

Еластографія зсувної хвилі в оцінці морфологічних змін підшлункової залози при хронічному панкреатиті

О.М. Бабій, Б.Ф. Шевченко, І.С. Коненко, Н.Г. Гравіровська,

Н.Ю. Ошмянська, С.В. Ущина

Державна Установа «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро

Реферат.

Мета. Встановити чутливість і специфічність еластографії зсувної хвилі в оцінці морфологічних змін підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті (ХП).

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз доопераційних результатів еластографії зсувної хвилі з даними морфологічних досліджень біоптатів ПЗ отриманих у 68 пацієнтів, оперованих з приводу ускладнень ХП (основна група) і 30 пацієнтів без ознак ХП (контрольна група).

Результати. Застосування методу еластографії зсувної хвилі ПЗ при ХП дозволило розробити діагностичну модель високої якості з чутливістю 80,1 % і специфічністю 86,4 %. За кольоровим паттерном та жорсткістю паренхіми ПЗ верифіковано морфологічні зміни органу в стадії раннього і пізнього фіброзу ПЗ на тлі активного та неактивного запалення її паренхіми.

Висновки. Виділені найбільш достовірні цифрові показники еластографії зсувної хвилі в неінвазивній оцінці активності запалення та стадії фіброзної трансформації ПЗ при ХП.

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, фіброз, запалення, еластографія зсувної хвилі, морфологія.

Shear wave elastography in the assessment of morphological changes of pancreas in chronic pancreatitis

O.M. Babii, B.F. Shevchenko, I.S. Konenko, N.G. Gravirovskaya, N.Y.

Oshmyanskaya, S.V. Ushchina

SI “Institute of Gastroenterology of National Academy of Gastroenterology of Sciences Ukraine”, Dnipro

Abstract

Objective. To establish the sensitivity and specificity of shear wave elastography (SWE) in the evaluation of morphological changes of pancreas in chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. There was performed a retrospective analysis of comparison of preoperative results of radiation diagnostic methods (SWE) with morphological studies of pancreatic biopsy specimens in 68 patients (main group) operated with complications of CP between January 2013 and December 2016 and 30 patients without symptoms of CP (control group).

Results. Application of the method of SWE of pancreas in CP allowed to develop a diagnostic model of high quality with a sensitivity of 80,1 % and a specificity of 86,4 %. The color pattern and the rigidity of pancreas parenchyma verified morphological changes in the organ: the stages of early and late fibrosis of the pancreas on the background of active and inactive inflammation of its parenchyma.

Conclusions. There were determined the most reliable numerical indices SWE of non-invasive evaluation of morphological changes of pancreas in CP for determination of inflammation activity and stage of fibrous transformation of pancreas.

Keywords: pancreas, chronic pancreatitis, fibrosis, inflammation, shear wave elastography, morphology

Вступ. Модернізація різних методів візуалізації підшлункової залози (ПЗ) орієнтована на максимально можливу оцінку морфологічних змін в її паренхімі. В останні роки розроблено методи, що дозволяють оцінити структуру тканини ПЗ з урахуванням її «жорсткості» та «еластичності» [1, 2].

Один з таких методів – еластографія зсувної хвилі – Shear Wave Elastography (SWE), в основі якого лежить принцип збудження в тканинах ультразвуковим променем поперечних зсувних хвиль і реєстрації швидкості їх пробігу другим зондуючим ультразвуковим променем. Швидкість поширення хвиль тим вище, чим вище жорсткість тканини. Кількісно результат SWE виражається або у вигляді показників швидкості зсувних хвиль в м/с, або модуля пружності Юнга в кілопаскалях (кПа). Показано, що жорсткість паренхіматозних органів корелює з їх фіброзною трансформацією. [1, 2, 3].

На даний час можливості SWE активно використовується в діагностиці злоякісних утворень різних локалізацій. Є публікації про успішне застосування цього методу для визначення ступеня фіброзу печінки [4]. Однак, питання діагностики хронічного панкреатиту (ХП) за допомогою транскутанної SWE ПЗ розглядаються лише в поодиноких закордонних роботах [5, 6, 7, 8, 9].

Вітчизняні публікації про SWE ПЗ майже відсутні [10]. Є одна вагома вітчизняна робота, в якій було проведено порівняння інтраопераційних даних пальпації ПЗ з даними компресійної еластометрії. Було встановлено прямий кореляційний зв'язок ($R=0,75$; $p<0,01$) між пальпаторною та еластометричною твердістю головки ПЗ, а також прямий сильний кореляційний зв'язок між пальпаторною та еластометричною твердістю тіла і хвоста ПЗ ($R=0,87$ і $0,83$ відповідно; $p<0,01$). За даними автора, твердість ПЗ та ускладнення ХП – дві ознаки, які визначають основну клінічну симптоматику, вибір операції і тяжкість ХП [11].

Знання локалізації і обсягу трансформованої тканини ПЗ при ХП дозволяє наблизитися до селективності застосування органозберігаючих операцій за рахунок чіткого визначення зон паренхіми ПЗ, що підлягають резекції. У цьому

плані становить інтерес проведення порівняльного аналізу показників SWE і морфологічних даних стадії фіброзної трансформації та запалення ПЗ при ХП.

Мета дослідження. Встановити чутливість і специфічність SWE в оцінці морфологічних змін ПЗ при ХП.

Матеріали та методи. В основу роботи покладені результати ретроспективного аналізу даних обстеження і лікування 68 пацієнтів з ускладненнями ХП (чоловіків – 47 (69,1 %), жінок – 21 (30,9 %), у віці 26-76 років, в середньому $(46,1 \pm 3,4)$ років оперованих у відділенні хірургії органів травлення інституту з січня 2013 по грудень 2016 року.

Показаннями для виконання хірургічних втручань у хворих на ХП, обумовлений ускладненим перебігом, були: постійний або рецидивуючий больовий синдром, протокова панкреатична гіпертензія, вірсунгодилятація, вірсунголітіаз, стриктури головної панкреатичної протоки, кальциноз панкреатичної паренхіми, постнекротичні кісти, нориці ПЗ, стеноз термінального відділу холедоха з механічною жовтяницею та / або дванадцятипалої кишки (дуоденальна непрохідність), портална гіпертензія. Контрольну групу ($n = 30$) склали особи, без ознак ХП, яким виконувалося ультразвукове дослідження жорсткості ПЗ. Проведено зіставлення доопераційних результатів SWE з даними морфологічних досліджень біоптатів ПЗ, отриманих інтраопераційно.

Ультразвукову еластографію та еластометрію ПЗ проводили транскутанним доступом методом SWE за допомогою датчика для конвексного сканування частотою 1-5 МГц при використанні ультразвукового сканера «SONEUS P7» (Харків, Україна). Консистенцію ПЗ оцінювали за характером кольорового картування і його розподілу за шкалою «blue-light – blue – green – yellow – red color». «Жорсткість» тканини ПЗ за SWE оцінювали в кілопаскалях (кПа). Для цього проводили не менше двох вимірювань SWE в ділянці головки, тіла і хвоста ПЗ. Отримані показники порівнювали з даними SWE здорових осіб, де середній показник жорсткості складав $3,2-4,38$ ($3,88 \pm 0,43$) кПа, без

достовірної відмінності між анатомічними відділами органу – головка ($4,05 \pm 0,33$) кПа, тіло – ($3,86 \pm 0,46$) кПа, хвіст ($3,73 \pm 0,53$) кПа.

Морфологічні дослідження проводили у біоптатах анатомічних відділів ПЗ (головка, тіло, хвіст), забір яких проводили під час планових операцій. При оцінці морфологічного стану ПЗ при ХП акцентувались на визначенні ступеня фіброзу за М. Stolte [12] та активності запалення паренхіми (нейтрофільна або лімфоплазмоцитарна інфільтрація). За допомогою комп'ютерної морфометрії визначали співвідношення площі фіброзної тканини до загальної площі біоптата, застосовуючи програму Image J 1.45S («National Institutes of Health», USA). Розрахунок статистичних даних проводили за допомогою програмного пакета MedCalc v12.7.0.0 Craced-EAT (<http://www.medcalc.org/download.php>).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0 for Windows. Різниця вважалася достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (P) був нижчим за 0,05. Кореляційний аналіз виконували за Спірменом. Ефективність діагностики оцінювалася за допомогою побудови кривої (ROC-аналіз) при різних точках розподілу значень показників. Інформативність показника оцінювалася за величиною площі під ROC-кривою (AUC). Чим ближче крива до діагоналі ($AUC = 0,5$), тим нижче діагностична цінність показника; чим ближче площа під кривою до 1, тим ефективніше діагностичний тест.

Результати досліджень.

При гістологічному дослідженні біоптатів ПЗ, отриманих під час хірургічного втручання достовірна різниця ($p < 0,05$) фіброзної трансформації паренхіми ПЗ спостерігалась тільки в сполученні морфометричних показників I та II ступеню фіброзу ПЗ ($20,57 \pm 3,52$) % з III та IV ступенем фіброзу ПЗ ($73,02 \pm 3,33$) %, тому, в подальшому дослідженні, проводили порівняльний аналіз між ранньою (I та II ступінь за М. Stolte) та пізньою стадією фіброзу (III та IV ступінь за М. Stolte) ПЗ.

Морфологічні ознаки активного запалення паренхіми ПЗ, для яких була

характерна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами, зустрічались у 44,2 %, а ознаки неактивного запалення, для яких була характерна лімфоцитарна інфільтрація, зустрічались у 55,8 % випадків при ХП.

При зіставленні показників SWE нормальної ПЗ і ПЗ при ХП з даними гістологічного дослідження біоптатів ПЗ, отриманих під час операції, відмічено достовірне збільшення жорсткості тканини ($p < 0,05$) головки, тіла і хвоста ПЗ при ХП – ($4,05 \pm 0,33$) кПа, ($3,86 \pm 0,46$) кПа та ($3,73 \pm 0,53$) кПа проти ($8,65 \pm 1,43$) кПа, ($7,31 \pm 0,64$) кПа та ($8,19 \pm 0,96$) кПа при нормальній ПЗ відповідно.

При ранній та пізній стадіях фіброзу ПЗ при ХП відмічалась достовірна різниця між активним та неактивним запаленням тільки в головці ПЗ – вище в 1,3 ($p < 0,05$) та 1,7 рази ($p < 0,05$) відповідно. При пізній стадії фіброзу ПЗ встановлено достовірне збільшення SWE показників жорсткості – в головці ПЗ в 2,2 рази ($p < 0,05$), в тілі ПЗ – в 1,3 рази ($p < 0,05$). Величина жорсткості паренхіми ПЗ позитивно корелювала з нерівністю її контурів – ($r = 0,889$; $p = 0,04$).

Проведення ROC-аналізу отриманих даних дозволили встановити високу якість діагностичної моделі для SWE оцінки стадії фіброзної трансформації анатомічних відділів ПЗ при ХП, так як середні показники AUC головки ПЗ = 0,843 (95% ДІ 0,619-0,963; $p < 0,0005$). Порогове значення середніх показників SWE головки ПЗ, вище якого діагностували пізню стадію фіброзу ПЗ при ХП, складало $> 7,05$ кПа. Чутливість, специфічність, PPV і NPV склали 83,3 %, 88,9 %, 90,0 % і 80,0 % відповідно.

Висока якість діагностичної моделі встановлена для середніх показників тіла ПЗ, де AUC = 0,748 (95% ДІ 0,531-0,901; $p < 0,0279$). Порогове значення середніх показників SWE тіла ПЗ, вище якого діагностували пізню стадію фіброзу ПЗ при ХП, складало $> 6,80$ кПа. Чутливість, специфічність, PPV і NPV склали 81,8 %, 76,9 %, 74,9 % і 83,3 % відповідно.

При проведенні ROC-аналізу показників SWE в оцінці активності запалення на тлі фіброзної трансформації ПЗ при ХП встановлена висока якість

діагностичної моделі. Так, показники AUC відмінності активного запалення від неактивного при ранній стадії фіброзу ПЗ = 0,727 (95% ДІ 0,513-0,884; p=0,003).

При ранній стадії фіброзу ПЗ AUC=0,727 (95% ДІ 0,513-0,884; p<0,01), порогове значення середніх показників запалення в ПЗ при ХП, вище якого діагностували активне запалення, складало > 4,46 кПа. Чутливість, специфічність, PPV і NPV склали 73,3 %, 80,0 %, 84,6 % і 66,6 % відповідно. При пізній стадії фіброзу ПЗ AUC=0,972 (95% ДІ 0,759-1,000; p<0,0001), порогове значення активного запалення складало > 9,05 кПа. Чутливість, специфічність, PPV і NPV склали 87,5 %, 100,0 %, 100,0 % і 90,0 % відповідно.

Встановлено, що нормальна жорсткість ПЗ без ознак фіброзу складала (3,88±0,43) кПа і виглядала в кольорі, як блакитна, при налаштуванні приладу в діапазоні шкали жорсткості в кПа від 0 до 60.

Обговорення.

Відомі променеві методи дослідження (УЗД, СМКТ, МРТ, ЕРПХГ) демонструють високу чутливість у діагностиці ускладнень ХП, однак, мають недостатню чутливість у визначенні активності запалення і ступеня фіброзної трансформації паренхіми ПЗ при ХП [8, 9].

При зіставленні показників УЗД та СМКТ в неінвазивній оцінці активності запалення та стадії фіброзної трансформації паренхіми ПЗ при ХП з даними гістологічних досліджень біоптатів, отриманих під час операції, встановлена низька чутливість і недостатня точність методів, що співпадає і з даними літератури [8]. За даними СМКТ відмічена перевага методу лише в діагностиці кальцинатів паренхіми ПЗ, а за даними УЗД – конкрементів в головній панкреатичній протоці ПЗ.

До того ж, діагностичні стандарти при ХП різняться між науково-дослідними і медичними центрами в залежності від умов оснащення і можливості проведення гістологічного, променевого або функціонального методів досліджень [13].

На відміну від даних УЗД та СМКТ за даними ROC-аналізу встановлені висока чутливість, специфічність і точність методу SWE з соноеластометрією в неінвазивній оцінці пізньої стадії фіброзу ПЗ: порогове значення складало $> 7,05$ кПа для головки ПЗ (з чутливістю 83,3 % і специфічністю 88,9 %) та $> 6,80$ кПа для тіла ПЗ (з чутливістю 81,8 % і специфічністю 76,9 %). В оцінці активності запалення для ранньої стадії фіброзу ПЗ порогове значення складало $> 4,46$ кПа (з чутливістю 80,0 % і специфічністю 84,6 %), а для пізньої стадії фіброзу ПЗ $> 9,05$ кПа (з чутливістю 87,5 % і специфічністю 100,0 %), (Пат. UA № 110869). Таким чином, виділені найбільш достовірні цифрові показники SWE активності запалення та стадії фіброзної трансформації ПЗ при ХП.

Висновки.

1. Метод транскутанної SWE можна використовувати в неінвазивній оцінці морфологічних змін ПЗ при ХП.

2. Зіставлення даних SWE і результатів гістологічного дослідження біоптатів ПЗ при ХП дозволили визначити кольоровий паттерн та числові інтервали для характеристики стадії фіброзу ПЗ на тлі активності запалення при ХП:

А) при SWE в синьо-блакитному кольорі і жорсткістю $< 4,46$ кПа верифікують діагноз ХП у ранній стадії фіброзу на тлі неактивного запалення паренхіми ПЗ;

Б) при SWE в блакитно-зеленому кольорі в діапазоні 4,47-7,05 кПа – ХП у ранній стадії фіброзу на тлі активного запалення паренхіми ПЗ;

В) при SWE в зелено-жовтому кольорі в діапазоні 7,06-9,04 кПа – ХП у пізній стадії фіброзу на тлі неактивного запалення паренхіми ПЗ;

Г) при SWE в жовто-червоному кольорі жорсткістю $> 9,05$ кПа – ХП у пізній стадії фіброзу на тлі активного запалення паренхіми ПЗ.

References

1. Kawada N, Tanaka S, Uehara H, Takakura R, Katayama K, Fukuda J, et al. Potential use of point shear wave elastography for the pancreas : a single center prospective study. Eur. J. Radiol. 2014 Apr;83(4):620-4. doi:

10.1016/j.ejrad.2013.11.029. Epub 2013 Dec 27.

2. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991 Apr;13(2):111-34. doi:10.1177/016173469101300201.

3. Dynnyk OB, Zhajvoronok MM, Kobylyak NM, Harchenko MC. Ultrazvukova elastografiya: teoriya i praktyka stvorenniya navchalnogo trenazhera [Ultrasound Elastography: The theory and practice of creating a training simulator] *Promeneva diagnostyka, promeneva terapiya*. 2014;3:42–53. [In Ukrainian].

4. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705-13.

5. Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Hara K, Nonogaki K, et al. Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas*. 2009 Jan;38(1):17-22. doi: 10.1097/MPA.0b013e318184db78.

6. Săftoiu A, Vilman P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy*. 2011 Jul;43(7):596-603. doi: 10.1055/s-0030-1256314. Epub 2011 Mar 24.

7. Park MK, Jo J, Kwon H, Cho JH, Oh JY, Noh MH, et al. Usefulness of acoustic radiation force impulse elastography in the differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic lesions. *Ultrasonography*. 2014 Jan;33(1):26-33. doi: 10.14366/usg.13017. Epub 2013 Dec 9.

8. Kuwahara T, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Sugimoto H, Hayashi D, et al. Quantitative evaluation of pancreatic tumor fibrosis using shear wave elastography. *Pancreatology*. 2016 Nov-Dec;16(6):1063-1068. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.012. Epub 2016 Sep 23.

9. Kuwahara T, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Yamamura T, et al. Usefulness of shear wave elastography as a quantitative diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar;33(3):756-761. doi:

10.1111/jgh.13926.

10. Gal'perin Je. I. Klassifikaciya hronicheskogo pankreatita: opredelenie tyazhesti, vybor metoda lecheniya i neobhodimoy operacii [Classification of chronic pancreatitis: determination of severity, choice of method of treatment and necessary operation]. Annaly hirurgicheskoy gepatologii. 2013; 18(4):83–92. [In Russian].

11. Je. O. Barannyk, G. V. Lins'ka, O. B. Dynnyk, A. I. Marusenko. Artefakty ta metodychni pomylyky zsuvohvyl'ovoji elastografiji [Artifacts and methodological mistakes of shear-wave elastography] Promeneva diagnostyka, promeneva terapiya. 2015;1:61–71. [In Ukrainian].

12. Morgenroth K, Kozuschek W. Pancreatitis. Berlin-New York: Walter de Gruyter; 1991. 120 p.

13. Trikudanathan G, Munigala S, Barlass U, Malli A, Han Y, Sekulic M, et al. Evaluation of Rosemont criteria for non-calcific chronic pancreatitis (NCCP) based on histopathology – A retrospective study. Pancreatology. 2017 Jan - Feb;17(1):63-69. doi: 10.1016/j.pan.2016.10.010. Epub 2016 Oct 26.

Babii Oleksandr M. - MD, Doctor of Sci (Med)

senior Researcher in Department of Surgery of Digestive, SI “Institute of Gastroenterology of National Academy of Gastroenterology of Sciences Ukraine”

Slobozhansky Avenue, 96, 49074, Dnipro, Ukraine

Tel. +380562 27 05 59, +38 067 902 00 42

E-mail: Aleksandr_babiy@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Shevchenko Boris F. - MD, Doctor of Sci (Med), Professor,

Chief Researcher in Department of Surgery of Digestive, SI “Institute of Gastroenterology of National Academy of Gastroenterology of Sciences Ukraine”

Slobozhansky Avenue, 96, 49074, Dnipro, Ukraine

Tel. +380562 27 05 59, +38 050 3629595

E-mail: shebef1945@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

Konenko Iryna S.,

Researcher in Department of Minimally invasive Surgery and Instrumental Diagnostics, SI “Institute of Gastroenterology of National Academy of Gastroenterology of Sciences Ukraine”,

Slobozhansky Avenue, 96, 49074, Dnipro, Ukraine

Tel. +38096 727 90 60, +38 097 0407544

E-mail: irynakonenko@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0002-7619-699X>

Gravirovskaya Nina G., PhD (Med)

senior Researcher in Department of Minimally invasive Surgery and Instrumental Diagnostics, SI “Institute of Gastroenterology of National Academy of Gastroenterology of Sciences Ukraine”, Slobozhansky Avenue, 96, 49074, Dnipro, Ukraine

Tel. +380562 27 59 16, +38 098 8284547

E-mail: gastro.grav@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6685-4322>

Oshmyanskaya Natalia Y., PhD (Med)

senior Researcher in Department of Pathomorphology,
SI “Institute of Gastroenterology of National Academy of Gastroenterology of
Sciences Ukraine”, Slobozhansky Avenue, 96, 49074, Dnipro, Ukraine

Tel. +380562 27 59 16

E-mail: betinafei@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7462-7461>

Ushchina Svitlana V.,

head in Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy,
SI “Institute of Gastroenterology of National Academy of Gastroenterology of
Sciences Ukraine”, Slobozhansky Avenue, 96, 49074, Dnipro, Ukraine

Tel. +380562 27 05 59, +398 067 560 02 35

E-mail: ushchinas@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2014-1399>

Фінансування

Робота виконана за бюджетні кошти в рамках науково-дослідної роботи відділу хірургії органів травлення «Вивчити особливості формування кістозних утворень підшлункової залози та удосконалити діагностику і хірургічне лікування з застосуванням мініінвазивних технологій» (2014-2016 рр., № держреєстрації 0114U001005).

Внесок авторів

Babii Oleksandr M.

збір клінічного матеріалу, аналіз наукової літератури, оперативні втручання, статистична обробка матеріалу, аналіз результатів досліджень та узагальнення отриманих результатів.

Shevchenko Boris F.

належить ідея та обґрунтована мета дослідження, виконання оперативних втручань, узагальнення отриманих результатів.

Konenko Iryna S.

Проведення ультразвукового дослідження, доповненого еластографією та еластометрією, літературний огляд, створення фрагменту електронної бази

Gravirovskaya Nina G.

Проведення ультразвукового дослідження, доповненого еластографією та еластометрією, створення фрагменту електронної бази

Oshmyanskaya Natalia Y.

Проведення морфологічного і морфометричного досліджень біоптатів, створення фрагменту електронної бази

Ushchina Svitlana V.

участь в аналізі та математичній обробці даних, отриманих під час досліджень, підготовка статті до друку.

Конфлікт інтересів: відсутній.