

How to cite: Prokopovych, M., Hryzhak, I., & Prokofiev, M. (2024). Comparative characteristics of non-invasive methods of assessment of liver fibrosis in HIV-infected persons with chronic hepatitis B+C receiving antiviral therapy of hepatitis C. *The Science of Tomorrow: Innovative Approaches and Forecasts*. (pp. 108-112). Futurity Research Publishing. <https://futuraity-publishing.com/the-science-of-tomorrow-innovative-approaches-and-forecasts-archive/>

Comparative characteristics of non-invasive methods of assessment of liver fibrosis in HIV-infected persons with chronic hepatitis B+C receiving antiviral therapy of hepatitis C

Прокопович М. В.¹, Грижак І. Г.², Прокоф'єв М. В.³

¹*асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології*

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

²*доктор медичних наук, професор,*

професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

³*асистент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології*

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Accepted: April 2, 2024 | **Published:** April 30, 2024 | **Language:** Ukrainian

Abstract: The study compares changes in non-invasive liver fibrosis indices APRI and point-shear wave elastography (pSWE) in HIV-infected patients with chronic hepatitis B+C, before treatment and 1 year later (9 months after receiving antiviral therapy of hepatitis C). It was found that after 1 year, liver fibrosis

scores decreased. There was a significant direct correlation between APRI and pSWE fibrosis scores before treatment, but 9 months after completion of HCV therapy, the correlation between these scores was almost absent. In the group of patients who did not receive treatment, there was a correlation between the indicators of liver fibrosis both at baseline and after 1 year. It was found that APRI is a more variable and less reliable index in assessment of the degree of liver fibrosis than pSWE in the period of 9 months after receiving HCV antiviral therapy.

Keywords: HIV infection, HBV/HCV coinfection, liver fibrosis, antiviral therapy, APRI, shear wave elastography.

Вступ

Оцінка вираженості фіброзу печінки у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки є важливою з точки зору прогнозування розвитку майбутніх клінічних подій, пов'язаних з печінкою. Співвідношення аспартатамінотрансфераза-тромбоцити (APRI) в даний час є доступним і широко застосовується в клінічній практиці для визначення фіброзу печінки при хронічному гепатиті С (Berzigotti et al., 2021). Метод еластографії печінки, з допомогою якого визначають щільність печінки, виявився більш точним на практиці, проте доступний не всім пацієнтам. Поєднання цих методів підвищує діагностичну точність і може використовуватись як скринінговий та підтверджуючий тести, відповідно (Loomba & Adams, 2020). Непрямі біомаркери фіброзу можуть допомогти клініцистам виключити чи запідозрити цироз печінки при лікуванні пацієнтів, коінфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) та вірусом гепатиту С (ВГС) (Merli et al., 2016).

При дослідженні ефективності зсувнохвильової еластографії (SWE) у пацієнтів з хронічним ВГС виявили, що SWE мала хорошу діагностичну ефективність, яка була вищою, ніж у APRI та подібною до транзиторної еластографії (ТЕ) (Choo et al., 2022).

Під час спостереження за пацієнтами з ВГС, які отримували протівірусні препарати прямої дії (ПППД), точкова зсувнохвильова еластографія (pSWE) продемонструвала кращу роздільну здатність, ніж ТЕ, у визначенні зниження щільності печінки у пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю (СВВ) впродовж 12 місяців (Argalia et al., 2021; Barr, 2017).

Вивчаючи індекси APRI та FIB-4 (показник фіброзу печінки, що враховує вік пацієнта, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і кількість тромбоцитів), як альтернативи ТЕ у пацієнтів з ВІЛ/ВГС коінфекцією виявлено, що APRI та FIB-4 не корелювали зі стадіями фіброзу визначену завдяки ТЕ (Ajaó et al., 2021). У канадському когортному дослідженні пацієнтів з ВІЛ/ВГС коінфекцією, які досягли СВВ після першого курсу лікування інтерфероном/рибавірином або ПППД, було змодельовано зміни APRI та ТЕ печінки після досягнення СВВ за допомогою узагальненої адитивної змішаної моделі і виявили, що ТЕ має бути кращим неінвазивним інструментом для моніторингу регресії фіброзу після лікування (Kronfli et al., 2020). Втім, у пацієнтів з компенсованим прогресуючим хронічним захворюванням печінки після лікування ВГС препаратами ПППД, метод ТЕ не дає змогу виключити цироз після досягнення СВВ, тому є потреба в додаткових обстеженнях і довгостроковому спостереженні таких хворих (Broquetas et al., 2021).

Метою дослідження було порівняти неінвазивні показники оцінки фіброзу печінки APRI та pSWE до лікування та через 9 місяців після проведеної протівірусної терапії ВГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з хронічним гепатитом В+С.

Матеріали і методи

Обстежено 113 ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів з ВГВ/ВГС-коінфекцією, які перебували на обліку в Івано-Франківському обласному центрі профілактики та боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом протягом 2017-2019 рр. Пацієнти були розподілені на три групи, в залежності від схеми терапії ВГС: 1 група – 44 хворих, які не отримували протівірусну терапію (ПВТ) ВГС; 2 група – 29 пацієнтів, які отримали схему з включенням софосбувіру, пегільованих інтерферонів та рибавіріну протягом 12 тижнів; 3 група – 40 осіб, які отримали безінтерферонову схему ПППД протягом 12 тижнів. Усі пацієнти, які отримали ПВТ гепатиту, раніше не мали досвіду лікування ВГС.

Усі пацієнти отримували антиретровірусну терапію (АРТ) з включенням нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, які мали вплив на ВГВ – тенофовір/емтрицитабін (TDF/FTC), тенофовір+ламівудин (TDF+3TC) або ламівудин (3TC).

Вірусне навантаження (ВН) RNA HCV та DNA HBV у плазмі крові хворих визначали за допомогою кількісного методу ПЛР в режимі реального часу. Ефективність лікування оцінено за досягненням стійкої вірусологічної відповіді через 12 тижнів після завершення курсу протівірусної терапії (СВВ12).

Наявність та ступінь фіброзу печінки визначали з допомогою двох неінвазивних методів дослідження: індексу APRI та pSWE печінки. APRI (AST to Platelet Ratio Index) = АСТ/верхня межа норми АСТ (40 Од/л) / кількість тромбоцитів в 1мкл крові] × 100. Фіброз печінки вважався відсутнім або мінімальним, якщо значення APRI було <0,5, при 0,5-1,5 – помірний або виражений фіброз, а при ≥1,5 – виражений фіброз або цироз (Berzigotti et al., 2021).

pSWE печінки виконували на апараті ACUSON S3000 ultrasound system (Siemens, Germany). Жорсткість паренхіми печінки відображалася як швидкість зсуву ультразвукової хвилі (м/с) при проходженні через тканини. Стадії фіброзу печінки визначали за результатами pSWE: F0 – 0,87-1,23 м/с, F1 – 1,23-1,37 м/с, F2 – 1,37-1,68 м/с, F3 – 1,68-2,0 м/с, F4 (значний) – 2,0-2,64 м/с, F4 (виражений) – >2,64 м/с (Dietrich et al., 2017).

Визначення індексу APRI та pSWE печінки у 1 групі пацієнтів, які перебували на АРТ, але не отримували ПБТ ВГС проводили два рази з інтервалом 1 рік. У пацієнтів з 2 і 3 груп, які отримували АРТ та ПБТ ВГС, дослідження проводили два рази – перед початком лікування ВГС та через 1 рік, або 9 місяців після завершення ПБТ. Безперервні змінні виражали як медіану та інтерквартильні діапазони (Q1-Q3), категоріальні змінні як частоти. Порівняння між групами проводили за допомогою тестів χ^2 Пірсона для категоріальних змінних; тест Краскела-Волліса для безперервних змінних. Для порівняння двох залежних груп використовували ранговий тест Вілкоксона. Підраховували частку пацієнтів, які мали СВВ12, разом з розрахунком точного двостороннього 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) за методом Клоппера-Пірсона. Для визначення кореляційного взаємозв'язку між показниками pSWE та APRI використали коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона. Відмінності вважалися значущими при $p < 0,05$. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакету IBM SPSS Statistics 26.0.

Результати дослідження

Середній вік у всіх трьох групах був у межах – $42,60 \pm 0,60$ років. У всіх групах більшість становили чоловіки – 90 (79,6 %), переважав контингент людей, які мають розлади психіки і поведінки внаслідок вживання опіатів – 73 (64,6 %). Частка пацієнтів з I-II стадією ВІЛ-інфекції становила – 21,8 %, з III-IV стадією – 78,2 %. ВН DNA HBV було на визначальному рівні у 6 (5,3 %) пацієнтів (3 у 1-й групі, 1 - другій, 2 - у третій), які отримували TDF/FTC. У них на початку дослідження кількість копій DNA HBV у плазмі крові в середньому становила $3,6 \cdot 10^7$ МО/мл (в межах: від $2,5 \cdot 10^2$ до $8, \cdot 10^7$ МЕ/мл).

На початку дослідження у 1-й групі ВН RNA HCV в середньому становило $1,34 \cdot 10^6$ МО/мл, утримувалося на стабільно визначальному рівні, а на кінець року спостереження становило $4,1 \cdot 10^6$ МО/мл, тобто не змінилося у величині порядку. Медіана pSWE становила 1,53 м/с (1,35–1,78 м/с), а поширений фіброз печінки, що відповідав ступеню F3-F4 за METAVIR, за цим методом виявлено у 31,82 % пацієнтів. Водночас медіана APRI становила 0,49 м/с (0,33–0,83 м/с), а індекс APRI $\geq 1,5$ – тільки у 13,64 % пацієнтів, що у 2,3 раза менше, ніж за даними pSWE ($p < 0,05$). Через 1 рік у пацієнтів даної групи спостерігали такі зміни показників неінвазивних маркерів фіброзу печінки: медіана pSWE зросла до 1,58 м/с (1,43–1,85 м/с), порівняно з вихідними даними: 1,53 м/с (1,35–1,78 м/с) ($p = 0,042$). Натомість медіана APRI знизилась до 0,40 (0,27–0,96), порівняно з вихідним показником: 0,49 (0,33–0,83) ($p < 0,001$). Частка пацієнтів з F3-F4 за даними pSWE зросла до 40,91% порівняно з початковим показником 31,82 %, ($p > 0,05$), а за даними APRI знизилася до 9,09 %, порівняно із початковим показником 13,82 %, ($p > 0,05$) та стала меншою в 4,5 рази, порівняно із даними pSWE ($p < 0,05$).

На початку дослідження, у цій групі, виявили сильний зв'язок між даними pSWE печінки та APRI: $r = 0,90$, $p < 0,001$. Через 1 рік спостереження, без проведеної ПБТ ВГС, коефіцієнт кореляції залишався достовірним, і мав значення середньої сили ($r = 0,69$, $p < 0,001$).

У 2-й групі хворих на початку дослідження ВН RNA HCV було $8,0 \cdot 10^5$ МО/мл, медіана pSWE – 1,46 (1,28–1,64) м/с, а медіана APRI – 0,45 (0,29–0,92). На той час за даними pSWE ступінь

фіброзу печінки F3-F4 виявлено у 17,24 % хворих, а за індексом APRI – у 6,9 %. Пацієнти даної групи отримали ПБТ ВГС з включенням софосбувіру, пегільованих інтерферонів та рибавіріну впродовж 12 тижнів, з них у 86,2 % (95 % ДІ: 68,3 %-96,1 %) хворих було досягнуто СБВ12. Після року спостереження (через 9 місяців після завершення ПБТ) медіана pSWE зменшилася до 1,30 (1,20–1,35) м/с, порівняно з початковим значенням: 1,46 м/с (1,28–1,64 м/с) ($p < 0,001$) та частота F3-F4 – до 10,35 %, порівняно з 17,24 % на початку спостереження ($p > 0,05$). Закономірно зросла частота незначного фіброзу печінки F0-F2 до 89,65%, порівняно із 82,76 % перед початком лікування ($p > 0,05$). Після року спостереження медіана APRI зменшилася удвічі 0,23 (0,18–0,32), порівняно із 0,45 (0,29–0,92) до лікування ($p < 0,001$) та у жодного пацієнта не визначався виражений фіброз (F3-F4) за цим показником.

У цій групі пацієнтів на початку спостереження, тобто перед ПБТ ВГС, між показниками pSWE та APRI був прямий зв'язок середньої сили: $r = 0,59$, $p < 0,001$, а через 9 місяців після завершення ПБТ кореляція практично була відсутня: $r = -0,19$, $p = 0,32$.

У 3-й групі на початку дослідження ВН RNA HCV в середньому становило $11,5 \cdot 10^5$ МО/мл. Медіана pSWE була 1,45 м/с (1,29–1,65 м/с), а медіана APRI – 0,45 (0,29–0,60). За даними pSWE ступінь фіброзу F3-F4 встановлено у 20,00 %, а за APRI – у 7,5 %. У цій групі хворих 95,0 % осіб (95 % ДІ: 83,1 %-99,4 %) досягли СБВ12. Через 9 місяців після завершення ПБТ медіана pSWE знизилась до 1,31 м/с (1,01–1,35 м/с), порівняно із 1,45 м/с (1,29–1,65 м/с) до лікування ($p < 0,001$), медіана APRI зменшалась майже удвічі – 0,26 (0,17–0,40), порівняно з початковим значенням: 0,45 (0,29–0,60) ($p < 0,001$). За даними pSWE печінки частота F3-F4 знизилась до 2,5 %, порівняно з 20,00 % до лікування ($p < 0,05$), водночас APRI $\geq 1,5$, що відповідав вираженому фіброзу, не виявлено у жодного пацієнта даної групи – 0,0 % ($p > 0,05$).

Перед початком ПБТ у хворих цієї групи виявили пряму кореляцію середньої сили між pSWE та APRI: $r = 0,54$, $p < 0,001$, а при визначенні через 9 місяців після завершення ПБТ кореляція практично була відсутня ($r = -0,12$, $p = 0,46$).

Висновки

1. Після інтерферонових та безінтерферонових схем лікування ВГВ/ВГС у ВІЛ-інфікованих осіб показники фіброзу печінки зменшувалися. Кореляція між показниками фіброзу pSWE та APRI до лікування була достовірною середньої сили. Через 1 рік спостереження, тобто 9 місяців по завершенні ПБТ, кореляція між даними показниками практично відсутня. У групі нелікованих пацієнтів на початку спостереження була сильною ($r = 0,90$, $p < 0,001$), та й після 1 року спостереження кореляція залишалась достовірною середньої сили ($r = 0,69$, $p < 0,001$).

2. Після отриманого противірусного лікування ВГС індекс APRI є менш достовірним показником в оцінці ступеня фіброзу печінки, ніж pSWE.

Література

Ajao, S., Roach, D., Chan, K. H., Thimmanagari, K., Muhanna, A., Mutyala, M., Lakasanni, S., & Slim, J. (2021). The roles of fibrosis index based on four factors and aspartate transaminase-to-platelet ratio index scoring systems as an alternative to transient elastography liver stiffness in liver fibrosis staging in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients. *Gastroenterology Research*, 14(4), 209–213. <https://doi.org/10.14740/gr1377>

Argalia, G., Tarantino, G., Ventura, C., Campioni, D., Tagliati, C., Guardati, P., Kostandini, A., Marzoni, M., Giuseppetti, G. M., & Giovagnoni, A. (2021). Shear wave elastography and transient elastography in HCV patients after direct-acting antivirals. *La Radiologia Medica*, 126(6), 894–899. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01326-4>

Barr, R. G. (2017). Shear wave liver elastography. *Abdominal Radiology*, 43(4), 800–807. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1375-1>

Berzigotti, A., Tsochatzis, E., Boursier, J., Castera, L., Cazzagon, N., Friedrich-Rust, M., Petta, S., & Thiele, M. (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of Hepatology*, 75(3), 659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>

Broquetas, T., Herruzo-Pino, P., Mariño, Z., Naranjo, D., Vergara, M., Morillas, R. M., Forns, X., & Carrión, J. A. (2021). Elastography is unable to exclude cirrhosis after sustained virological response in

HCV-infected patients with advanced chronic liver disease. *Liver International*. <https://doi.org/10.1111/liv.15058>

Choo, D., Shin, K. S., Min, J. H., You, S.-k., Kim, K.-H., & Lee, J. E. (2022). Noninvasive assessment of liver fibrosis with ElastPQ in patients with chronic viral hepatitis: Comparison using histopathological findings. *Diagnostics*, 12(3), 706. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030706>

Dietrich, C. F., Bamber, J., Berzigotti, A., Bota, S., Cantisani, V., Castera, L., Cosgrove, D., Ferraioli, G., Friedrich-Rust, M., Gilja, O., Goertz, R., Karlas, T., de Knegt, R., de Ledinghen, V., Piscaglia, F., Procopet, B., Saftoiu, A., Sidhu, P., Sporea, I., & Thiele, M. (2017). EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 38(4), e16-e47. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>

Kronfli, N., Young, J., Wang, S., Cox, J., Walmsley, S., Hull, M., Cooper, C., Martel-Laferrriere, V., Wong, A., Pick, N., Klein, M. B., Barrett, L., Cohen, J., Conway, B., Cooper, C., Côté, P., Cox, J., Gill, J., Haider, S., ... Wong, D. (2020). Liver fibrosis in human immunodeficiency virus (HIV)-Hepatitis C virus (HCV) co-infection before and after sustained virologic response: What is the best noninvasive marker for monitoring regression? *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa702>

Loomba, R., & Adams, L. A. (2020). Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*, 69(7), 1343–1352. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317593>

Merli, M., Galli, L., Castagna, A., Salpietro, S., Gianotti, N., Messina, E., Poli, A., Morsica, G., Bagaglio, S., Cernuschi, M., Bigoloni, A., Uberti-Foppa, C., Lazzarin, A., & Hasson, H. (2016). Diagnostic accuracy of APRI, FIB-4 and Forns for the detection of liver cirrhosis in HIV/HCV-coinfected patients. *The New Microbiologica*, 39(2), 110–113.