



Метаанализ индивидуальных данных пациентов по применению метода определения контролируемого параметра затухания для оценки степени жирового гепатоза

Thomas Karlas^{1,#}, David Petroff^{2,3,#}, Magali Sasso⁴, Jian-Gao Fan⁵, Yu-Qiang Mi⁶, Victor de Ledinghen⁷, Manoj Kumar⁸, Monica Lupsor-Platon⁹, Kwang-Hyub Han¹⁰, Ana C. Cardoso¹¹, Giovanna Ferraioli¹², Wah-Kheong Chan¹³, Vincent Wai-Sun Wong¹⁴, Robert P. Myers¹⁵, Kazuaki Chayama¹⁶, Mireen Friedrich-Rust¹⁷, Michel Beaugrand¹⁸, Feng Shen⁵, Jean-Baptiste Hiriart⁷, Shiv K. Sarin⁸, Radu Badea⁹, Kyu Sik Jung¹⁰, Patrick Marcellin¹¹, Carlo Filice¹², Sanjiv Mahadeva¹³, Grace Lai-Hung Wong¹⁴, Pam Crotty¹⁵, Keiichi Masaki¹⁶, Joerg Bojunga¹⁷, Pierre Bedossa¹⁹, Volker Keim¹, Johannes Wiegand^{1,*}

¹ Division of Gastroenterology and Rheumatology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany; ² Clinical Trial Centre, University of Leipzig, Leipzig, Germany; ³ IFB AdiposityDiseases, University of Leipzig, Leipzig, Germany; ⁴ R & D Department, Echosens, Paris, France; ⁵ Center for Fatty Liver, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China; ⁶ Research Institute of Liver Diseases, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin, China; ⁷ Centre d'Investigation de la Fibrose hepatique, Hopital Haut-Leveque, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux, Pessac, France; ⁸ Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India; ⁹ Department of Medical Imaging, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Prof. Dr. Octavian Fodor", Cluj-Napoca, Romania; ¹⁰ Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ¹¹ Department of Hepatology and INSERM U773-CRB3, Hopital Beaujon, APHP, University of Paris 7, Clichy, France; ¹² Department of Infectious Diseases, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Medical School University of Pavia, Pavia, Italy; ¹³ Gastroenterology and Hepatology Unit, Gastrointestinal Endoscopy Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia; ¹⁴ Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong; ¹⁵ Liver Unit, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ¹⁶ Departments of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; ¹⁷ Department of Internal Medicine, J.W. Goethe-University Hospital, Frankfurt, Germany; ¹⁸ Department of Hepatology, Hopital Jean Verdier, Bondy, France; ¹⁹ Department of Pathology, Physiology and Imaging, University Paris Diderot, Paris, France

См. редакционную статью М. Romero-Gomez и Н. Cortez-Pinto. (№ 1)

Ключевые слова: контролируемый параметр затухания, ультразвуковая эластография, жировой гепатоз, пожилые пациенты, хронический гепатит С, противовирусные препараты прямого действия, устойчивый вирусологический ответ, переносимость. Получено 31 августа 2016 г.; получено с поправками 13 декабря 2016 г.; принято в печать 21 декабря 2016 г.; доступно онлайн с 28 декабря 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Division of Gastroenterology and Rheumatology, University Hospital Leipzig, Liebigstrasse 20, 04103 Leipzig, Germany. Tel.: +49 (341) 971 2200; fax: +49 (341) 971 2209.

E-mail: johannes.wiegand@medizin.uni-leipzig.de (J. Wiegand).

Эти авторы внесли равный вклад в работу.

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; HCV — вирус гепатита С; HBV — вирус гепатита В; ROC — рабочая характеристическая кривая; ИМТ — индекс массы тела; КПЗ — контролируемый параметр затухания; МКИ — межквартильный интервал; МР — магнитно-резонансный; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ООМСЭ — обобщенная оценочная модель со смешанными эффектами; ОПЗ — отрицательное прогностическое значение; ППЗ — положительное прогностическое значение.

Актуальность и цели. Распространенность жирового гепатоза подчеркивает необходимость его неинвазивной оценки, такой как ультразвуковое определение контролируемого параметра затухания (КПЗ). Несмотря на высокую диагностическую точность, клиническое применение КПЗ ограничено из-за отсутствия установленных пороговых значений и неопределенного влияния ковариат. В связи с этим мы выполнили метаанализ индивидуальных данных пациентов.

Методы. В ходе обзора литературы были выделены исследования, в которых содержались подтвержденные гистологически результаты определения КПЗ (датчик M, ультразвуковая эластография с контролем вибрации с помощью аппарата FibroScan®) для оценки степени жирового гепатоза (S0–S3). Оценка влияния ковариат на КПЗ выполнялась с помощью анализа рабочих характеристик, а также модели со смешанными эффектами. Основной целью было установить пороговые значения КПЗ для разделения степеней жирового гепатоза.

Результаты. В анализ было включено 19 из 21 статьи, в которых были предоставлены данные 3830 (97 %) из 3968 пациентов. В связи с наличием перекрывающихся данных и критериев исключения в окончательный анализ было включено 2735 пациентов (37 % больных гепатитом B, 36 % — гепатитом C, 20 % — с неалкогольной жировой болезнью печени/неалкогольным стеатогепатитом [НАЖБП/НАСГ], 7 % — с другими заболеваниями). Распределение жирового гепатоза по степеням составляло 51/27/16/6 % для S0/S1/S2/S3. На значение КПЗ в дБ/м (95%-й доверительный интервал) оказывало влияние несколько ковариат с расчетным сдвигом 10 (4,5–17) для пациентов с НАЖБП/НАСГ, 10 (3,5–16) для пациентов с сахарным диабетом и 4,4 (3,8–5,0) на единицу индекса массы тела (ИМТ). Значения площади под кривой составляли 0,823 (0,809–0,837) и 0,865 (0,85–0,88) соответственно.

Выводы. КПЗ представляет собой стандартизованный неинвазивный показатель степени жирового гепатоза. При интерпретации значений КПЗ следует учитывать распространенность жирового гепатоза, его этиологию, наличие сахарного диабета и ИМТ. Необходимы результаты длительного наблюдения, чтобы определить, каким образом КПЗ связан с клиническими исходами.

Резюме. У больных с хроническим поражением печени наблюдается повышение частоты развития жирового гепатоза, что связано с распространением общей эпидемии ожирения. Лучшим способом диагностики жирового гепатоза считается инвазивный метод биопсии печени. Вместо него можно использовать КПЗ, определяемый с помощью УЗИ, однако при этом следует учитывать такие факторы, как основное заболевание печени, ИМТ и наличие сахарного диабета.

Регистрация: Prospero CRD42015027238.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Жировой гепатоз часто обнаруживается у пациентов с хроническими болезнями печени различной этиологии, такими как вирусный гепатит и алкогольная жировая болезнь печени, и частота его выявления увеличивается по

мере распространения эпидемии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1–4].

В проведенных недавно исследованиях было подчеркнута отрицательное влияние жирового гепатоза в отношении ускорения прогрессирования фиброза с развитием в итоге цирроза печени [5–7], а также было продемонстрировано, что жировой гепатоз снижает эффективность медикаментозной терапии [8, 9], особенно при наличии метаболического синдрома [10]. В связи с этим выявление и количественная оценка жирового гепатоза приобретают все большее значение как для клинических исследований, так и для практической медицины [11].

Традиционно «золотым стандартом» для оценки степени жирового гепатоза считается гистологическое исследование печени [12, 13], хотя оно сопровождается риском осложнений, а также снижением точности оценки из-за вариабельности участков биопсии [14]. Более того, степень выраженности жирового гепатоза может измениться в течение нескольких недель лечения, поэтому ее невозможно достаточно эффективно контролировать с помощью инвазивных методов [15]. Методы визуализации представляют потенциальную альтернативу неинвазивной оценке жирового гепатоза, поскольку отложения жира вызывают изменение физических характеристик ткани печени [11]. Магнитно-резонансные (МР) методы позволяют оценить специфический для триглицеридов сигнал интенсивности и обладают высокой чувствительностью для выявления жирового гепатоза [17, 18]. При УЗИ в В-режиме у пациентов с жировым гепатозом обнаруживается яркий эхосигнал. Этот метод широко используется в качестве диагностического теста первой линии для скрининга на наличие жирового гепатоза, однако обладает недостаточной точностью для оценки его степени [11, 19]. Эти недостатки можно преодолеть путем определения контролируемого параметра затухания (КПЗ), который недавно был разработан для количественной оценки затухания ультразвукового сигнала во время определения жесткости печени с помощью эластографии и с контролем вибрации (ультразвуковая эластография, аппарат FibroScan®) [20]. Измерение КПЗ представляет собой легкий в исполнении и быстрый метод обследования, в результате которого получают численное значение, коррелирующее с гистологической степенью жирового гепатоза [21]. Во время измерения жесткости печени с помощью ультразвуковой эластографии алгоритм оценки КПЗ позволяет рассчитать затухание ультразвукового сигнала, которое выражается в дБ/м [22]. Алгоритм оценки КПЗ изучался более чем в 20 исследованиях с биопсийным контролем, в которых устанавливалась корреляция этого параметра с гистологической оценкой выраженности жирового гепатоза. Тем не менее применение КПЗ в повседневной практике ограничено из-за отсутствия четко установленных пороговых значений для разных степеней жирового гепатоза, а также из-за влияния на оценку различных ковариат [11, 23]. Эти вопросы рассматривались в 2 проведенных недавно метаанализах, в которых выполнялась количественная оценка возможных значений КПЗ для неинвазивного разделения степеней жирового гепатоза [24, 25], но не удалось установить оптимальных пороговых значений с высокой диагностической ценностью из-за неоднородности анализируемых исследований и

недостатков, присущих традиционным метаанализам [26, 27]. В связи с этим мы выполнили метаанализ индивидуальных данных пациентов по оценке точности КПЗ для неинвазивной диагностики степени жирового гепатоза.

Пациенты и методы

Отбор статей и пациентов

С помощью термина «контролируемый параметр затухания» в базе данных PubMed был выполнен поиск оригинальных рецензируемых статей, которые могли быть включены в анализ, если в них приводились результаты изменения КПЗ с помощью аппарата FibroScan® в M-режиме (3,5 МГц) и эти результаты сравнивались с результатами биопсии печени. В качестве меры контроля качества рефераты статей не учитывались, поскольку тщательность экспертного рецензирования в них ниже, если вообще существует. В поиск были включены все статьи на английском языке, опубликованные или принятые в печать до мая 2015 г. Повторный поиск был выполнен с применением опции «все базы данных» («All Databases») в поисковой платформе Web of Science™ для подтверждения результатов. В апреле 2015 г. в Вене было проведено согласительное совещание, целью которого было обсудить и окончательно утвердить протокол исследования, который был зарегистрирован перед началом сбора данных (Prospero CRD42015027238). Координационным центром метаанализа был избран Лейпциг (№ 218-15-01062015), после чего были получены копии результатов голосования отдельных медицинских центров.

Ведущие специалисты каждого исследования предоставили данные в стандартизованном формате, который был согласован на общем собрании и в котором были исключены перекрывающиеся в многочисленных публикациях данные. Основные результаты каждой статьи были воспроизведены ведущим специалистом по статистике, чтобы убедиться в правильном понимании наборов данных и предоставить необходимые пояснения.

Согласно протоколу, для метаанализа использовались все данные пациентов, кроме случаев, когда они соответствовали следующим критериям исключения: а) пациенту было менее 18 лет; б) имелось менее 10 действительных результатов измерения КПЗ [28]; в) индекс массы тела (ИМТ) составлял более 35 кг/м², кроме случаев с зарегистрированным расстоянием от поверхности кожи до капсулы печени не более 25 мм [29]; г) интервал времени между биопсией и измерением КПЗ составлял более 30 дней [30]; д) гистологический образец был классифицирован местным патоморфологом как недостоверный.

Степень жирового гепатоза и стадия фиброза печени

Среди данных, полученных в каждом исследовании, выделяли результаты гистопатологического обследования. Степень жирового гепатоза определялась в соответствии с числом пораженных гепатоцитов: S0 (< 5 или 10 % в зависимости от исследования), S1 (5 или 10–33 %), S2 (34–66 %), S3 (> 66 %). Стадия фиброза печени от F0 до F4 устанавливалась по шкале Metavir или Kleiner в зависимости от ситуации [31, 32]. Если в оригинальной публикации стадия фиброза оценивалась по шкале Ishak et al. [33], то данные переводились следующим образом: Ishak F0 = Metavir F0; Ishak F1 = Metavir F1; Ishak F2/3 = Metavir F2; Ishak F4 = Metavir F3; Ishak F5/6 = Metavir F4.

Цели исследования

Основной целью анализа было установить пороговые значения КПЗ для различения: а) здоровых лиц (без жирового гепатоза) (S0) и пациентов с жировым гепатозом (S1–S3); б) легкой (≤ S1)

и тяжелой (S2–S3) степени жирового гепатоза. Определение порогового значения для различения степеней S0–S2 и S3 было выбрано в качестве дополнительной цели, поскольку ожидалось, что доля пациентов с жировым гепатозом S3 будет небольшой.

Кроме того, дополнительными целями были: а) установление двух пороговых значений для выявления лиц без жирового гепатоза/пациентов с жировым гепатозом легкой степени (S0–S1), пациентов неизвестной категории и пациентов с тяжелым жировым гепатозом (S2–S3) с высокой чувствительностью и специфичностью и низкой долей неясных диагнозов; б) расчет вероятности наличия каждой из категорий жирового гепатоза при заданном значении КПЗ; в) оценка влияния таких ковариат, как этиология поражения печени, ИМТ, пол, возраст, фиброз и воспаление, на значение КПЗ; г) изучение возможных последствий разного определения лиц со степенью S0 (5 vs 10 % vs объединенные данные).

В качестве разведочного анализа изучались возможные различия в процентах пораженных гепатоцитов между пациентами с НАЖБП/НАСГ и больными с поражением печени другой этиологии, а также влияние различных ковариат на согласованность между оценками КПЗ и результатами гистологического исследования.

Статистические методы

Все анализы были выполнены с помощью программы R версии 3.1.2 [34]. Важным методологическим моментом был выбор между одноэтапным подходом к метаанализу индивидуальных данных пациентов, что означает анализ объединенных данных с учетом различных источников их поступления, и двухэтапным подходом, когда каждый набор данных анализируется отдельно, а затем выполняется традиционный метаанализ [27]. Однако в данном случае выбор был сделан в пользу первого подхода, поскольку двухэтапный подход неприемлем для наших целей. При анализе основной цели использовался бутстрэп-метод, при котором в случайном порядке отбиралась половина популяции и в анализе рабочих характеристических кривых (ROC) определялось оптимальное пороговое значение путем повышения до максимума индекса Юдена [35] после поправки значений КПЗ на медицинский центр в линейной модели (с фиксированными эффектами), скорректированной на степень жирового гепатоза, этиологию поражения печени, ИМТ, возраст и пол. Затем для оставшихся пациентов диагностические характеристики определялись при этом оптимальном значении без коррекции значений КПЗ, и этот процесс повторялся 10 000 раз. Этот бутстрэп-метод был выбран с двумя целями. С одной стороны, он позволяет учесть потенциальные систематические эффекты и колебания, возникающие в результате использования в метаанализе данных из разных источников. С другой стороны, это дает возможность получить доверительный интервал для оптимального порогового значения, что невозможно при стандартных ROC-методах. В качестве анализа чувствительности объединенные данные были проанализированы с помощью этих же ROC-методов без учета влияния медицинских центров.

Получение двух пороговых значений позволяет определить три исхода диагностики: «здоровый (без жирового гепатоза)», «неопределенный результат» и «больной (с жировым гепатозом)». Способы определения этих пороговых значений и описание методов представлены в опубликованной ранее статье [36]. Пороговое значение, предложенное для установления жирового гепатоза S2 и выше, сочетает истинные и ложные отрицательные и положительные значения с системой взвешивания с высоким отрицательным прогностическим значением. Это пороговое значение было несколько изменено путем сдвига порога для «неустановленных случаев» с 0,25 до 1 с целью уменьшить долю неклассифицированных пациентов. Этот показатель был в даль-

нейшем оптимизирован для определения верхнего порогового значения.

Оценки вероятности для каждой категории жирового гепатоза определялись с помощью порядковой регрессии, которая реализуется с помощью функции «*polg*» [37], после создания повторной выборки для получения желаемой распространенности степени жирового гепатоза с сохранением числа пациентов в каждом медицинском центре. Линейные модели со смешанными эффектами, реализуемые с помощью функции «*lmer*» [38], использовались для изучения эффектов перечисленных выше ковариат в качестве фиксированных эффектов, с исследованием в качестве случайного эффекта. Различия в доле пораженных гепатоцитов в зависимости от тяжести НАЖБП/НАСГ анализировались с помощью линейной модели, включавшей степень жирового гепатоза и взаимодействие с этиологией НАЖБП/НАСГ, где в апостериорном анализе использовался критерий статистически значимой разницы Тьюки. Обобщенная оценочная модель со смешанными эффектами (ОМСЭ) была выбрана, чтобы установить, с какими из ковариат связаны расхождения между значениями КПЗ и результатами гистологической оценки степени жирового гепатоза на основании оптимальных пороговых значений, определенных в основном анализе. При этом рассматривались такие ковариаты, как ИМТ, пол, возраст, этиология, наличие сахарного диабета, межквартильный интервал (МКИ) для значений КПЗ и фиброз печени, с исследованием в качестве случайного эффекта.

Результаты

Отбор статей и пациентов

Из 155 исходных совпадений в базах данных при поиске была отобрана 21 статья, опубликованная на английском языке, в которой приводились результаты измерения КПЗ с помощью М-датчика, подтвержденные гистологически. Мы связались с авторами всех статей, авторы двух из них не приняли участия в настоящем анализе. Авторы остальных 19 статей предоставили данные и копии решений этических комитетов [22, 23, 29, 36, 39, 40–53], в результате чего в анализ было включено 3830 (97 %) из 3968 изначально выявленных пациентов. Основные результаты каждого исследования, в т. ч. распределение степеней жирового гепатоза, оптимальные пороговые значения и площади под кривой (AUC) в ROC-анализах, были пересчитаны и подтверждены. После учета перекрывающихся данных и критериев исключения в окончательный анализ было включено 2735 пациентов (рис. 1). В 4 центрах проходило лечение более 300 пациентов, в 5 — 100–300 пациентов, а в остальных 6 — менее 100 пациентов. Характеристики пациентов в зависимости от степени жирового гепатоза представлены в табл. 1. Период между проведением биопсии и измерением КПЗ составлял 1 день у 1634 (59,7 %) больных и 1 неделю — у 2658 (97,2 %).

Диагностические характеристики при оценке жирового гепатоза

Диагностические характеристики при оценке степени жирового гепатоза на основании результатов ROC-анализов представлены в табл. 2, где оптимальное значение определялось путем доведения до максимума суммы чувствительности и специфичности (индекс Юдена). Оптимальные пороговые значения и 95%-е доверительные интервалы



Рис. 1. Схема отбора пациентов, включенных в окончательный анализ. ¹ В исследовании Kwok et al. [49] у пациентов имелись данные измерений контролируемого параметра затухания (КПЗ), выполненных после биопсии. Для нашего анализа были взяты именно эти данные вместо данных, представленных в статье. Средняя разница во времени между визитом, о котором сообщалось в статье, и визитом, использованным в нашем анализе, составила 107 дней (диапазон 0–314 дней). ² Необходимо отметить, что у 148 из 241 пациента измерения КПЗ повторялись только 5 раз в соответствии с протоколом исследования.

(95% ДИ) составляли 248 (237–261), 268 (257–284) и 280 (268–294) дБ/м для установления степеней жирового гепатоза > S0, > S1 и > S2 соответственно. В анализах чувствительности, в которых использовались стандартные (не бутстрэп) методы, были получены очень похожие результаты для оптимальных пороговых значений (241, 265 и 282 дБ/м) и площади под ROC, хотя чувствительность и специфичность подчас существенно отличались (см. допол-

Таблица 1. Характеристика популяции

	Все пациенты (n = 2735)	S0 (n = 1391)	S1 (n = 754)	S2 (n = 427)	S3 (n = 163)
Женский пол, n (%)	1030 (37,7)	606 (43,6)	232 (30,8)	135 (31,6)	57 (35,0)
Средний ± SD возраст, лет	45,4 ± 13,5	43,6 ± 13,4	47,5 ± 13,5	47,4 ± 12,6	45,3 ± 13,8
Средний ± SD ИМТ, кг/м ²	25,0 ± 3,9	23,6 ± 3,6	25,7 ± 3,6	27,2 ± 3,8	27,6 ± 3,5
< 25	1448 (52,9)	961 (69,1)	331 (43,9)	120 (28,1)	36 (22,1)
25–30	967 (35,4)	355 (25,5)	330 (43,8)	200 (46,8)	82 (50,3)
> 30	320 (11,7)	75 (5,4)	93 (12,3)	107 (25,1)	45 (27,6)
Этиология, n (%)					
НАЖБП/НАСГ	537 (19,6)	48 (3,5)	178 (23,6)	216 (50,6)	95 (58,3)
Гепатит В	1003 (36,7)	612 (44,0)	285 (37,8)	81 (19,0)	25 (15,3)
Гепатит С ^а	997 (36,5)	612 (44,0)	250 (33,2)	103 (24,1)	32 (19,6)
Другая	198 (7,2)	119 (8,6)	41 (5,4)	27 (6,3)	11 (6,7)
Диабет, ^б n (%)					
НАЖБП/НАСГ	195 (37,4)	16 (34,0)	73 (42,0)	75 (36,1)	31 (33,3)
Гепатит В	51 (5,2)	21 (3,5)	16 (5,8)	12 (15,6)	2 (8,3)
Гепатит С	47 (10,7)	15 (6,8)	20 (13,4)	4 (8,9)	8 (33,3)
Другая	22 (13,4)	16 (14,5)	4 (11,8)	1 (7,7)	1 (14,3)
Медиана (МКИ) АЛАТ, ^с ЕД/л					
Женщины	47 (27–83)	42 (24–79)	47 (31–81)	59 (35–91)	58 (38–98)
Мужчины	56 (34–94)	53 (31–93)	49 (33–79)	67 (45–101)	87 (61–135)
Медиана (МКИ) АсАТ, ^д ЕД/л					
Женщины	42 (27–69)	37 (25–62)	44 (29–75)	47 (31–76)	51 (37–78)
Мужчины	40 (29–62)	39 (28–65)	38 (27–56)	43 (33–61)	51 (38–71)
Медиана (МКИ) времени между биопсией и определением КПЗ, дни	1,0 (0,0–3,5)	1,0 (0,0–3,5)	1,0 (0,0–5,0)	1,0 (0,0–3,5)	1,0 (0,0–3,5)
Медиана (МКИ) жесткости печени, кПа	7,4 (5,4–11,8)	6,8 (5,1–10,2)	7,8 (5,6–12,7)	8,3 (6,1–14,0)	8,6 (6,1–12,0)
Стадия фиброза, ^е n (%)					
F0	304 (11,3)	152 (11,2)	85 (11,4)	54 (12,7)	13 (8,0)
F1	970 (36,2)	527 (39,0)	248 (33,4)	145 (34,1)	50 (30,7)
F2	725 (27,0)	387 (28,6)	194 (26,1)	96 (22,6)	48 (29,4)
F3	334 (12,4)	139 (10,3)	97 (13,1)	66 (15,5)	32 (19,6)
F4	350 (13,0)	147 (10,9)	119 (16,0)	64 (15,1)	20 (12,3)

SD — стандартное отклонение.

^а Включая коинфекции.^б Имеются данные для n = 2098 пациентов.^с Имеются данные для n = 2468 пациентов.^д Имеются данные для n = 2370 пациентов.^е Имеются данные для n = 2683 пациентов.

Таблица 2. Диагностические характеристики. Представлены результаты анализа характеристической кривой (ROC) на основании бутстрэп-метода. Оптимальные пороговые значения основаны на оптимальной сумме чувствительности и специфичности (индекс Юдена)

	S0 vs S1–S3	S0–S1 vs S2–S3	S0–S2 vs S3 ^а
AUC	0,823 (0,809–0,837)	0,865 (0,850–0,880)	0,882 (0,858–0,906)
Чувствительность	0,688 (0,600–0,750)	0,773 (0,690–0,838)	0,882 (0,765–0,956)
Частота ложноотрицательных результатов (1 – чувствительность)	0,312 (0,250–0,400)	0,227 (0,162–0,310)	0,118 (0,044–0,235)
Специфичность	0,822 (0,761–0,897)	0,812 (0,749–0,879)	0,776 (0,720–0,821)
Частота ложноположительных результатов (1 – специфичность)	0,178 (0,103–0,239)	0,188 (0,121–0,251)	0,224 (0,179–0,280)
Оптимальное пороговое значение, дБ/м	248 (237–261)	268 (257–284)	280 (268–294)

Числа в скобках представляют 95%-й доверительный интервал.

AUC — площадь под характеристической кривой. S0–S3 — степень жирового гепатоза согласно результатам гистологического исследования.

^а В связи с низким ожидаемым числом пациентов со степенью жирового гепатоза S3 данный анализ был дополнительным.

нительную табл. 1). Другой подход к оценке эффективности диагностики с применением двух пороговых значений, при котором используется другой критерий оптимизации (см. разд. «Пациенты и методы»), состоит в получении положительных (ППЗ) и отрицательных прогностических

значений (ОПЗ), поскольку они зависят от распространенности (см. дополнительный рис. 1). Нижнее пороговое значение из первоначального анализа [36] было сохранено, и в результате процедуры оптимизации верхнее пороговое значение составило 308 дБ/м (95% ДИ 289–310 дБ/м).

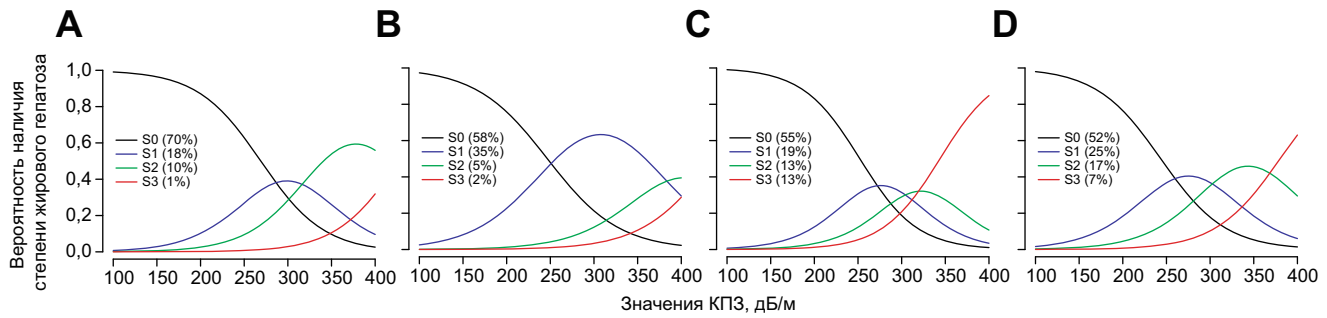


Рис. 2. Вероятность наличия каждой степени жирового гепатоза в зависимости от значения контролируемого параметра затухания (КПЗ). Распространенность пациентов с каждой степенью (S0–S3) представлена в скобках. Выбор для каждой панели основан на наблюдаемых значениях в исследованиях: (A) Sasso et al. [22, 51], (B) Mi et al. [52], (C) de Ledinghen et al. [23, 50], (D) Shen et al. [29, 53] соответственно.

При наблюдаемой распространенности 22 % ОПЗ равнялось 97 %, однако оно было достигнуто ценой некоторого снижения ППЗ, равного 72 % для верхнего порогового значения и 47 % для неклассифицированных пациентов. Результаты описанных выше анализов позволили разделить пациентов на две группы, т. е. эти методы являются бинарными. С использованием порядковой регрессии можно учесть любую степень жирового гепатоза путем принятия вероятности того, что пациент принадлежит к данной группе, в качестве функции значения КПЗ. Поскольку эта вероятность в высокой степени зависит от распространенности (как в случае с ППЗ и ОПЗ), мы представляем в качестве примера 4 сценария. Значения, выбранные в качестве распространенности степеней жирового гепатоза, были взяты из 4 центров, которые предоставили наибольшее число пациентов для анализа (рис. 2).

Влияние этиологии и других ковариат на значения КПЗ

В табл. 3 приведены результаты применения линейной модели со смешанными эффектами для оценки влияния этиологии и других ковариат на значения КПЗ. Обнаружено, что ИМТ, наличие сахарного диабета и этиология поражения печени оказывали статистически значимое влияние на значение КПЗ. Несмотря на номинальную значимость возраста, расчет коэффициента в модели показал, что разница более 35 лет приведет к различию в результате оценки КПЗ около 10 дБ/м. Общий тест на наличие фиброза также имеет существенное значение, однако ни при одной из стадий фиброза КПЗ статистически значимо не отличается от такового при стадии F0 и наибольшая разница в значениях КПЗ, равная 8,8 дБ/м (95% ДИ 0,0–18 дБ/м; $p = 0,051$), отмечается между стадиями F1 и F3. С другой стороны, значения КПЗ статистически значимо различаются у больных с НАЖБП/НАСГ и у пациентов как с гепатитом В (HBV), так и с гепатитом С (HCV), тогда как статистически значимой разницы между больными с HBV, HCV и гепатитами другой этиологии не обнаруживается: наибольшая разница в значениях КПЗ между другими гепатитами и HBV составляет 6,1 дБ/м (95% ДИ -5,9 ... +18,0 дБ/м; $p = 0,56$). Это позволяет объединить все три категории больных с гепатитами разной

Таблица 3. Коэффициенты, полученные в линейной модели со смешанными эффектами, с контролируемым параметром затухания в качестве зависимой переменной и медицинским центром в качестве случайного эффекта

	Оценка	95% ДИ	<i>p</i>
Жировой гепатоз, дБ/м			< 0,001
S1 vs S0	28	23–33	< 0,001
S2 vs S0	62	55–68	< 0,001
S3 vs S0	86	77–94	< 0,001
ИМТ, дБ/м на единицу ИМТ	4,4	3,8–5,0	< 0,001
Сахарный диабет, дБ/м	9,9	3,5–16,5	0,0029
Этиология, дБ/м			0,0037
HBV vs НАЖБП/НАСГ	-10	-17,0 ... -3,6	0,0027
HCV vs НАЖБП/НАСГ	-13	-20,0 ... -5,4	< 0,001
Другой гепатит vs НАЖБП/НАСГ	-6,5	-16,0 ... +3,1	0,190
Мужчины vs женщины, дБ/м	13	-6 ... +32	0,170
Возраст, дБ/м на 1 год жизни	0,27	0,12–0,42	0,0011
АЛАТ у мужчин, дБ/м на 1 log ЕД/л	-6,6	-13,6 ... +0,4	0,068
АЛАТ у женщин, дБ/м на 1 log ЕД/л	-2,2	-10,8 ... +6,5	0,630
Фиброз, дБ/м			0,042
F1 vs F0	3,4	-2,7 ... +9,5	0,280
F2 vs F0	2,5	-4,3 ... +9,3	0,470
F3 vs F0	-5,4	-13,1 ... +2,2	0,170
F4 vs F0	-3,2	-11,1 ... +4,6	0,420

этиологии в одну группу, которую затем можно сравнить с группой больных с НАЖБП/НАСГ, и продемонстрировать, что КПЗ у пациентов в последней группе на 10 дБ/м (95% ДИ 4,5–17,0 дБ/м; $p < 0,001$) превышает КПЗ в объединенной группе гепатитов (рис. 3).

В разведочном анализе в описанную выше модель со смешанными эффектами была добавлена взаимосвязь между ковариатами ИМТ и этиология, которая оказалась статистически незначимой ($p = 0,14$), а это позволяет предположить, что зависимость КПЗ от ИМТ отличается у пациентов с разной этиологией поражения печени.

Доля пораженных гепатоцитов

У 1827 пациентов имелись данные относительно доли пораженных гепатоцитов. У 807 больных эта доля состав-

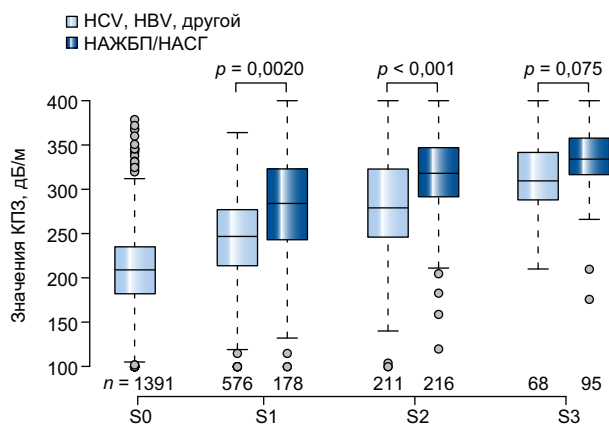


Рис. 3. Зависимость значений контролируемого параметра затухания (КПЗ) от степени жирового гепатоза и этиологии поражения печени. В диаграмму включено 48 (3 %) пациентов без НАЖБП/НАСГ с гистологической оценкой жирового гепатоза S0. Значения *p* были получены в F-тесте с использованием аппроксимации Саттерсвейта.

ляла менее 5 %, у 748 — более 10 %, а у 272 — 5–10 %. Оптимальное пороговое значение для разделения между S0 и S1–S3 составляет 246 дБ/м с AUC 0,791 (95% ДИ 0,771–0,812) при использовании значения 5 % для S0 по сравнению с 249 дБ/м с AUC 0,798 (95% ДИ 0,776–0,819) при использовании значения 10 %.

У пациентов с НАЖБП/НАСГ и степенью жирового гепатоза S1 отмечается тенденция к повышению доли пораженных гепатоцитов на 5,2 % (95% ДИ 2,5–7,9 %; *p* < 0,001) по сравнению с больными с другой этиологией поражения печени. Для степени жирового гепатоза S2 эта разница составляет только 3,6 % (95% ДИ 0,3–7,0 %; *p* = 0,025), а для степени S3 эта разница отсутствует.

Чтобы исключить возможность того, что различия ИМТ и наличие сахарного диабета при оценке этиологии не являются артефактами, с которыми связано более высокое содержание жира, была использована линейная модель со смешанными эффектами с включением доли пораженных гепатоцитов. Обнаружена минимальная разница между моделью, основанной на степени жирового гепатоза, и этой моделью, в которой у пациентов с НАЖБП/НАСГ отмечалось повышение значений КПЗ на 16 дБ/м (95% ДИ 6–26 дБ/м; *p* = 0,0027), а у больных с сахарным диабетом — на 13 дБ/м (95% ДИ 3–25 дБ/м; *p* = 0,013). На единицу ИМТ значения КПЗ повышались на 3,9 дБ/м (95% ДИ 2,9–5,0 дБ/м; *p* < 0,001).

Переменные, с которыми связаны различия между КПЗ и гистологической оценкой степени жирового гепатоза

У 413 (15 %) пациентов отмечалась разница минимум на 2 категории между степенью жирового гепатоза по данным гистологического исследования и интерпретацией КПЗ на основании пороговых значений, установленных в основном анализе. Отношение шансов для этого расхождения составляет 1,103 (95% ДИ 1,067–1,140; *p* < 0,001) на единицу ИМТ.

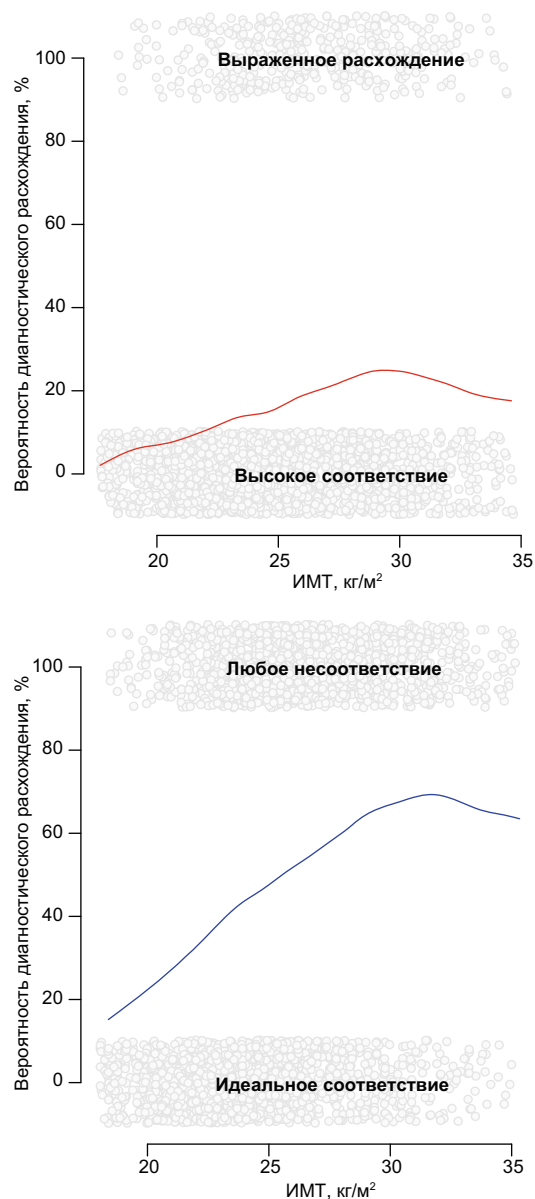


Рис. 4. Влияние ИМТ на совпадение степени жирового гепатоза по результатам гистологического исследования и определения контролируемого параметра затухания. Высокое соответствие (верхняя панель) означает, что степени жирового гепатоза различаются не более чем на одну категорию, тогда как идеальное соответствие (нижняя панель) означает, что степени жирового гепатоза точно совпадают.

Оно равно 1,49 (95% ДИ 1,15–1,93; *p* = 0,0029) для мужчин по сравнению с женщинами и 1,023 (95% ДИ 1,013–1,034; *p* < 0,001) на каждый последующий год жизни. Наибольшая зависимость КПЗ наблюдается от ИМТ (например, отношение шансов 2,67 для повышения ИМТ на 10 единиц по сравнению с 2,00 для разницы в возрасте 30 лет). Графическое изображение вероятности расхождений в зависимости от ИМТ представлено на рис. 4. В модели ООМСЭ не было обнаружено связи расхождений в значениях КПЗ с этиологией, стадией фиброза, наличием сахарного диабета и МКИ для КПЗ: *p* = 0,094, *p* = 0,98, *p* = 0,48 и *p* = 0,36 соответственно.

Обсуждение

Последние достижения в технологии определения КПЗ позволяют представить стандартизованный и быстрый метод регулярной количественной оценки жирового гепатоза у большинства пациентов. Результаты нашего анализа подтверждают наличие выраженной корреляции между КПЗ и гистологической степенью жирового гепатоза, и нам удалось установить пороговые значения на основании исчерпывающих данных. Тем не менее у определенной доли пациентов результаты оценки степени жирового гепатоза по данным гистологического исследования и измерения КПЗ расходятся. Более того, при интерпретации значений КПЗ следует учитывать влияние таких факторов, как этиология поражения печени, ИМТ и наличие сахарного диабета, тогда как пол, возраст и стадия фиброза играют при этом менее значительную роль. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного во Франции [23], в котором было продемонстрировано, что КПЗ не просто воспроизводит гистологически установленную степень жирового гепатоза, но и отражает тяжесть метаболического синдрома. Существует статистическая связь, которая необязательно имеет причинно-следственный характер. Однако в анализе зависимости значений КПЗ от числа пораженных гепатоцитов было показано наличие связи КПЗ с НАЖБП/НАСГ даже после поправок на более высокое содержание жира и распространенность сахарного диабета, а также более высокий ИМТ у таких больных. Для интерпретации этих результатов могут иметь значение и другие антропометрические параметры, и нельзя исключить наличие систематической ошибки, связанной с отбором для биопсии пациентов с конкретной этиологией поражения печени, в результате которой именно у больных с НАЖБП/НАСГ были обнаружены необычно высокие показатели КПЗ. Исключительный интерес будет представлять исследование с участием патоморфолога, не осведомленного о диагнозе пациента, с регистрацией различных антропометрических и метаболических параметров.

Большинство исследований, посвященных изучению метода определения КПЗ, было проведено в относительно небольших когортах пациентов, различавшихся по этиологии поражения печени и пороговым значениям. В двух традиционных метаанализах были объединены полученные в этих исследованиях данные и показаны оптимальные пороговые значения для диагностики жирового гепатоза ($\geq S1$) в диапазоне 214–289 дБ/м, однако в них не удалось установить новые пороговые значения без доступа к оригинальным данным [24, 25]. Наши методы позволили нам сделать это, и соответствующее полученное нами значение составило 248 (95% ДИ 237–261) дБ/м (см. табл. 2). Еще больше оптимизировать результаты можно путем учета различных ковариат. Мы предлагаем придерживаться установленных здесь пороговых значений со снижением КПЗ на 10 дБ/м у пациентов с НАЖБП/НАСГ, снижением на 10 дБ/м у пациентов с сахарным диабетом и снижением/повышением на 4,4 дБ/м на каждую единицу ИМТ выше/ниже 25 кг/м² в диапазоне 20–30 кг/м² (см. табл. 3). В качестве конкретного примера в условиях низкой распространенности жирового гепатоза (сценарий а на рис. 2) у пациента с HBV без сахарного диабета, с ИМТ

25 кг/м² и КПЗ 240 дБ/м вероятность наличия жирового гепатоза степени S0 составляет 68 %. Если у второго пациента с HBV значение КПЗ равно 272 дБ/м, но при этом имеется сахарный диабет и ИМТ составляет 30 кг/м², то скорректированное значение КПЗ вновь будет равно 240 дБ/м, как и в первой ситуации (вычитание 10 дБ/м на сахарный диабет и $5 \times 4,4$ дБ/м на ИМТ). Мы обращаем внимание на то, что точные факторы коррекции до некоторой степени зависят от относительной распространенности поражения печени конкретной этиологии и их следует изучать в независимых исследованиях. Необходимо иметь в виду, что в отдельных когортах они не смогут существенно повысить эффективность диагностики. Во-первых, изменения вероятности при коррекции на 10–30 дБ/м являются, как правило, небольшими, согласно рис. 2. Более того, повышение эффективности диагностики в подгруппах может не привести к существенному повышению эффективности во всей когорте, что зависит от относительной распространенности жирового гепатоза (наподобие парадокса Симпсона). Например, у больных с НАЖБП/НАСГ с жировым гепатозом S1–S3 степени при значении КПЗ 250 дБ/м специфичность и чувствительность для разделения между степенью S1 и S2–S3 составляют 0,27 и 0,94 соответственно. После поправки на этиологию специфичность и чувствительность становятся равными 0,42 и 0,91. Однако в объединенной когорте эти значения изменяются с 0,47 и 0,86 до коррекции до 0,51 и 0,85 после коррекции. Четыре степени жирового гепатоза либо были разделены в нашем анализе на две категории, либо были представлены отдельно (см. рис. 2). Еще одним способом интерпретации данных в множественных категориях в диагностических исследованиях является использование индекса Обуховски.

Яркий эхосигнал от паренхимы печени при УЗИ можно использовать для стратификации пациентов по риску смерти [54], однако его обнаружение зависит от применяемого аппарата и опыта оператора [55]. Учитывая тенденцию к использованию неинвазивных и не связанных с излучением методов для описания поражения печени [56], количественный ультразвуковой метод имеет большое значение для диагностики по месту оказания медицинской помощи [11]. Альтернативный подход к неинвазивной оценке содержания жира в печени представлен несколькими МР-методами, с помощью которых возможна точная количественная оценка концентрации молекул жира. Конечно же, результаты этих методов тесно коррелируют с гистологической оценкой жирового гепатоза [16] и должны представлять важное направление для исследований в будущем. Однако при этом следует иметь в виду два важных момента. Во-первых, МРТ, КПЗ и гистологическое исследование позволяют оценить три разных аспекта накопления жира. Во-вторых, МРТ не удовлетворяет потребностям диагностики по месту оказания помощи и сопровождается значительными затратами [18]. На самом деле большой интерес могло бы представлять прямое сравнение КПЗ и результатов МРТ в рамках метаанализа, однако на момент сбора данных для настоящего анализа имелась только одна соответствующая статья [36]. В проведенном недавно исследовании был сделан вывод о том, что МРТ, по-видимому, является более эффективным методом, чем измерение КПЗ, хотя основная цель в этом исследовании была сконцентриро-

вана на определении чувствительности и специфичности, а не ППЗ [57].

Несмотря на то что с помощью метаанализа индивидуальных данных пациентов удалось собрать практически все данные по измерению КПЗ с контролем биопсии, следует учитывать ряд недостатков этого анализа. При выявлении статей применялся только один поисковый термин. В данной области это возможно в связи с уникальной и специфической ролью терминов в поиске исследований, посвященных КПЗ. Поскольку выводы были сделаны в метаанализе, их мощность не может быть так же велика, как в многоцентровом исследовании, несмотря на использование методов, направленных на устранение влияния неоднородности данных между медицинскими центрами. Как и для всех диагностических методов, прогностические значения метода определения КПЗ в высокой степени зависят от распространенности жирового гепатоза, которая может колебаться от центра к центру и между когортами. Поскольку в соответствии с дизайном на биопсию, наша когорта не является репрезентативной для всех больных, у которых проводится измерение КПЗ. В частности, в нашей когорте риск прогрессирования заболевания может быть выше, что делает жировой гепатоз менее информативным прогностическим фактором по сравнению с более доброкачественной ситуацией. В нашей когорте также отмечалась высокая доля пациентов с тяжелым фиброзом печени, что говорит о необходимости дальнейших исследований в популяции более здоровых пациентов и, возможно, в условиях скрининга.

В исследованиях в области диагностики обычно используются пороговые значения и два возможных результата диагностического теста. Инструментами при этом являются чувствительность, специфичность, ППЗ, ОПЗ и ROC-анализ. Необходимо получить эти результаты как минимум в целях сравнения, однако мы также обсудили такие альтернативы, как использование трех возможных результатов теста (см. дополнительный рис. 1) и оценку вероятности наличия конкретного диагноза (см. рис. 2).

Расхождения между результатами измерения КПЗ и гистологическими оценками при биопсии, наблюдавшиеся у 15 % пациентов, можно расценивать как недостаток метода определения КПЗ. Однако эти два метода предназначены для оценки разных, хотя и коррелирующих друг с другом, характеристик печени. Первый метод позволяет оценить процент пораженных печеночных клеток, тогда как с помощью второго определяют физические свойства печени. Более того, объем исследуемого образца при измерении КПЗ примерно в 100 раз превышает таковой при биопсии, поэтому при проведении последнего метода возможны проблемы, связанные с забором образцов [21]. Несовпадению результатов также могут способствовать присущие гистологическому методу погрешности [18]. Все эти причины подразумевают то, что невозможно ожидать идеальной корреляции между методами или стремиться к ее достижению. В идеале желательно было бы получить все результаты биопсии, исследованные одним специалистом с использованием стандартизованного протокола. Конечно же, это невозможно в условиях метаанализа.

КПЗ является дополнительным параметром, который получают при проведении ультразвуковой эласто-

графии с контролем вибрации на аппарате FibroScan. Изначально его регистрация была осуществима только с помощью М-датчика, использование которого невозможно у пациентов с избыточной массой тела [58]. Вследствие этого применение КПЗ было ограничено пациентами с нормальной или умеренно повышенной массой тела, несмотря на то что более высокие степени жирового гепатоза характерны именно для больных с выраженным ожирением. В связи с этим результаты настоящего метаанализа индивидуальных данных пациентов являются действительными только для пациентов с $ИМТ \leq 35 \text{ кг/м}^2$, хотя мы не можем исключить того, что у некоторых больных расстояние от поверхности кожи до капсулы печени было более 25 мм, что могло привести к завышению значения КПЗ [59] и объяснить некоторую зависимость результатов от ИМТ. Это приводит к образованию некоего диагностического пробела, особенно для пациентов с ожирением, что является основным недостатком метода определения КПЗ в контексте метаболического синдрома. Внедрение появившегося недавно XL-датчика для проведения ультразвуковой эластографии может помочь в преодолении этого недостатка, однако требует дополнительной контрольной оценки с помощью биопсии [59]. Поскольку в настоящий метаанализ не были включены наборы оригинальных данных, классифицированных как недостоверные, нам удалось выполнить только предварительный анализ влияния качества измерений на достоверность КПЗ при диагностике степени жирового гепатоза. Это остается важной задачей для дальнейших исследований.

Клиническое значение количественной оценки жирового гепатоза до сих пор остается предметом споров и зависит от лежащего в его основе заболевания. Несомненно, что в этом отношении НАЖБП/НАСГ имеют наибольшее значение. Эти больные могут составлять всего лишь 20 % нашей популяции, однако, имея более 500 больных с НАЖБП/НАСГ, мы обладаем достаточным количеством данных, чтобы сделать ценные выводы. С внедрением XL-датчика для определения КПЗ в этой быстро развивающейся области исследований становится возможным дополнить наши результаты данными, которые будут получены у пациентов с ожирением.

Ультразвуковая эластография является предметом исследований вот уже более 10 лет. Изначально к ней относились преимущественно как к суррогатному методу оценки фиброза печени, однако жесткость печени постепенно стала отдельным диагностически значимым параметром, отражающим тяжесть заболевания и прогноз. Размышляя о значении КПЗ, пока еще рано строить предположения относительно дальнейшего применения этого метода, однако аналогичный прогресс возможен, особенно с учетом влияния жирового гепатоза на прогрессирование фиброза печени при НАЖБП [5].

Подводя итог, отметим, что КПЗ является стандартизованным неинвазивным показателем выраженности жирового гепатоза, для которого мы установили пороговые значения 248, 268 и 280 дБ/м для степеней $> S0$, $> S1$ и $> S2$ соответственно. При интерпретации КПЗ следует учитывать распространенность жирового гепатоза в популяции, этиологию поражения печени, наличие сахарного диабета и ИМТ, и мы выполнили количественную

оценку одного из способов это сделать, хотя требуются дальнейшие исследования, чтобы понять лежащие в основе этого явления механизмы. Необходимо получение данных динамического наблюдения, чтобы продемонстрировать, каким образом значения КПЗ связаны с клиническими исходами.

Спонсоры

Проект был реализован при частичной поддержке Федерального министерства образования и исследований (Federal Ministry of Education and Research, BMBF, FKZ 01EO1001). Компания Echosens финансировала исследование, но не имела доступа к данным, не оказывала влияния на ход анализа и не получала рукопись до предоставления в печать.

Конфликты интересов

ТК, DP, VK и JW получили неограниченный грант от компании Echosens, Франция. MS является научным сотрудником компании Echosens в отделе исследований и разработок, однако принимает участие в качестве исследователя и автора в настоящем метаанализе. В частности, MS не заявляет о конфликтах интересов со своей работой в компании. Авторам GF и CF был предоставлен аппарат Fibroscan для целей исследования. VW, GW и SM получили гонорар за чтение лекций от компании Echosens. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов

ТК, DP, VK, JW — разработка концепции и дизайна, сбор данных из включенных медицинских центров, обзор, анализ и интерпретация данных, написание рукописи, статистический анализ, получение спонсорской помощи. MS — разработка концепции и дизайна, составление протокола исследования, кодирование и предоставление данных, консультирование в области статистического анализа, критический обзор рукописи. PB — разработка протокола исследования, интерпретация данных, критический обзор рукописи. Все остальные авторы — разработка протокола исследования, кодирование и предоставление данных, интерпретация данных, критический обзор рукописи.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022>.

Литература

[1] 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.

- [2] AASLD/IDSA. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932–954.
- [3] O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2009;105:14–32.
- [4] Terrault NA, Bzowej NH, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261–283.
- [5] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654 e9.
- [6] Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003;52:288–292.
- [7] Lok AS, Everhart JE, Chung RT, Padmanabhan L, Greenson JK, Shiffman ML, et al. Hepatic steatosis in hepatitis C: comparison of diabetic and nondiabetic patients in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:245–254.
- [8] Liang C, Liu C, Chung C, Lin C, Su T, Yang H, et al. Advanced hepatic fibrosis and steatosis are associated with persistent alanine aminotransferase elevation in chronic hepatitis C patients negative for hepatitis C virus RNA during pegylated interferon plus ribavirin therapy. *J Infect Dis* 2015;211:1429–1436.
- [9] Soresi M, Tripi S, Franco V, Giannitrapani L, Alessandri A, Rappa F, et al. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int* 2006;26:1119–1125.
- [10] Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent obesity, diabetes, and steatosis increase risk of advanced fibrosis among HCV patients: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2015;60:2813–2824.
- [11] Berzigotti A. Getting closer to a point-of-care diagnostic assessment in patients with chronic liver disease: Controlled attenuation parameter for steatosis. *J Hepatol* 2014;60:910–912.
- [12] Hudacko R, Theise N. Liver biopsies in chronic viral hepatitis: beyond grading and staging. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:1320–1328.
- [13] Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2016;65:1080–1086.
- [14] Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: The best, not the gold standard. *J Hepatol* 2009;50:1–3.
- [15] Aldoheyan T, Hassanain M, Al-Mulhim A, Al-Sabhan A, Al-Amro S, Bameh riz F, et al. The effects of bariatric surgeries on non-alcoholic fatty liver disease. *Surg Endosc* 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-016-5082-8>.
- [16] Raptis DA, Fischer MA, Graf R, Nanz D, Weber A, Moritz W, et al. MRI: The new reference standard in quantifying hepatic steatosis? *Gut* 2011;61:117–127.
- [17] Wu C, Ho M, Jeng Y, Hsu C, Liang P, Hu R, et al. Quantification of hepatic steatosis: A comparison of the accuracy among multiple magnetic resonance techniques. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:807–813.
- [18] Karlas T, Petroff D. Is magnetic resonance imaging really more accurate for classifying steatosis than controlled attenuation parameter? *Gastroenterology* 2016;151:374–375.
- [19] EASL–EASD–EASO. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–1402.

- [20] Wong GL, Wong VW. Fat and fiber: how the controlled attenuation parameter complements noninvasive assessment of liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2015;60:9–12.
- [21] Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:13–20.
- [22] Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a novel VCTETM guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825–1835.
- [23] de Ledinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart J, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 2014;60:1026–1031.
- [24] Shi K, Tang J, Zhu X, Ying L, Li D, Gao J, et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1149–1158.
- [25] Wang Y, Fan Q, Wang T, Wen J, Wang H, Zhang T. Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: a diagnostic meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:17654–17663.
- [26] Lambert PC, Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. A comparison of summary patient-level covariates in meta-regression with individual patient data meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2002;55:86–94.
- [27] Stewart GB, Altman DG, Askie LM, Duley L, Simmonds MC, Stewart LA, et al. Statistical analysis of individual participant data meta-analyses: a comparison of methods and recommendations for practice. *PLoS One* 2012;7 e46042.
- [28] Boursier J, Zarski J, de Ledinghen V, Rousselet M, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182–1191.
- [29] Shen F, Zheng RD, Mi YQ, Wang XY, Pan Q, Chen GY, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *WJG* 2014;20:4702.
- [30] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–556.
- [31] Bedossa P, The French Metavir Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15–20.
- [32] 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.
- [33] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, de Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699.
- [34] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
- [35] Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J, et al. PROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011;12:77.
- [36] Karlas T, Petroff D, Garnov N, Bohm S, Tenckhoff H, Wittekind C, et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. *PLoS One* 2014;9 e91987.
- [37] Venables WN, Ripley BD. *Modern applied statistics with S*. 4th ed. New York: Springer; 2002.
- [38] Bates D, Machler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. arXiv:1406.5823v1 2014.
- [39] Lupsor-Platon M, Feier D, Stefanescu H, Tamas A, Botan E, Sparchez Z, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter measured by transient elastography for the non-invasive assessment of liver steatosis: A prospective study. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:35–42.
- [40] Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: A prospective cohort study. *Gut* 2016;65:1359–1368.
- [41] Cardoso A, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Poupon R, Trinchet J, et al. Diagnostic performance of controlled attenuation parameter for predicting steatosis grade in chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* 2015;14:826–836.
- [42] Jung KS, Kim BK, Kim SU, Chon YE, Cheon KH, Kim SB, et al. Factors affecting the accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) in assessing hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014;9 e98689.
- [43] Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrini R, Zicchetti M, Dal Bello B, Filice G, et al. Controlled attenuation parameter for evaluating liver steatosis in chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:6626–6631.
- [44] Chon YE, Jung KS, Kim SU, Park JY, Park YN, Kim DY, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: A prospective study of a native Korean population. *Liver Int* 2014;34:102–109.
- [45] Chan W, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1470–1476.
- [46] Masaki K, Takaki S, Hyogo H, Kobayashi T, Fukuhara T, Naeshiro N, et al. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatol Res* 2013;43:1182–1189.
- [47] Kumar M, Rastogi A, Singh T, Behari C, Gupta E, Garg H, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: Does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1194–1201.
- [48] Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): A non-invasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32:902–910.
- [49] Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, Kriener S, Sadet D, Herrmann E, et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol* 2012;81:e325–e331.
- [50] Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911–918.
- [51] Sasso M, Tennger-Barna I, Zioli M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan®: Validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19:244–253.
- [52] Mi Y, Shi Q, Xu L, Shi R, Liu Y, Li P, et al. Controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of hepatic steatosis using Fibroscan®: validation in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2015;60:243–251.
- [53] Shen F, Zheng R, Shi J, Mi Y, Chen G, Hu X, et al. Impact of skin capsular distance on the performance of controlled attenuation parameter in patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2015;35:2392–2400.
- [54] Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dorr M, Baumeister SE, Volzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 2009;50:1403–1411.

- [55] Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Noninvasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009;51:433–445.
- [56] European Association for Study of Liver. Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
- [57] Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626–637 e7.
- [58] Petta S, Di Marco V, Camma C, Butera G, Cabibi D, Craxi A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1350–1360.
- [59] Sasso M, Audiere S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouilleres O, et al. Liver steatosis assessed by controlled attenuation parameter (CAP) measured with the XL probe of the FibroScan: a pilot study assessing diagnostic accuracy. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:92–103.