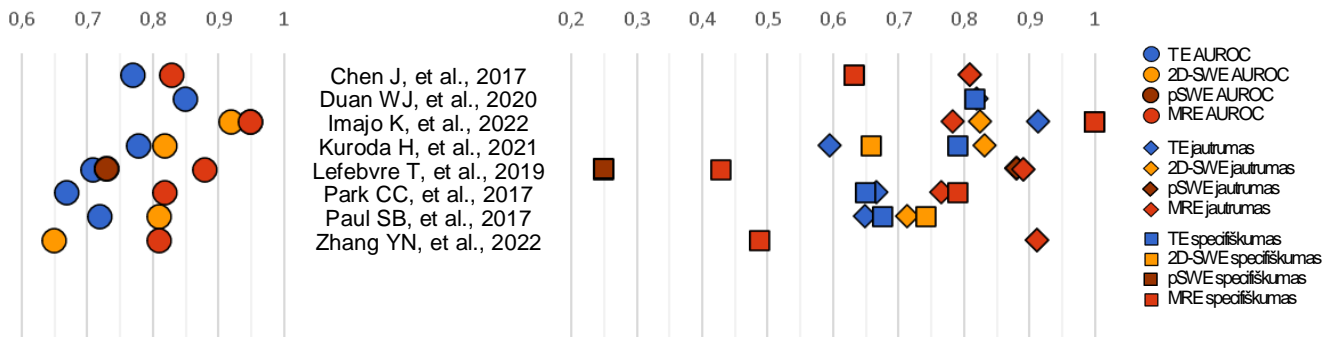
Ultragarsiniai elastografijos metodai – TE, 2D–SWE, pSWE – yra mažiau tikslūs nei MRE diagnozuojant bet kokio laipsnio kepenų fibrozę. Ultragarinių tyrimų AUROC, jautrumo ir specifiškumo reikšmės nežymiai didėja didėjant fibrozės laipsniui. Tai rodo didesnę TE, 2D–SWE ir pSWE tikslumą diagnozuojant pažengusią kepenų fibrozę bei cirozę (F3 ir F4), tuo tarpu ultragarinė F1 laipsnio fibrozės diagnostika yra mažiau tiksli, diferenciacija tarp sveikos kepenų parenchimos bei F1 fibrozės laipsnio yra suboptimali.

Visų ultragarinių tyrimų diagnostinio tikslumo rodikliai yra labai panašūs. TE AUROC svyruoja nuo 0,67 iki 0,97, šio tyrimo diagnostinis tikslumas varijuoja nuo suboptimalaus (AUROC 0,5–0,7) iki labai gero (AUROC >0,8). TE jautrumas 0,54–0,96, specifiškumas svyruoja nuo 0,39 iki 0,97.

2D–SWE AUROC tarp tyrimų varijuoja 0,65–0,97, diagnostinis tikslumas svyruoja nuo suboptimalaus (AUROC 0,5–0,7) iki labai gero (kai AUROC >0,8), 2D–SWE jautrumas 0,67–1,0, specifiškumas 0,12–1,0.

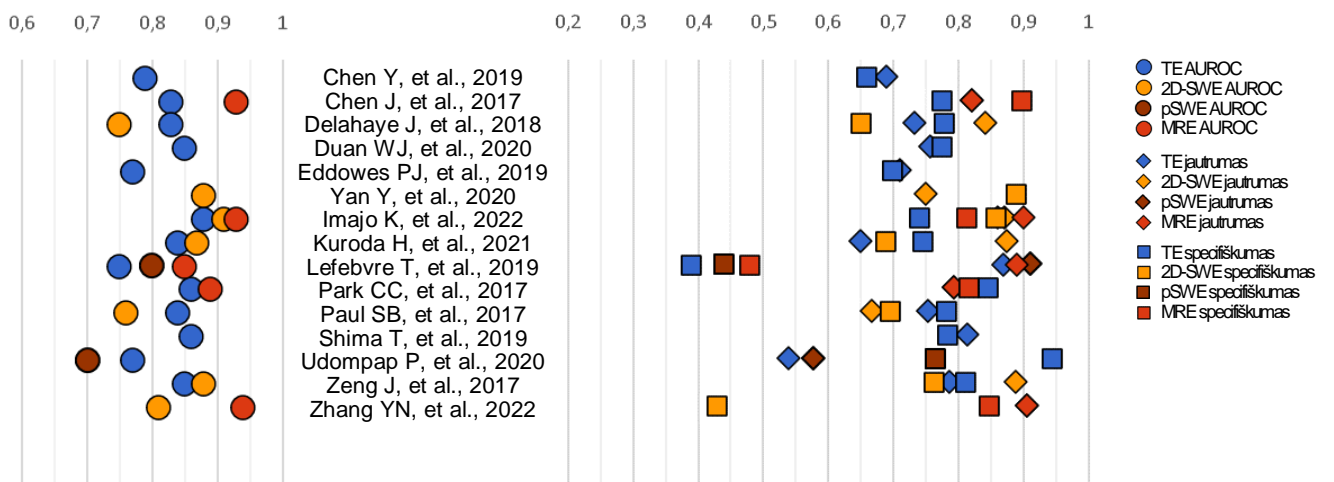
pSWE AUROC yra 0,70–0,96, diagnostinis tikslumas svyruoja nuo suboptimalaus (AUROC 0,5–0,7) iki labai gero (AUROC >0,8), pSWE jautrumas 0,58–0,92, specifiškumas 0,25–0,93.

Išsami informacija iš visų išanalizuotų publikacijų apie TE, 2D–SWE, pSWE ir MRE metodų AUROC, jautrumo ir specifiškumo reikšmes diagnozuojant F1, F2, F3 laipsnio kepenų fibrozę ir kepenų cirozę (F4), pateikiama atitinkamai **1.3**, **1.4**, **1.5** ir **1.6 paveiksuose**. Visi duomenys taip pat pateikiami **3 priede**.



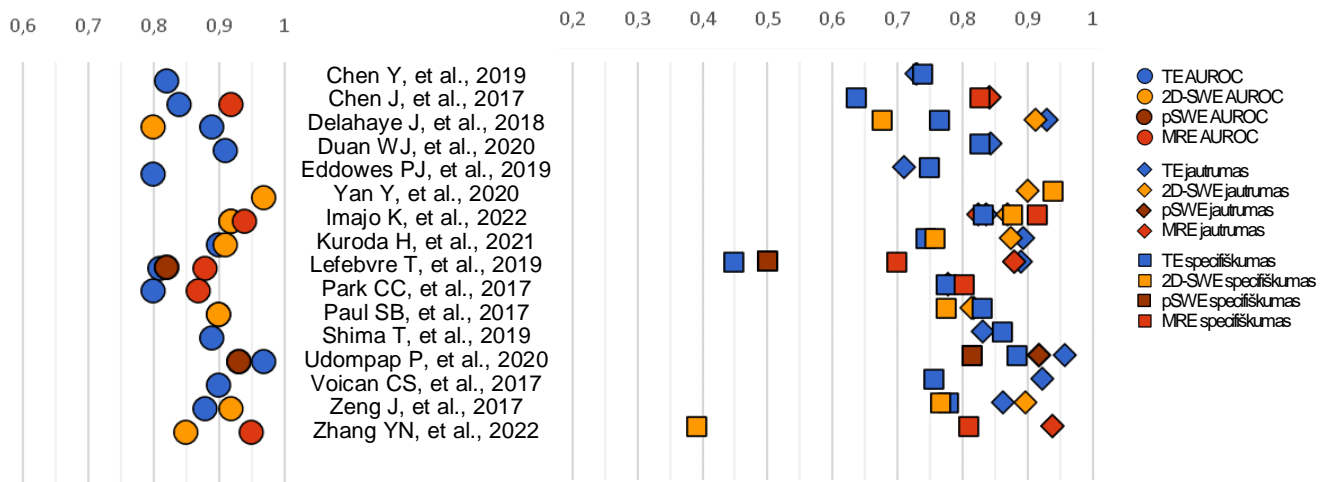
1.3 paveikslas. AUROC reikšmės (kairėje), jautrumo ir specifiskumo reikšmės (dešinėje) diagnozuojant **F1 laipsnio** kepenų fibrozę skirtingais neinvaziniais vaizdiniais metodais.

2D –SWE: 2D šlyties bangos elastografija; AUROC: plotas po ROC kreive; MRE: magnetinio rezonanso elastografija; pSWE: taškinė šlyties bangos elastografija; TE: tranzitinė elastografija



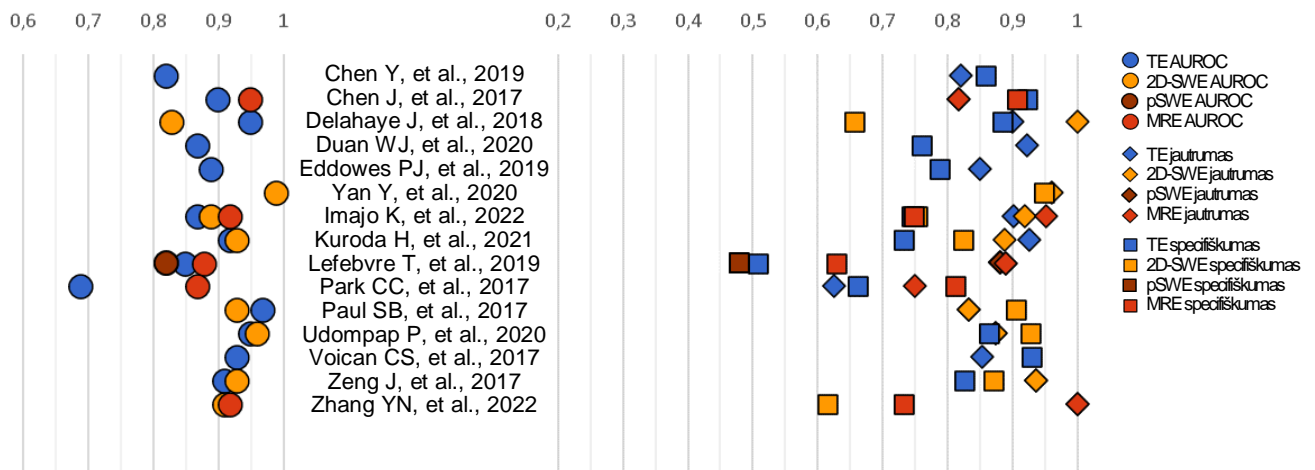
1.4 paveikslas. AUROC reikšmės (kairėje), jautrumo ir specifiskumo reikšmės (dešinėje) diagnozuojant **F2 laipsnio** kepenų fibrozę skirtingais neinvaziniais vaizdiniais metodais.

2D –SWE: 2D šlyties bangos elastografija; AUROC: plotas po ROC kreive; MRE: magnetinio rezonanso elastografija; pSWE: taškinė šlyties bangos elastografija; TE: tranzitinė elastografija



1.5 paveikslas. AUROC reikšmės (kairėje), jautrumo ir specifiskumo reikšmės (dešinėje) diagnozuojant **F3 laipsnio** kepenų fibrozę skirtingais neinvaziniais vaizdiniais metodais.

2D –SWE: 2D šlyties bangos elastografija; AUROC: plotas po ROC kreive; MRE: magnetinio rezonanso elastografija; pSWE: taškinė šlyties bangos elastografija; TE: tranzitinė elastografija



1.6 paveikslas. AUROC reikšmės (kairėje), jautrumo ir specifiškumo reikšmės (dešinėje) diagnozuojant **F4 laipsnio** kepenų fibrozę (kepenų cirozę) skirtingais neinvaziniais vaizdiniais metodais.

2D –SWE: 2D šlyties bangos elastografija; AUROC: plotas po ROC kreive; MRE: magnetinio rezonanso elastografija; pSWE: taškinė šlyties bangos elastografija; TE: tranzitinė elastografija

REZULTATŲ APTARIMAS

Šios sisteminės apžvalgos rezultatai rodo, jog MRE tyrimas yra tiksliausias neinvazinis metodas diagnozuojant bet kokio laipsnio kepenų fibrozę, nepriklausomai nuo fibrozės etiologijos. Šiuos rezultatus patvirtina ir meta analizių duomenys (31–34). MRE AUROC svyruoja nuo 0,84 iki 0,98 diagnozuojant bet kokios stadijos kepenų fibrozę (31–33,35–37). MRE jautrumas svyruoja nuo 0,82 iki 0,93, specifiškumas nuo 0,86 iki 0,98 (32,35,37,38). Ženklaus šių rodiklių skirtumo diagnozuojant skirtingas fibrozės stadijas nėra, MRE yra labai tikslus metodas diagnozuojant tiek ankstyvas fibrozės stadijas (F1–F2), tiek pažengusią kepenų fibrozę bei cirozę (F3–F4) (35).

Tuo tarpu ultragarsinių parametų tikslumas vertinant fibrozę yra mažesnis nei MRE. Gauti rezultatai gerai iliustruoja ryškų ultragarsinių elastografijos tyrimų trūkumą – suboptimali ankstyvų fibrozės stadijų diagnostika. Tai atspindi ir paskutinių meta analizių duomenys: diagnozuojant ankstyvą ir reikšmingą kepenų fibrozę, TE AUROC svyruoja nuo 0,83 iki 0,89 (37,39,40), 2D–SWE AUROC 0,75–0,88 (33,37), pSWE AUROC 0,73–0,88 (33). Diagnozuojant pažengusią kepenų fibrozę ir kepenų cirozę (F3–F4) – ultragarsiniai tyrimai yra tikslesni. Meta analizės rodo, jog diagnozuojant kepenų cirozę, TE AUROC svyruoja 0,82–0,94 (37–40), 2D–SWE AUROC 0,88–0,94 (33,37,41), pSWE AUROC 0,82–0,91 (33).

2D–SWE, pSWE ir TE parametų diagnostiniai parametrai visose fibrozės stadijose yra labai panašūs. Rezultatuose neatsispindi aiškios tendencijos, leidžiančios teigti vieno ar kito ultragarsinio metodo pranašumą. Tai ryškiausiai atsispindi vertinant tyrimus, kuriuose tomis pačiomis sąlygomis buvo analizuojami du metodai (TE ir 2D–SWE) – net ir šių tyrimų rezultatai yra kontraversiški, neleidžiantys išskirti vieno ar kito tyrimo kaip pranašesnio diagnozuojant kepenų fibrozę. Meta

analizių duomenys rodo, jog 2D–SWE ir pSWE parametrai yra nežymiai tikslesni nei TE diagnozuojant bet kokio laipsnio kepenų fibrozę (10,12,32,42). Šis pranašumas yra galimai susijęs su galimybe vizualizuoti kepenis fiksuojant 2D–SWE ir pSWE parametrus, todėl tyrėjas laisvai gali pasirinkti ROI lokalizaciją, taip išvengiama matavimų zonose su intrahepatinėmis struktūromis, galinčių lemti klaidingus tyrimo rezultatus. Tuo tarpu TE tyrimo metu matavimas atliekamas aklai, standartinėje kepenų vietoje.

Vertinant gautus rezultatus, atkreiptinas dėmesys, jog šios sisteminės apžvalgos ribotumai susiję su ganėtinai mažomis analizuotų tyrimų imtimis, nedideliu analizuotų tyrimų kiekiu. Siekiant tikslesnių rezultatų, taip pat būtų tikslinga atskirai vertinti skirtingų etiologijų kepenų fibrozę ir rezultatus vertinti tik vienos etiologijos kontekste. Gautų rezultatų vertinimas turėtų būti kritiškas, turint galvoje tai, jog ultragarsinių tyrimų rezultatų interpretaciją taip pat apsunkina vieningos vertinimo sistemos nebuvimas; dauguma tirtų patologijų neturi visuotinai pripažintos sistemos vertinant skaitinius įverčius gautus elastografijos tyrimo metu.

2 DALIS. NEINVAZINĖ KEPENŲ STEATOZĖS VAIZDINĖ DIAGNOSTIKA

Kepenų steatozės diagnostika paprastai pradedama ultragarsiniu ištyrimu – tai saugus, lengvai prieinamas ir greitai atliekamas tyrimas. Dažniausiai klinikinėje praktikoje naudojami ultragarsiniai hepatosteatozės diagnostikos metodai yra paremti silpninimo (atenuacijos) reiškiniu – per audinį sklisdama ultragarsinė banga praranda energiją (4,43). Skirtingo tankio audiniai pasižymi skirtinga atenuacija, atenuacija yra didesnė suriebėjusiose kepenyse nei sveikoje kepenų parenchimoje (4). Steatozės diagnostikoje ir stadijavime naudojami 2 silpninimo reiškiniu pagrįsti kokybinio ultragarsinio tyrimo parametrai: kontroliuojamas silpninimo parametras (CAP; angl. *controlled attenuation parameter*) ir silpninimo vaizdinimas (ATI; angl. *attenuation imaging*).

CAP parametras fiksuojamas tranzitinės elastografijos (TE; angl. *transient elastography*) metu, tiriant su A režimu. Standartiškai naudojamas M daviklis, tačiau dėl gausaus poodinio riebalinio audinio ir padidėjusio atstumo tarp odos ir kepenų kapsulės, nutukusiems pacientams tikslesni matavimai gaunami su XL davikliu (4,44); XL davikliu matavimas gali būti atliekamas iki 10 mm giliau nei naudojant M daviklį. Visiems tiriamesiems daviklis yra pozicionuojamas tarpšonkauliniame tarpe ties dešiniąja kepenų skiltimi. Tiriamoji zona yra cillindro formos, tyrėjas neturi galybės pasirinkti tiriamosios zonos (ROI; angl. *region of interest*) lokalizacijos (7,43).

ATI parametras fiksuojamas *Canon Medical Systems* ultragarso sistemose, *GE Healthcare* sistemose fiksuojamas ultragarsu kontroliuojamas silpninimo parametras (UGAP; angl. *ultrasound guided attenuation parameter*). ATI ir UGAP parametrai yra fiksuojami standartinio ultragarsinio tyrimo metu, su B režimu. Tyrimo metu dešinėje kepenų skiltyje pozicionuojamas ROI. ROI nėra fiksuotas, tikslią pozicionavimo vietą pasirenka tyrėjas. Siekiama, kad tiriamoji zona neapimtų stambių intrahepatinių kraujagyslių, latakų ar darinių kepenyse, kurie galėtų nulemti netikslius ar nepatikimus matavimus (4). ATI (UGAP) parametras matuojamas panaudojant B režimą, todėl to pačio tyrimo metu galima įvertinti ne tik kiekybinius, bet ir kokybinius kepenų suriebėjimo požymius: padidėjusį kepenų echogeniškumą lyginant su inkstų žievės echogeniškumu, sunkiai vizualizuojamas intrahepatines kraujagysles, sunkiai vizualizuojamą diafragmą bei dešinę užpakalinę kepenų skiltį dėl sumažinto ultragarsinio signalo skvarbumo per riebalais infiltruotą kepenų audinį (4).

Patikimiausiu diagnostiniu hepatosteatozės metodu yra laikoma kepenų biopsija ir histopatologinis ištyrimas (4,45). Tačiau šis metodas yra brangus, susijęs su didelėmis sąnaudomis, bei komplikacijų rizika (3,47).

Kaip alternatyva kepenų biopsijai neretai įvardijamas magnetinio rezonanso protonų tankio riebalų frakcijos tyrimas (MRI–PDFF; angl. *magnetic resonance imaging proton density fat fraction*). MRT–PDFF metu apskaičiuojamas santykis tarp laisvų trigliceridų molekulių ir laisvo vandens molekulių kepenyse, taip nustatant kepenų suriebėjimo laipsnį (48). MRI–PDFF yra objektyvus ir lengvai interpretuojamas tyrimas. Steatozė, kaip ir histopatologinio tyrimo metu, diagnozuojama, kai kepenų suriebėjimas yra $\geq 5\%$ (48). MRI–PDFF puikiai koreliuoja tiek su histopatologine diagnoze, tiek su funkcinių kepenų tyrimų rezultatais (44,48). Naujausiose studijose MRI–PDFF yra naudojamas kaip neinvazinis aukso standartas vertinant kitų tyrimų diagnostinį tikslumą (7,44,49). MRI–PDFF yra objektyvus ir preciziškas diagnostinis metodas, tačiau jo panaudojimą apsunkina įrangos kaina bei ribotas prieinamumas lyginant su ultragarsiniais tyrimo metodais.

Ši sisteminė literatūros apžvalga nagrinėja neinvazinių vaizdinių tyrimų – CAP ir ATI (UGAP) – diagnostinį tikslumą diagnozuojant kepenų steatozę bei diferencijuojant tarp skirtingų skirtingų hepatosteatozės laipsnių, kaip referentinį tyrimą naudojant neinvazinį MRT–PDFF tyrimą, kurio diagnostinis tikslumas artimas histopatologiniam ištyrimui.

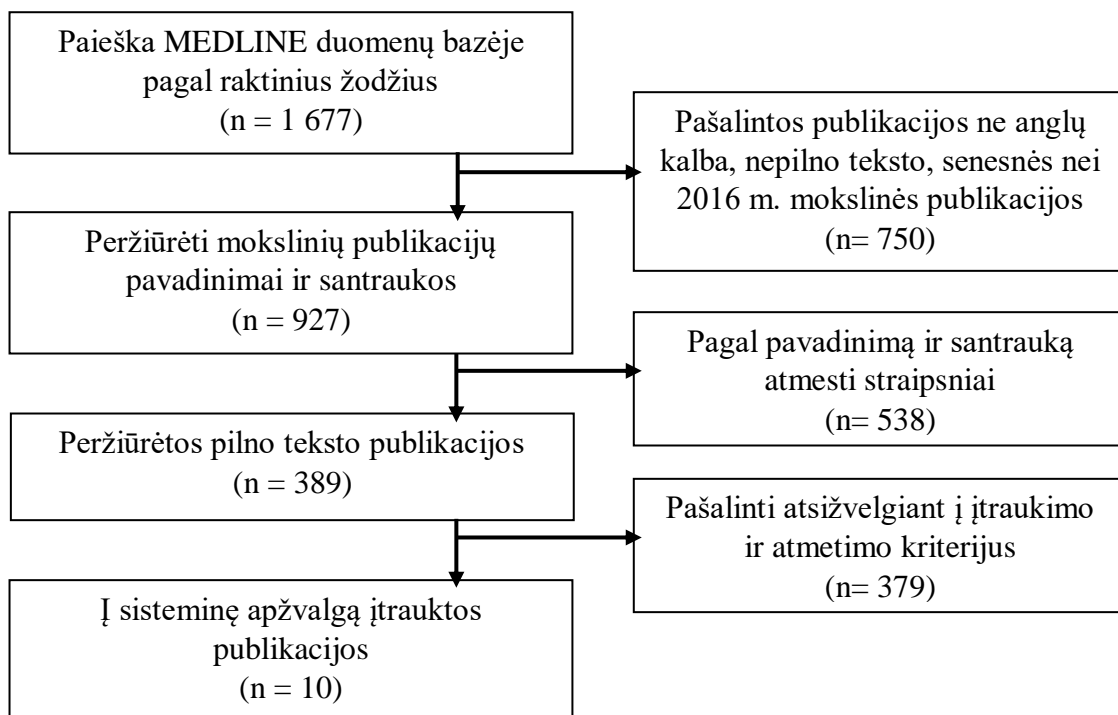
TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Literatūros paieška. Mokslinių straipsnių paieška buvo atlikta 2022 m. vasario 12 dieną duomenų bazėje MEDLINE. Paieškos užklausa suformuluota naudojant raktinius žodžius *fatty liver*,

steatosis, liver steatosis, steatosis of liver, steatohepatitis, ultrasound, ultrasonography, sonography, fibroscan, CAP, ATI, magnetic resonance imaging, MRI, MRI-PDFF, PDFF, proton density fat fraction. Pagal užklausą iš viso rasti 1 677 bibliografiniai įrašai.

Tyrimų atranka. Rastų publikacijų atranka buvo vykdoma trimis etapais. Pirmojo etapo metu pašalintos senesnės nei 2017 m. publikacijos, publikacijos ne anglų kalba ir ne pilno teksto publikacijos. Po pirmo etapo atrinktos 927 publikacijos. Antruoju atrankos etapu vertinti publikacijų pavadinimai bei santraukos, pašalinant temas ir įtraukimo kriterijų neatitinkančias publikacijas – atrinktos 389 publikacijos. Trečio etapo metu analizuoti pilni publikacijų tekstai, vertinta atitiktis nustatytiems įtraukimo ir atmetimo kriterijams. Po šio etapo į galutinę sisteminę apžvalgą iš viso įtraukta 10 mokslinių publikacijų. Atrankos etapai pateikti **2.1 pav.**, įtraukimo ir atmetimo kriterijai pateikti **2.2 paveiksle**.

Duomenų rinkimas ir tyrimų kokybės vertinimas. Pagrindinė informacija apie tyrimą ir tiriamą kohortą buvo renkama į anksto paruoštą formą, nurodant tyrimo autorių, atlikimo metus ir valstybę, tyrimo tipą, tiriamųjų skaičių, lytį bei amžių, tirtą patologiją, praėjusį laiką tarp eksperimentinio ir kontrolinio tyrimų, atliktus diagnostinius tyrimus. Šie duomenys pateikti **2.1 lentelėje**.



2.1 paveikslas. Mokslinių publikacijų paieškos atrankos etapai

Straipsnių įtraukimo kriterijai:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tirti suaugę (18 m. ir vyresni) asmenys. 2. Tiriamiesiems atlikti tyrimai: ultragarsinis tyrimas (registruoti CAP ir/ar ATI ir/ar UGAP parametrai) ir magnetinio rezonanso tyrimas (MRI–PDFF). 3. MRI–PDFF tyrimo rezultatai naudojami kaip kontrolė ultragarsinio tyrimo rezultatų analizei. 4. Rezultatuose pateikiami tiriamo metodo parametrai: AUROC, jautrumas, specifiškumas.
Straipsnių atmetimo kriterijai:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Apžvalgos, vadovėlių ištraukos, gairės, protokolai, komentarai. 2. Nepilno teksto moksliniai straipsniai. 3. Ultragarsinio ir/ar magnetinio rezonanso tyrimo kontrolei naudoti histopatologinio tyrimo rezultatai.

2.2 paveikslas. Mokslinių publikacijų įtraukimo ir atmetimo kriterijai.

Tyrimų kokybės vertinimas buvo atliktas naudojant Oksfordo universiteto Įrodymais pagrįstos medicinos centro paruoštą Kritinio vertinimo klausimyną, pritaikytą diagnostinių tyrimų vertinimui (30). Remiantis šiuo klausimynu patikrintas tyrimų patikimumas vertinant: tiriamųjų atrankos randomizaciją, eksperimentinio ir kontrolinio tyrimo atlikimą visiems tiriamiesiems, nepriklausomą ir aklą tyrimų interpretavimą tarp tyrėjų, tyrimo metu paskaičiuotų diagnostinio testo savybių pateikimą rezultatuose, pakankamą tyrimo metodikos detalizavimą, kuris užtikrintų pakartojamumą. Kiekvienas šių aspektų buvo vertinamas atsakant "taip", "ne" arba "n.i", jei tokia informacija nėra nurodyta. Bendra tyrimo kokybė vertinta kaip aukšta (++), jei tyrimas atitinka visus klausimyno kriterijus, šių tyrimų paklaidos rizika yra minimali. Jei tyrimas atitinka didžiąją dalį kriterijų, jis vertinamas kaip priimtinos kokybės (+). Jei tyrimas neatitinka daugumos kriterijų, jis vertintas kaip žemos kokybės (–). Tyrimų kokybės vertinimo duomenys pateikti **2 priede**.

2.1 lentelė. Pagrindinės mokslinių publikacijų charakteristikos

Tyrimas	Tyrimo tipas	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžiaus mediana	Tirta patologija	Atlikti tyrimai	Maks. laikas tarp tyrimų
Caussy C, et al., 2017, JAV (44)	momentis prospektyvinis, vieno centro	119 ♀ 70 ♂ 49	52 ± 15	NAFLD	CAP, MRI–PDFF	6 mėn.
Ferraioli G, et al., 2019, Italija (50)	momentis prospektyvinis, multicentris	129 ♀ 63 ♂ 66	51 ± 15	NAFLD	ATI, CAP, MRI–PDFF	1 sav.
Ferraioli G, et al., 2021, Italija (7)	momentis prospektyvinis, vieno centro	72 ♀ 41 ♂ 31	53 ± 15	NAFLD	ATI, CAP, MRI–PDFF	1 sav.

Imajo K, et al., 2021, Japonija (51)	momentis prospektyvinis, multicentrinis	1 010 ♀ 468 ♂ 544	62	Įvairi etiologija	ATI, MRI– PDFF	3 mėn.
Kromrey ML, et al., 2019, Vokietija (52)	momentis prospektyvinis, multicentrinis	2 783 ♀ 1 442 ♂ 1 341	52 ± 14	NAFLD	ATI, MRI– PDFF	nenurodyta
Shao CX, et al., 2021, Kinija (53)	kohortinis prospektyvinis, vieno centro	50 ♀ 24 ♂ 26	44 ± 11	NAFLD	CAP, MRI– PDFF	1 diena
Tada T, et al., 2019, Japonija (8)	momentis prospektyvinis, vieno centro	126 ♀ 67 ♂ 59	65	Įvairi etiologija	UGAP, MRI–PDFF	2 sav.
Tada T, et al., 2020, Japonija (54)	momentis prospektyvinis, multicentrinis	119 ♀ 52 ♂ 67	70	Įvairi etiologija	ATI, MRI– PDFF	1 mėn.
Wang JH, et al., 2020, Taivanas (48)	kohortinis prospektyvinis, vieno centro	50 ♀ 23 ♂ 27	53 ± 13	NAFLD	CAP, MRI– PDFF	nenurodyta
		45 ♀ 21 ♂ 24	54 ± 12			
Zeng Q, et al., 2020, Kinija (55)	momentis prospektyvinis, multicentrinis	173 ♀ 40 ♂ 133	45 ± 11	NAFLD	CAP, MRI– PDFF	40 dienų

ATI: silpninimo vaizdinimas; CAP: kontroliuojamas silpninimo parametras; MRI–PDFF: magnetinio rezonanso protonų tankio riebalų frakcijos tyrimas; NAFLD: nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga; UGAP: ultragarsu kontroliuojamas silpninimo parametras.

REZULTATAI

Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos

Sisteminė literatūros apžvalga parašyta išanalizavus iš viso 10 straipsnių. Juos sudarė 8 momentiniai prospektyviniai tyrimai ir 2 kohortiniai tyrimai. 3 tyrimai atlikti Italijoje, 2 – Japonijoje, po vieną tyrimą iš JAV, Kinijos, Taivano ir Vokietijos. 5 tyrimai buvo vieno centro tyrimai, 5 – multicentriniai.

Bendras tiriamųjų skaičius visuose tyrimuose – 4 676. Didžiausios imties (2 783 tiriamieji) tyrimas atliktas Vokietijoje, mažiausios imties tyrimas (45 tiriamieji) atliktas Taivane. 7 straipsniai aprašė NAFLD ligos diagnostiką (3 421 tiriamieji), 3 tyrimai aprašė įvairių etiologijų kepenų steatozės diagnostiką (1 255 tiriamieji).

Visiems tiriamiesiems buvo atliktas MRI–PDFF tyrimas, šio tyrimo rezultatas naudojamas kaip kontrolinis tyrimas ultragarsinio tyrimo rezultatų palyginimui. Visiems tiriamiesiems taip pat atliktas bent vienas ultragarsinis ištyrimas, kurio metu fiksuoti CAP ir/arba ATI ir/arba UGAP parametrai. ATI parametras fiksuotas 5 tyrimuose (viso 4 113 tiriamieji), CAP – 6 (viso 638 tiriamieji), UGAP – 1 tyrime (126 tiriamieji). Trumpiausias laikas tarp atlikto MRI–PDFF ir ultragarsinio tyrimo buvo 1 diena, ilgiausias – 6 mėn. 2 tyrimuose laikotarpis tarp tyrimų nebuvo nurodytas.

Tyrimų kokybė

Visų 10 tyrimų kokybė įvertinta kaip aukšta, t.y. tyrimas atitiko visus vertinimo kriterijus, nustatyti trūkumai neturėjo reikšmingos įtakos tyrimo rezultatams. Vienoje iš publikacijų nebuvo pateikta informacija apie nepriklausomą rezultatų vertinimą tarp tyrėjų, tačiau nesant kitų trūkumų, tai nebuvo vertinama kaip didelę žalą tyrimo kokybei darantis veiksnys.

Diagnostinių metodų palyginimas

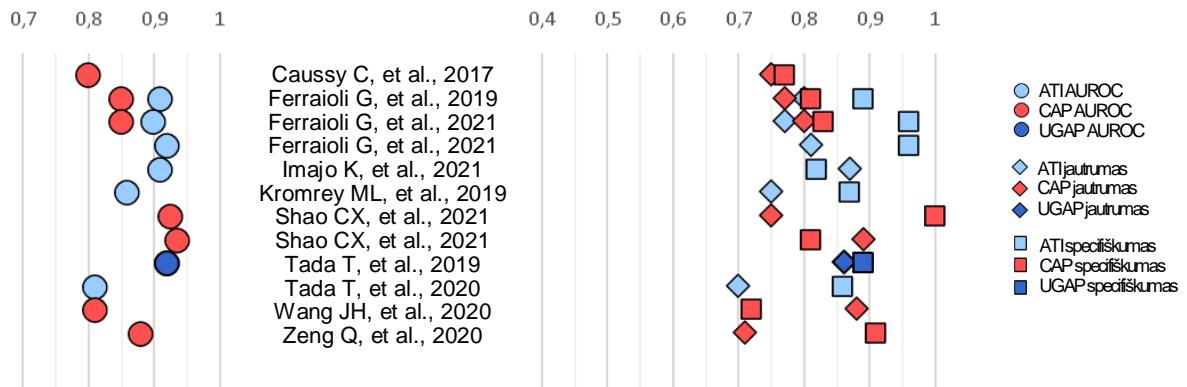
Vertinant bet kokio laipsnio kepenų steatozę, visi ultragarsiniai metodai pasižymi dideliu tikslumu, visuose išanalizuotuose tyrimuose AUROC viršijo 0,8.

Nors visų ultragarsinių tyrimų tikslumas yra panašus diagnozuojant bet kokios stadijos kepenų steatozę, stebimas nežymus ATI ir UGAP metodų pranašumas lyginant su CAP. Absoliučioje daugumoje tyrimų ATI ir UGAP AUROC, jautrumo ir specifiškumo įverčiai viršija atitinkamus CAP metodo įverčius. Geriausiai ATI bei UGAP pranašumą prieš CAP iliustruoja tyrimai, kuriuose tomis pačiomis sąlygomis buvo vertinami abu ultragarsiniai parametrai (ATI ir CAP), šiuose tyrimuose atsispindi nežymus ATI parametro pranašumas, ATI pasižymi didesniais AUROC, didesniu jautrumu ir specifiškumu nei CAP diagnozuojant ankstyvą ir reikšmingą kepenų steatozę.

ATI ir UGAP metodo AUROC, jautrumas ir specifiškumas ženkliai nesiskiria diagnozuojant skirtingo laipsnio kepenų steatozę. AUROC viršija 0,8 diagnozuojant bet kokio sunkumo steatozę, jautrumas svyruoja 0,65–1,0, specifiškumas svyruoja nuo 0,71 iki 0,96. Atkreiptinas dėmesys, jog mažesnis specifiškumas stebimas diagnozuojant pažengusią kepenų steatozę (S3).

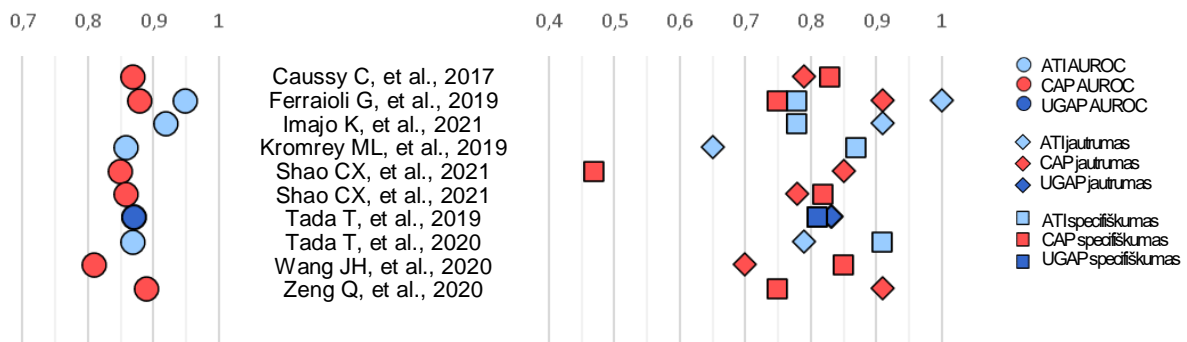
CAP metodo tikslumas taip pat ženkliai nevarijuoja diagnozuojant skirtingo laipsnio steatozę. AUROC visuose tyrimuose viršija 0,8, jautrumas svyruoja nuo 0,71 iki 0,91, specifiškumas svyruoja nuo 0,47 iki 1,0.

Išsami informacija iš visų išanalizuotų publikacijų apie CAP, ATI ir UGAP metodų AUROC, jautrumo ir specifiškumo reikšmes diagnozuojant S1, S2 ir S3 laipsnių hepatosteatozę pateikiama atitinkamai **2.3, 2.4 ir 2.5 paveiksuose**. Visi duomenys taip pat pateikiami **4 priede**.



2.3 paveikslas. AUROC reikšmės (kairėje), jautrumo ir specifiškumo reikšmės (dešinėje) diagnozuojant S1 laipsnio kepenų steatozė.

ATI: silpninimo vaizdinimas; AUROC: plotas po ROC kreive; CAP: kontroliuojamas silpninimo parametras; UGAP: ultragarsu kontroliuojamas silpninimo parametras.



2.4 paveikslas. AUROC reikšmės (kairėje), jautrumo ir specifiškumo reikšmės (dešinėje) diagnozuojant S2 laipsnio kepenų steatozė.

ATI: silpninimo vaizdinimas; AUROC: plotas po ROC kreive; CAP: kontroliuojamas silpninimo parametras; UGAP: ultragarsu kontroliuojamas silpninimo parametras.



2.5 paveikslas. AUROC reikšmės (kairėje), jautrumo ir specifiškumo reikšmės (dešinėje) diagnozuojant S3 laipsnio kepenų steatozė.

ATI: silpninimo vaizdinimas; AUROC: plotas po ROC kreive; CAP: kontroliuojamas silpninimo parametras; UGAP: ultragarsu kontroliuojamas silpninimo parametras.

REZULTATŲ APTARIMAS

Vertinant kepenų steatozė, abu ultragarsiniai tyrimai pasižymi aukštu diagnostiniu tikslumu, ATI ir UGAP parametrai yra kiek tikslesni nei CAP. Panašūs radiniai aptinkami ir meta analizėse,

kur ATI parametras nurodomas kaip šiek tiek pranašesnis ir tikslesnis metodas diagnozuojant bet kokios stadijos kepenų steatozę (56,57).

Nors šios literatūros apžvalgos rezultatai rodo, jog ultragarsinių metodų tikslumas ženkliai nesiskiria diagnozuojant skirtingo laipsnio kepenų steatozę, meta analizių duomenimis, abu ultragarsiniai parametrai yra mažiau tikslūs diagnozuojant ankstyvą kepenų steatozę negu reikšmingą (S2) ar pažengusią (S3) hepatosteatozę (7,56,58).

CAP diagnostinis tikslumas ženkliai nesiskiria diagnozuojant skirtingo laipsnio kepenų steatozę. Analizuojant meta analizes, kuriose kaip referentinis standartas naudojamas histologinis ištyrimas, AUROC diagnozuojant bet kokio sunkumo hepatosteatozę su CAP svyruoja nuo 0,74 iki 0,88, jautrumas svyruoja nuo 0,74 iki 0,85, specifiškumas 0,58–0,82 (48,59–63).

ATI ir UGAP parametrai pasižymi didesniu tikslumu diagnozuojant kepenų steatozę nei CAP. ATI bei UGAP diagnostinio tikslumo parametrai taip pat ženkliai nesiskiria tarp skirtingų steatozės laipsnių. Meta analizių duomenimis, kur kaip referentinis standartas buvo naudojamas histologinis ištyrimas, ATI AUROC svyruoja nuo 0,65 iki 0,93, jautrumas svyruoja 0,75–0,93, specifiškumas – 0,69 (57,64,65). Šis ATI bei UGAP parametro pranašumas galimai yra susijęs su tuo, jog CAP tyrimo metu matavimai atliekami aklai, t.y. standartinėje kepenų zonoje, nevizualizuojant tiriamosios zonos, tuo tarpu ATI bei UGAP tyrimo metu tyrėjas turi galimybę vizualizuoti kepenis bei pasirinkti tiriamąją zoną, todėl išvengiama matavimų zonose su intrahepatinėmis struktūromis, galinčių lemti klaidingus tyrimo rezultatus.

Gautų rezultatų vertinimas kitų panašių publikacijų kontekste yra apsinkintas, kadangi MRI–PDFF tyrimas yra naujas ir kol kas retai naudojamas klinikinėje praktikoje, ši literatūros apžvalga yra viena pirmųjų, kuriose ultragarsinių tyrimų tikslumas buvo vertintas naudojant ne histopatologinį ištyrimą, o MRI–PDFF kaip referentinį tyrimą.

Vertinant gautus rezultatus, atkreiptinas dėmesys, jog šios sisteminės apžvalgos ribotumai susiję su nedideliu analizuotų tyrimų skaičiumi (ypač vertinant S3 laipsnio steatozę) ir ganėtinai mažomis tyrimų imtimis. Absoliuti dauguma analizuotų publikacijų tyrė tik vienos etiologijos hepatosteatozę – NAFLD. Gautų rezultatų vertinimas turėtų būti kritiškas, turint galvoje tai, jog ultragarsinių tyrimų rezultatų interpretaciją apsinkina vieningos vertinimo sistemos nebuvimas. Publikacijose taip pat neretai aptinkamas chaotiškas steatozės stadijavimas su MRI–PDFF, kuomet stadijuojant steatozę ribos (angl. *cut-off*) yra pasirenkamos laisvai, o ne susiejamos su dabartiniu diagnostiniu aukso standartu – histologiniu ištyrimu.

IŠVADOS

Vertinant kepenų fibrozę, MRE yra tiksliausias neinvazinis vaizdinis tyrimas tiek ankstyvai kepenų fibrozės diagnostikai, tiek pažengusiai fibrozei bei cirozei vertinti. Ultragarsiniai elastografijos metodai yra mažiau tikslūs, jų tikslumas varijuoja nuo suboptimalaus iki aukšto, didžiausias tyrimo tikslumas stebimas diagnozuojant pažengusią kepenų fibrozę bei cirozę. TE, 2D-SWE ir pSWE pasižymi panašiu tikslumu, aiškus vieno ar kito parametro pranašumas nestebimas.

Vertinant kepenų steatozę, abu ultragarsiniai metodai pasižymi dideliu tikslumu. ATI ir UGAP parametrai yra nežymiai pranašesni nei CAP.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Higienos institutas. Ataskaita: Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes [interaktyvus]; 2021 [žiūrėta 2022 kovo 18]. Prieiga per internetą: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168
2. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2019. Vilnius; 2020. 191 p.
3. Sharma A, Nagalli S. Chronic Liver Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
4. Park J, Lee JM, Lee G, Jeon SK, Joo I. Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques. Korean J Radiol. 2022;23(1):13-29.
5. Vinay K, Abul A, Jon A. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; Elsevier; 2017. 952 p.
6. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2015;11(3):167-75.
7. Ferraioli G, Maiocchi L, Savietto G, Tinelli C, Nichetti M, Rondanelli M, et al. Performance of the Attenuation Imaging Technology in the Detection of Liver Steatosis. J Ultrasound Med. 2021;40(7):1325-1332.
8. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Sone Y, Oguri T, et al. Utility of Attenuation Coefficient Measurement Using an Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Evaluation of Hepatic Steatosis: Comparison With MRI-Determined Proton Density Fat Fraction. AJR Am J Roentgenol. 2019;212(2):332-341.
9. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11-20.
10. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(4):361-374.
11. Hagan M, Asrani SK, Talwalkar J. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(10):1251-60.
12. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology. 2015;276(3):845-61.
13. Mulazzani L, Cantisani V, Piscaglia F. Different techniques for ultrasound liver elastography. J Hepatol. 2019;70(3):545-547.
14. Chen Y, Wang Y, Chen Y, Yu Z, Chi X, Hu KQ, et al. A Novel Noninvasive Program for Staging Liver Fibrosis in Untreated Patients With Chronic Hepatitis B. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(5):1-12.
15. Chen J, Yin M, Talwalkar JA, Oudry J, Glaser KJ, Smyrk TC, et al. Diagnostic Performance of MR Elastography and Vibration-controlled Transient Elastography in the Detection of Hepatic Fibrosis in Patients with Severe to Morbid Obesity. Radiology. 2017;283(2):418-428.
16. Delahaye J, Bazeries P, Lannes A, Lebigot J, Cartier V, Oberti F, et al. Doppler ultrasonography devices, including elastography, allow for accurate diagnosis of severe liver fibrosis. Eur J Radiol. 2018;108:133-139.

17. Duan WJ, Wang XZ, Ma AL, Shang J, Nan YM, Gao ZL, et al. Multicenter prospective study to validate a new transient elastography device for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Dig Dis*. 2020;21(9):519-525.
18. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-1730.
19. Yan Y, Xing X, Lu Q, Wang X, Luo X, Yang L. Assessment of biopsy proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography in patients with primary biliary cholangitis. *Dig Liver Dis*. 2020;52(5):555-560.
20. Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, Nagai K, Ozaki A, Iwaki M, et al. Direct Comparison of US and MR Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):908-917.e11.
21. Kuroda H, Fujiwara Y, Abe T, Nagasawa T, Oguri T, Noguchi S, et al. Two-dimensional shear wave elastography and ultrasound-guided attenuation parameter for progressive non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249493.
22. Lefebvre T, Wartelle-Bladou C, Wong P, Sebastiani G, Giard JM, Castel H, et al. Prospective comparison of transient, point shear wave, and magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis. *Eur Radiol*. 2019;29(12):6477-6488.
23. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607.e2.
24. Paul SB, Das P, Mahanta M, Sreenivas V, Kedia S, Kalra N, et al. Assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis: comparison of shear wave elastography and transient elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(12):2864-2873.
25. Shima T, Sakai K, Oya H, Katayama T, Mitsumoto Y, Mizuno M, et al. Diagnostic accuracy of combined biomarker measurements and vibration-controlled transient elastography (VCTE) for predicting fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2020;55(1):100-112.
26. Udompap P, Sukonrut K, Suvannarerg V, Pongpaibul A, Charatcharoenwitthaya P. Prospective comparison of transient elastography, point shear wave elastography, APRI and FIB-4 for staging liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2020;27(4):437-448.
27. Voican CS, Louvet A, Trabut JB, Njiké-Nakseu M, Dharancy S, Sanchez A, et al. Transient elastography alone and in combination with FibroTest® for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(11):1697-1705.
28. Zeng J, Zheng J, Huang Z, Chen S, Liu J, Wu T, et al. Comparison of 2-D Shear Wave Elastography and Transient Elastography for Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(8):1563-1570.
29. Zhang YN, Fowler KJ, Boehringer AS, Montes V, Schlein AN, Covarrubias Y, et al. Comparative diagnostic performance of ultrasound shear wave elastography and magnetic resonance elastography for classifying fibrosis stage in adults with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Radiol*. 2022;32(4):2457-2469.

30. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Diagnostics Critical Appraisal Sheet [interaktyvus]. 2005. [žiūrėta 2022 vasario 27 d.] Prieiga per internetą: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm_tools/critical_appraisal_tools.
31. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, et al. Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:3406789.
32. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-1501.
33. Dong BT, Chen YP, Lyu GR, Wang HM, Lin GF, Gu JH. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography and magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021.
34. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):630-637.e8.
35. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):440-451.e6.
36. Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Morisaka H, Enomoto N, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magn Reson Med Sci*. 2012;11(4):291-7.
37. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021;75(4):770-785.
38. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):361-374.
39. Guo L, Zheng L, Hu L, Zhou H, Yu L, Liang W. Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:5106-5112.
40. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, et al. Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:3406789.
41. Zhou X, Rao J, Wu X, Deng R, Ma Y. Comparison of 2-D Shear Wave Elastography and Point Shear Wave Elastography for Assessing Liver Fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2021;47(3):408-427.
42. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):260-272.
43. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Park SJ. Quantitative Ultrasound Radiofrequency Data Analysis for the Assessment of Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard. *Korean J Radiol*. 2021;22(7):1077-1086.

44. Caussy C, Alqiraish MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology*. 2018;67(4):1348-1359.
45. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):1-3.
46. Tapper EB, Lok AS. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2017;377(8):756-768.
47. Thomaides-Brears HB, Alkhouri N, Allende D, Harisinghani M, Nouredin M, Reau NS, et al. Incidence of Complications from Percutaneous Biopsy in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021.
48. Wang JH, Ou HY, Yen YH, Chen CH, Lu SN. Usefulness of Controlled Attenuation Parameter in Detecting and Monitoring Hepatic Steatosis with MRI-PDFF as Reference. *Dig Dis Sci*. 2020;65(5):1512-1519.
49. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology*. 2018;68(2):763-772.
50. Ferraioli G, Maiocchi L, Raciti MV, Tinelli C, De Silvestri A, Nichetti M, et al. Detection of Liver Steatosis With a Novel Ultrasound-Based Technique: A Pilot Study Using MRI-Derived Proton Density Fat Fraction as the Gold Standard. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(10):e00081.
51. Imajo K, Toyoda H, Yasuda S, Suzuki Y, Sugimoto K, Kuroda H, et al. Utility of Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Grading Steatosis With Reference to MRI-PDFF in a Large Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;S1542-3565(21)01182-4.
52. Kromrey ML, Ittermann T, Berning M, Kolb C, Hoffmann RT, Lerch MM, et al. Accuracy of ultrasonography in the assessment of liver fat compared with MRI. *Clin Radiol*. 2019;74(7):539-546.
53. Shao CX, Ye J, Dong Z, Li F, Lin Y, Liao B, et al. Steatosis grading consistency between controlled attenuation parameter and MRI-PDFF in monitoring metabolic associated fatty liver disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211033119.
54. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Nakamura S, Shibata Y, Yasuda S, et al. Attenuation imaging based on ultrasound technology for assessment of hepatic steatosis: A comparison with magnetic resonance imaging-determined proton density fat fraction. *Hepatol Res*. 2020;50(12):1319-1327.
55. Zeng Q, Song Z, Zhao Y, Wu J, Wang L, Ye H, et al. Controlled attenuation parameter by vibration-controlled transient elastography for steatosis assessment in members of the public undergoing regular health checkups with reference to magnetic resonance imaging-based proton density fat fraction. *Hepatol Res*. 2020;50(5):578-587.
56. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Yoon JH, Lee DH, Lee JY, et al. Prospective Evaluation of Hepatic Steatosis Using Ultrasound Attenuation Imaging in Patients with Chronic Liver Disease with Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(6):1407-1416.
57. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053-6062.
58. Zhang YN, Fowler KJ, Hamilton G, Cui JY, Sy EZ, Balanay M, et al. Liver fat imaging-a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging. *Br J Radiol*. 2018;91(1089):20170959.

59. Petroff D, Blank V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(3):185-198.
60. Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):51.
61. Ballestri S, Mantovani A, Byrne CD, Lonardo A, Targher G. Diagnostic accuracy of ultrasonography for the detection of hepatic steatosis: an updated meta-analysis of observational studies. *Metab Target Organ Damage*. 2021;1(7).
62. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-1030.
63. Li G, Zhang X, Lin H, Liang LY, Wong GL, Wong VW. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(5):532-546.
64. Park J, Lee JM, Lee G, Jeon SK, Joo I. Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques. *Korean J Radiol*. 2022;23(1):13-29.
65. Hsu PK, Wu LS, Su WW, Su PY, Chen YY, Hsu YC, et al. Comparing the controlled attenuation parameter using FibroScan and attenuation imaging with ultrasound as a novel measurement for liver steatosis. *PLoS One*. 2021;16(10):e0254892.

PRIEDAI

1 priedas. Mokslinių publikacijų kokybės įvertinimas

Tyrimas	Randomizuota tiriamųjų atranka	Atikti abu: eksperimentinis ir kontrolinis tyrimas	Aklas ir nepriklausomas tyrimų vertinimas	Ar pateikiamos diagnostinio testo ypatybės?	Tyrimo pakartojamumas	Galutinis tyrimo kokybės įvertinimas
Chen Y, et al., 2019, Kinija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Chen J, et al., 2017, JAV	taip	taip	taip	taip	taip	++
Delahaye J, et al., 2018, Prancūzija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Duan WJ, et al., 2020, Kinija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Eddowes PJ, et al., 2019, UK	taip	taip	taip	taip	taip	++
Yan Y, et al., 2020, Kinija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Imajo K, et al., 2022, Japonija	taip	taip	n.i.	taip	taip	++
Kuroda H, et al., 2021, Japonija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Lefebvre T, et al., 2019, Prancūzija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Park CC, et al., 2017, JAV	taip	taip	taip	taip	taip	++
Paul SB, et al., 2017, Indija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Shima T, et al., 2020, Japonija	taip	taip	n.i.	taip	taip	++
Udompap P, et al., 2020, Tailandas	taip	taip	taip	taip	taip	++
Voican CS, et al., 2017, Prancūzija	taip	taip	taip	taip	taip	++

2 priedas. Mokslinių publikacijų kokybės įvertinimas

Tyrimas	Randomizuota tiriamųjų atranka	Atlikti abu: eksperimentinis ir kontrolinis tyrimas	Aklas ir nepriklausomas tyrimų vertinimas	Ar pateikiamos diagnostinio testo ypatybės?	Tyrimo pakartojamumas	Galutinis tyrimo kokybės įvertinimas
Caussy C, et al., 2017, JAV	taip	taip	taip	taip	taip	++
Ferraioli G, et al., 2019, Italija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Ferraioli G, et al., 2021, Italija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Imajo K, et al., 2021, Japonija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Kromrey ML, et al., 2019, Vokietija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Shao CX, et al., 2021, Kinija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Tada T, et al., 2019, Japonija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Tada T, et al., 2020, Japonija	taip	taip	taip	taip	taip	++
Wang JH, et al., 2020, Taivanas	taip	taip	taip	taip	taip	++
Zeng Q, et al., 2020, Kinija	taip	taip	n.i.	taip	taip	++

3 priedas. Išanalizuotose publikacijose pateiktos skirtingų neinvazinių fibrozės diagnostikos metodų AUROC, jautrumo ir specifiškumo reikšmės.

Tyrimas	TE			2D-SWE / pSWE			MRE		
	AUROC	Jautrumas	Specifiškumas	AUROC	Jautrumas	Specifiškumas	AUROC	Jautrumas	Specifiškumas
F0 vs F1–F4									
Chen J, et al., 2017, JAV	0.77	0.81	0.63				0.83	0.81	0.63
Duan WJ, et al., 2020, Kinija	0.85	0.82	0.82						
Imajo K, et al., 2022, Japonija	0.95	0.91	1.00	0.92	0.83	1.00	0.95	0.78	1.00
Kuroda H, et al., 2021, Japonija	0.78	0.60	0.79	0.82	0.83	0.66			
Lefebvre T, et al., 2019, Prancūzija	0.71	0.89	0.25	0.73	0.88	0.25	0.88	0.89	0.43
Park CC, et al., 2017, JAV	0.67	0.67	0.65				0.82	0.77	0.79
Paul SB, et al., 2017, Indija	0.72	0.65	0.68	0.81	0.71	0.74			
Zhang YN, et al., 2022, JAV				0.65	0.91	0.12	0.81	0.91	0.49
F0–F1 vs F2–F4									
Chen Y, et al., 2019, Kinija	0.79	0.69	0.66						
Chen J, et al., 2017, JAV	0.83	0.82	0.78				0.93	0.82	0.90
Delahaye J, et al., 2018, Prancūzija	0.83	0.73	0.78	0.75	0.84	0.65			
Duan WJ, et al., 2020, Kinija	0.85	0.76	0.78						
Eddowes PJ, et al., 2019, UK	0.77	0.71	0.70						
Yan Y, et al., 2020, Kinija				0.88	0.75	0.89			
Imajo K, et al., 2022, Japonija	0.88	0.86	0.74	0.91	0.87	0.86	0.93	0.90	0.81
Kuroda H, et al., 2021, Japonija	0.84	0.65	0.75	0.87	0.87	0.69			
Lefebvre T, et al., 2019, Prancūzija	0.75	0.87	0.39	0.80	0.90	0.44	0.85	0.90	0.48
Park CC, et al., 2017, JAV	0.86	0.79	0.85				0.89	0.79	0.82

3 priedas (tęsinys). Išanalizuotose publikacijose pateiktos skirtingų neinvazinių fibrozės diagnostikos metodų AUROC, jautrumo ir specifiškumo reikšmės.

Paul SB, et al., 2017, Indija	0.84	0.75	0.78	0.76	0.67	0.70			
Shima T, et al., 2019, Japonija	0.86	0.81	0.79						
Udompap P, et al., 2020, Tailandas	0.77	0.54	0.95	0.70	0.58	0.77			
Zeng J, et al., 2017, Kinija	0.85	0.79	0.81	0.88	0.89	0.76			
Zhang YN, et al., 2022, JAV				0.81	0.91	0.43	0.94	0.91	0.85
F0–F2 vs F3–F4									
Chen Y, et al., 2019, Kinija	0.82	0.73	0.74						
Chen J, et al., 2017, JAV	0.84	0.84	0.64				0.92	0.84	0.83
Delahaye J, et al., 2018, Prancūzija	0.89	0.93	0.77	0.80	0.91	0.68			
Duan WJ, et al., 2020, Kinija	0.91	0.84	0.83						
Eddowes PJ, et al., 2019, UK	0.80	0.71	0.75						
Yan Y, et al., 2020, Kinija				0.97	0.90	0.94			
Imajo K, et al., 2022, Japonija	0.92	0.84	0.83	0.92	0.87	0.88	0.94	0.83	0.92
Kuroda H, et al., 2021, Japonija	0.90	0.89	0.75	0.91	0.88	0.76			
Lefebvre T, et al., 2019, Prancūzija	0.81	0.89	0.45	0.82	0.88	0.50	0.88	0.88	0.70
Park CC, et al., 2017, JAV	0.80	0.78	0.78				0.87	0.78	0.80
Paul SB, et al., 2017, Indija	0.90	0.82	0.83	0.90	0.81	0.78			
Shima T, et al., 2019, Japonija	0.89	0.83	0.86						
Udompap P, et al., 2020, Tailandas	0.97	0.96	0.89	0.93	0.92	0.81			
Voican CS, et al., 2017, Prancūzija	0.90	0.92	0.76						
Zeng J, et al., 2017, Kinija	0.88	0.86	0.78	0.92	0.90	0.77			
Zhang YN, et al., 2022, JAV				0.85	0.94	0.39	0.95	0.94	0.81
F0–F3 vs F4									
Chen Y, et al., 2019, Kinija	0.82	0.82	0.86						

3 priedas (tęsinys). Išanalizuotose publikacijose pateiktos skirtingų neinvazinių fibrozės diagnostikos metodų AUROC, jautrumo ir specifiškumo reikšmės.

Chen J, et al., 2017, JAV	0.90	0.82	0.92				0.95	0.82	0.91
Delahaye J, et al., 2018, Prancūzija	0.95	0.90	0.89	0.83	1.00	0.66			
Duan WJ, et al., 2020, Kinija	0.87	0.92	0.76						
Eddowes PJ, et al., 2019, UK	0.89	0.85	0.79						
Yan Y, et al., 2020, Kinija				0.99	0.96	0.95			
Imajo K, et al., 2022, Japonija	0.87	0.90	0.75	0.89	0.92	0.76	0.92	0.95	0.75
Kuroda H, et al., 2021, Japonija	0.92	0.93	0.73	0.93	0.89	0.83			
Lefebvre T, et al., 2019, Prancūzija	0.85	0.89	0.51	0.82	0.88	0.48	0.88	0.89	0.63
Park CC, et al., 2017, JAV	0.69	0.63	0.66				0.87	0.75	0.81
Paul SB, et al., 2017, Indija	0.97	0.83	0.97	0.93	0.83	0.91			
Udompap P, et al., 2020, Tailandas	0.95	0.88	0.87	0.96	0.88	0.93			
Voican CS, et al., 2017, Prancūzija	0.93	0.85	0.93						
Zeng J, et al., 2017, Kinija	0.91	0.94	0.83	0.93	0.94	0.87			
Zhang YN, et al., 2022, JAV				0.91	1.00	0.62	0.92	1.00	0.73

2D-SWE: 2D šlyties bangos elastografija; AUROC: plotas po ROC kreive; MRE: magnetinio rezonanso elastografija; pSWE: taškinė šlyties bangos elastografija; TE: tranzitinė elastografija.

4 priedas. Išanalizuotose publikacijose pateiktos skirtingų neinvazinių kepenų steatozės diagnostikos metodų AUROC, jautrumo ir specifiškumo reikšmės.

Tyrimas	ATI (UGAP)			CAP		
	AUROC	Jautrumas	Specifiškumas	AUROC	Jautrumas	Specifiškumas
S0 vs S1–S3						
Caussy C, et al., 2017, JAV				0.80	0.75	0.77
Ferraioli G, et al., 2019, Italija	0.91	0.80	0.89	0.85	0.77	0.81
Ferraioli G, et al., 2021, Italija	0.90	0.77	0.96	0.85	0.80	0.83
	0.92	0.81	0.96			
Imajo K, et al., 2021, Japonija	0.91	0.87	0.82			
Kromrey ML, et al., 2019, Vokietija	0.86	0.75	0.87			
Shao CX, et al., 2021, Kinija				0.93	0.75	1.00
				0.93	0.89	0.81
Tada T, et al., 2019, Japonija	0.92	0.86	0.89			
Tada T, et al., 2020, Japonija	0.81	0.70	0.86			
Wang JH, et al., 2020, Taivanas				0.81	0.88	0.72
Zeng Q, et al., 2020, Kinija				0.88	0.71	0.91
S0–S1 vs S2–S3						
Caussy C, et al., 2017, JAV				0.87	0.79	0.83
Ferraioli G, et al., 2019, Italija	0.95	1.00	0.78	0.88	0.91	0.75
Imajo K, et al., 2021, Japonija	0.92	0.91	0.78			
Kromrey ML, et al., 2019, Vokietija	0.86	0.65	0.87			
Shao CX, et al., 2021, Kinija				0.85	0.85	0.47
				0.86	0.78	0.82
Tada T, et al., 2019, Japonija	0.87	0.83	0.81			
Tada T, et al., 2020, Japonija	0.87	0.79	0.91			
Wang JH, et al., 2020, Taivanas				0.81	0.70	0.85
Zeng Q, et al., 2020, Kinija				0.89	0.91	0.75
S0–S2 vs S3						
Imajo K, et al., 2021, Japonija	0.89	0.81	0.83			
Shao CX, et al., 2021, Kinija				0.84	0.72	0.95
				0.84	0.75	0.92
Tada T, et al., 2019, Japonija	0.89	0.97	0.71			
Tada T, et al., 2020, Japonija	0.94	0.93	0.89			

ATI: silpninimo vaizdinimas; CAP: kontroliuojamas silpninimo parametras; UGAP: ultragarsu kontroliuojamas silpninimo parametras.