

## НОВЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ДИСПЕРСИЯ И ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ В ДИГНОСТИКЕ ПОСТКОВИДНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

А.В. Зубарев\*, В.Е. Гажонова, Е.В. Гусакова, С.О. Чуркина, Е.В. Миронова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## NEW ULTRASOUND TECHNOLOGIES: SHEAR WAVE DISPERSION AND SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF POST-COVID-19 LIVER INJURY

A.V. Zubarev\*, V.E. Gajhonova, E.V. Gusakova, S.O. Churkina, E.V. Mironova

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: prof.zubarev@yandex.ru

### Аннотация

В статье рассматриваются вопросы применения новых ультразвуковых технологий с использованием эластографии сдвиговой волны для оценки повреждений печени у пациентов, страдающих диффузными заболеваниями печени и перенесших COVID-19. Предложен протокол проведения ультразвукового исследования печени методом эластографии сдвиговой волны. Оценена роль различных ультразвуковых маркеров эластографии сдвиговой волны в обнаружении и мониторинге повреждений паренхимы печени у пациентов, перенесших COVID-19, и у здоровых людей. Выявлены статистически значимые различия в показателях «воспалительного» маркера (цифровые значения дисперсии сдвиговой волны – SWD) пациентов «постковидной» группы, контрольной группы, а также пациентов с хронической патологией печени. Определены новые возможности применения дисперсии сдвиговой волны в оценке постковидных повреждений печени.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, повреждения печени, дисперсия сдвиговой волны, эластография сдвиговой волны, постковидный синдром.

### Abstract

This article discusses application of new ultrasound technologies using shear wave elastography to assess liver damage in patients with diffuse liver diseases who survived COVID-19. A protocol of ultrasound examination of the liver using shear wave elastography has been proposed. The role and significance of various ultrasonic markers of shear wave elastography in the detection and monitoring of liver parenchymal damage in patients after COVID-19 and in healthy people were evaluated. Statistically significant differences were found in indices of the "inflammatory" marker (numerical values of shear wave dispersion – SWD) in «post-COVID» patients, in controls, as well as in patients with chronic liver diseases. New potentials for applying the shear wave dispersion in the assessment of post-COVID liver damage have been identified.

**Key words:** COVID-19, liver injury, multiparametric ultrasound, shear wave dispersion, shear wave elastography, post-COVID-syndrome.

**Ссылка для цитирования:** Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Гусакова Е.В., Чуркина С.О., Миронова Е.В. Новые ультразвуковые технологии: дисперсия и эластография сдвиговой волны в диагностике постковидных повреждений печени. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 16–20.

### Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции. К настоящему времени в мире насчитывается более 380 млн случаев заболевания и около 5,7 млн летальных исходов [1]. Уже через несколько месяцев после начала пандемии стало очевидно, что не все реконвалесценты ощущают себя полностью здоровыми. Так, по данным ВОЗ, примерно у 10–20% пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 даже через 2 недели после острой фазы болезни сохраняется как минимум один симптом-признак, который невозможно объяснить иным диагнозом. В научной литературе появился даже специфический термин «long-COVID» (от англ. затяжной, длительный COVID), описывающий данное состояние [2–4]. Ясно, что число пациентов, требующих диспансерного наблюдения, будет постоянно возрастать. Как правило, осложнения развиваются после тяжелой формы течения болезни, однако они могут возникать и после легкой формы. Например, трудно объяснить постоянную апатию и слабость у многих перенесших COVID-19 пациентов, хотя все стандартные лабораторные

показатели находятся в пределах нормы и непосредственно после заболевания, и по прошествии нескольких месяцев. В этой связи большой интерес вызывает предположение о наличии у таких пациентов скрыто протекающего стеатогепатита, который и обуславливает данную симптоматику [5]. В ходе исследований было доказано, что вирус обладает чрезвычайно высокой органотропностью. Клетки, которые экспрессируют больше рецепторов ACE2, более уязвимы для SARS-CoV-2. ACE2 экспрессируется в различных системах органов, включая ткань печени. Известно, что в печени, в эндотелиальном слое мелких кровеносных сосудов и в холангиоцитах, высоко экспрессируется ACE2, при этом менее значительное количество – в гепатоцитах. Спектр потенциальных патологических механизмов повреждения печени может быть значительным из-за различных типов клеток, экспрессирующих ACE2, а также из-за того, что печень находится под сильным влиянием других систем органов и лекарств. У пациентов, перенесших инфекцию в средней и тяжелой форме, к повреждению печени приводят совокупность факторов: непосредственное действие вируса, токсическое действие лекарственных средств, иммунный ответ.

В этой связи возник интерес к методам простой, быстрой и неинвазивной диагностики состояния паренхимы печени, которые необременительны для пациентов, легко воспроизводимы и надежны. К таким методам относят ультразвуковое исследование паренхимы печени с помощью методики эластографии сдвиговой волны. Уже в первых публикациях, посвященных этой теме, было показано, что, используя методику оценки дисперсии сдвиговой волны, можно достаточно надежно определить наличие скрыто протекающих воспалительных процессов в печени [7–9]. О присутствии таких изменений свидетельствуют показатели сдвиговой дисперсии, определяемые при прохождении через ткань печени ультразвуковых волн. Сдвиговая дисперсия характеризует вязкость или вискозность печеночной ткани, что коррелирует с наличием в ней воспалительных изменений [7]. Таким образом, применяя во время ультразвукового исследования печени технологию эластографии сдвиговой волны и количественно оценивая дисперсию, можно не только обнаружить наличие скрыто протекающих воспалительных процессов в печеночной паренхиме, но и использовать этот показатель как маркер для лечения и мониторинга состояния печени.

Мы применили эту инновационную методику у пациентов, перенесших COVID-19, пациентов, страдающих другими заболеваниями печени, и в группе здоровых добровольцев. Первым методику определения дисперсии сдвиговой волны для выявления скрытых воспалительных изменений в паренхиме печени предложили японские исследователи K. Sugimoto и F. Moriyasu, использовавшие инновационные разработки компании Canon [6]. Были проведены экспериментальные исследования на животных, фантомах и различных эластографических моделях, которые показали информативность эластографии печени со сдвиговой дисперсией не только для выявления фиброза и стеатоза в паренхиме печени, но и для оценки скрытого стеатогепатита. Японскими исследователями было предложено использовать дисперсию сдвиговых волн при распространении ультразвуковых колебаний в печени как маркер наличия воспаления. В доступной литературе пока имеется ограниченное число публикаций по данной теме, что, вероятно, объясняется наличием данной технологии только у этого производителя аппаратуры, а также снижением числа биопсий печени в клиниках для верификации.

Целью настоящего исследования было изучить возможности эластографии сдвиговой волны для оценки состояния печеночной паренхимы в различных группах пациентов, перенесших COVID-19, при сопоставлении с контрольной группой для выявления скрытого стеатогепатита.

### Материалы и методы

Исследование началось в январе 2021 г. и продолжается в настоящее время. На момент написания статьи в исследование включено 98 человек (табл. 1), 30 из них перенесли COVID-19 в течение последних 10 месяцев, остальные 68 человек не болели COVID-19, что было лабораторно подтверждено отсутствием повышения титра антител IgG и IgM anti-SARS-CoV-2. 38 обследованных из 68 человек «ковидной» группы составили контрольную группу. Остальные 30 человек имели различные хронические заболевания, влияющие на состояние печени, такие как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), застойная сердечная недостаточность, хронические вирусные гепатиты.

Пациенты «ковидной» группы перенесли инфекцию в различных формах: без госпитализации и пневмонии, средней степени тяжести с пневмонией (КТ 1, 2) и лечением в стационаре, тяжелая форма COVID-19 с лечением в реанимационном отделении.

Таблица 1

### Группы испытуемых

| Всего (n = 98)    |  |  |
|-------------------|--|--|
| Норма<br>(n = 38) | Патология (n = 60)                             |  |
|                   | COVID-19 (n = 30)<br>Другие патологии (n = 30) |  |

### Лабораторные методы исследований

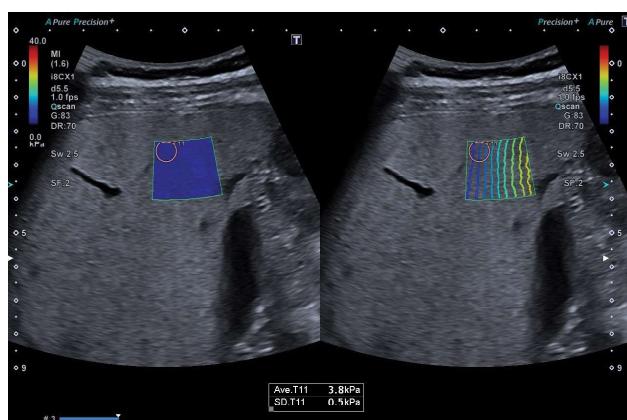
У всех пациентов с патологией был проведен биохимический анализ крови для оценки состояния печени (аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза, билирубин и его фракции, С-реактивный белок), также была проверена система гемостаза (протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), D-димер). У всех испытуемых был измерен уровень антител IgM и IgG SARS-CoV-19.

### Ультразвуковая эластометрия

Всем испытуемым было проведено мультипараметрическое ультразвуковое исследование печени с применением методик эластографии и дисперсии сдвиговой волны, измерения индекса затухания ультразвуковой волны (методика измерения уровня стеатоза в гепатоцитах). Исследование было проведено на ультразвуковом аппарате экспертного класса Canon Aplio i800.

Новая методика эластометрии сдвиговой волны (Shear Wave Elastography, SWE) была впервые апробирована в нашей стране на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. В отличие от широко распространенных в большинстве клиник методик эластографии печени, используемых для оценки фиброза и стеатоза печеночной паренхимы, мы дополнительно применили инновационную методику с расчетом дисперсии сдвиговой волны. Дисперсия сдвиговой волны (Shear Wave Dispersion, SWD) – это новый показатель состояния паренхиматозного органа. Разработчики данной методики предложили с ее помощью оценивать степень вязкости или вязкоэластичности паренхимы печени. Известно, что при наличии воспаления паренхима печени меняет свои эластичные свойства и становится более «вязкой», что соответственно можно измерить, используя специальные расчеты распространения ультразвуковых сдвиговых волн в тканях. Для сравнения, при классической эластографии печени врач оценивает эластичность или жесткость паренхимы печени в килопаскалях (kPa) и затухание эхосигнала в дистальных отделах органа, свидетельствующее о жировой инфильтрации. Индекс затухания ультразвуковой волны (Attenuation Imaging, ATI) позволяет количественно оценить уровень стеатоза в паренхиме печени. С увеличением содержания жира в клетках растет степень поглощения ультразвукового сигнала, а значит, становится выше данный параметр. Предложенная японскими исследователями принципиально новая методика дисперсии сдвиговой волны расширяет возможности эластографии печени. Здесь показатели эластометрии (SWE) и дисперсии сдвиговой волны (SWD) рассчитываются одновременно (рис. 1), используются 13 показателей. Индекс затухания ультразвуковой волны (ATI) измеряется в отдельном режиме (рис. 2), рассчитывается на основе 5 измерений (табл. 2).

Мы разработали собственный протокол, который включает последовательное проведение всех необходимых стандартных измерений, базирующихся на предложенных японскими авторами критериях. Протокол содержит комплекс мультипа-



**Рис. 1. Измерение степени фиброза (SWE) и вязкости (SWD) ткани печени при ультразвуковом исследовании по методике эластографии сдвиговой волны**



**Рис. 2. Измерение коэффициента затухания ультразвукового сигнала (ATI) (показатель степени стеатоза паренхимы печени)**

**Таблица 2**

**Референсные значения аппарата Canon RP Medical Systems**

| Показатель                                 | Норма   | Незначительное повышение | Умеренное повышение | Значительное повышение |
|--|---------|--------------------------|---------------------|------------------------|
| Эластометрия сдвиговой волны, SWE, kPa     | < 7,1   | 7,11–9,49                | 9,5–10,49           | > 10,5                 |
| Дисперсия сдвиговой волны, SWD, (cm/s)/kHz | < 12,00 | 12,00–13,99              | 14,00–15,99         | > 16,00                |
| Поглощение, ATI, dB/cm/MHz                 | < 0,63  | 0,63–0,71                | 0,72–0,80           | > 0,81                 |

### МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ

Эластометрия сдвиговой волны (SWE – Shear Wave Elastography) – фибросканирование печени.

Измерения проводились в IV, V, VI и VII сегментах правой доли печени, из переднего межреберного доступа на уровне 5–10-го межреберий. В расчет были взяты 13 независимых измерений, средний показатель эластометрии сдвиговой волны равен X kPa ( $SD \pm 0,3$  kPa).

**Референсные значения SWE:** F0–F1 < 7,1; F2 = 7,2–9,49; F3 = 9,5–10,49; F4 > 10,5

Дисперсия сдвиговой волны (SWD – Shear Wave Dispersion) – показатель активности воспалительного процесса. Средний показатель дисперсии сдвиговой волны равен Y (cm/s)/kHz ( $SD \pm 0,28$  (cm/s)/kHz).

**Референсные значения SWD:** A1 < 12,0; A2 = 12,1–13,99; A3 = 14,0–15,9; A4 > 16,0

Коэффициент затухания (ATI – Attenuation Imaging) – показатель степени жировой инфильтрации.

При исследовании коэффициента затухания (Attenuation Imaging) в расчет были взяты 5 независимых измерений, средний показатель коэффициента затухания равен Z dB/cm/MHz.

**Референсные значения ATI:** S0 < 0,63; S1 = 0,64–0,71; S2 = 0,72–0,8; S3 > 0,81

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам мультипарараметрического (SWE, SWD, ATI) ультразвукового исследования печени, средняя жесткость ткани составляет X kPa, что соответствует стадии фиброза по шкале METAVIR F0–F4 (отсутствие фиброза/начальные проявления/умеренно выраженный фиброз/цирротические изменения).

Средний показатель дисперсии сдвиговой волны равен Y (cm/s)/kHz, что соответствует стадии A1–A4 (отсутствие воспаления/начальные проявления воспаления/умеренно выраженный воспалительный процесс/высокая вероятность наличия активного воспалительного процесса).

Коэффициент затухания в паренхиме печени равен Z dB/cm/mHz, что соответствует S0–S3 степени жировой инфильтрации (отсутствует/начальные проявления/умеренно выраженная/значимая).

Референсные значения предоставлены компанией Canon RP Medical Systems

**Рис. 3. Образец протокола и заключения**

раметрических измерений, необходимых для ультразвуковой характеристики паренхимы печени. Четкое следование единому протоколу позволило нам унифицировать и сравнить данные у всех пациентов (рис. 3).

### Результаты

Согласно проведенному исследованию, имелись статистически значимые различия в средних показателях сдвиговой волны (SWE) у пациентов, перенесших COVID-19, и у пациентов

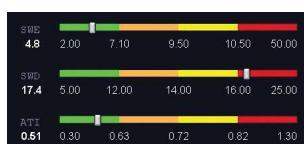
с хронической патологией печени по сравнению с группой нормы ( $p < 0,05$ ) (табл. 3, 4, рис. 4).

У большинства обследованных показатель эластичности ткани SWE (степень фиброза) не выходил за пределы нормальных значений. Самые высокие показатели были получены у пациентов, страдающих хронической патологией печени, обусловленной НАЖБП, застойной сердечной недостаточностью, хроническими вирусными гепатитами (табл. 3, 4).





**Рис. 7. Результаты измерений пациента из контрольной группы.**  
Все значения находятся в пределах «зеленой» зоны и количественно соответствуют показателям нормы



**Рис. 8. У пациента, переболевшего COVID-19, показатель дисперсии сдвиговой формы находится в пределах «красной» зоны. Числовые значения демонстрируют показатели, характерные для активного воспалительного процесса в паренхиме печени**

Наличие декомпенсированного цирроза печени определяет не только повышенный риск развития более тяжелых форм COVID-19, но и прогрессирование собственно хронического заболевания печени.

Консенсус Baveno VI для исключения и диагностики компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени (cACLD) при отсутствии других клинических признаков предложил измерять показатели жесткости печени. По данным транзистентной эластографии, порог составил  $< 10$  и  $> 15$  кПа (чувствительность 75%, специфичность 96%) [10].

Для описания спектра выраженного фиброза и цирроза у бессимптомных пациентов был введен термин «компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени» (cACLD). Были также определены альтернативные значения. В более свежих публикациях уже имеются данные о значениях пороговой жесткости  $< 7$  и  $> 12$  кПа, которые обеспечивают более высокую общую точность для диагностики или исключения cACLD (информативность Se/Sp 91/92%). При алкогольном заболевании печени и НАЖБП (ALD и NAFLD) используют критерий отсечения  $< 8$  кПа для исключения хронического прогрессирующего компенсированного заболевания печени (Se = 93%) [11].

Для достижения эффективных результатов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 существенное значение имеют тщательное клиническое мониторирование, персонифицированный подход к лечению каждого пациента с учетом коморбидности, иммунного статуса, межлекарственных взаимодействий. Изменения функциональных показателей печени, обнаруживаемые при COVID-19, ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Механизм прямой цитотоксичности вследствие активной репликации SARS-CoV-2 в гепатоцитах не совсем ясен и, по-видимому, обусловлен возможной пролиферацией гепатоцитов, повреждением печени в ответ на системное воспаление и развитием лекарственной гепатотоксичности.

Начатое нами пилотное исследование имеет ряд существенных ограничений, связанных с невозможностью полностью исключить наличие исходной патологии печени у постковидных пациентов, а также не учитывалась степень тяжести заболевания в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Таким образом, проведенное исследование помогло оценить диагностическую ценность инновационных методик ультразвукового сканирования печени на основе эластографии сдвиговой волны. Применение методики дисперсии сдвиговой волны позволяет заподозрить присутствие в печени скрытого стеатогепатита (рис. 7, 8). Конечно, полу-

ченные предварительные результаты нуждаются в проверке другими исследованиями и морфологической верификации диагнозов.

## Выводы

1. Дисперсия сдвиговой волны при эластометрии печени помогает измерять вязкость ее паренхимы и косвенно свидетельствует о наличии или отсутствии воспалительных изменений. Этот показатель позволяет количественно измерять уровень воспаления в паренхиме печени, особенно у пациентов, перенесших COVID-19.

2. Методика оценки дисперсии сдвиговой волны может использоваться для мониторинга состояния печени у пациентов с COVID-19 и служить для контроля качества проводимого лечения.

3. Проведенное нами пилотное ультразвуковое исследование печени позволяет рекомендовать выполнение контрольной эластографии печени с оценкой дисперсии сдвиговой волны каждые три месяца, особенно у пациентов, получающих лечение по поводу постковидного синдрома.

## Литература

1. COVID-19. Мировая статистика здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2021. URL: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>.
2. Diaz J.V., Soriano J.B. A Delphi consensus to advance on a clinical case definition for post COVID-19 condition: a WHO protocol // Protocol Exchange, 2021.
3. Iqbal F.M., Lam K., Sounderajah V. et al. Characteristics and predictors of acute and chronic postCOVID syndrome: a systematic review and meta-analysis // EClinicalMedicine eCollection. – 2021. – V. 36. – P. 100899.
4. Сориано Д., Диас Д., Маршал Д. и др. ВОЗ. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом Дельфийского консенсуса. 2021.
5. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhan Y. et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – a systematic review and meta-analysis // Ann Hepatol. – 2021. – V. 21. – P. 100273.
6. Sugimoto K., Moriyasu F., Oshiro H. et al. The role of multiparametric US of the liver for the evaluation of nonalcoholic steatohepatitis // Radiology. – 2020. – V. 296. – № 3. – P. 532–540.
7. Trebicka J., Gu W., de Ledinghen V. et al. Two-dimensional shear wave elastography predicts survival in advanced chronic liver // Gut. – 2022. – V. 71. – № 2. – P. 402–414.
8. Otesteanu C.F., Chintada B.R., Rominger M.B. et al. Spectral quantification of nonlinear elasticity using acousto-elasticity and shear-wave dispersion // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. – 2019. – V. 66. – № 12. – P. 1845–1855.
9. Trout T.A., Xanthakos S.A., Bennett P.S., Dillman J.R. Liver shear wave speed and other quantitative ultrasound measures of liver parenchyma: prospective evaluation in healthy children and adults // AJR Am J Roentgenol. – 2020. – V. 214. – № 3. – P. 557–565.
10. Ji Y., Li J., He Q. et al. Baveno VI elastography criteria for ruling in cACLD works well in patients with MAFLD // J Hepatol. – 2021. – V. 75. – № 5. – P. 1243–1245.
11. Papatheodoridi M., Hiriart J.B., Lupsor-Platonet M. et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease // Hepatol. – 2021. – V. 74. – № 5. – P. 1109–1116.
12. Ji D., Zhang D., Yang T. et al. Effect of COVID-19 on patients with compensated chronic liver diseases // Hepatol Int. – 2020. – V. 14. – № 5. – P. 701–710.