

DOI: 10.26693/jmbs06.04.111

УДК 616.37-002-006.327-073

Ратчик В. М., Турицька Т. Г., Олійников Г. В.

ІНВАЗИВНА ТА НЕІНВАЗИВНА ДІАГНОСТИКА ФІБРОЗУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМИ ФОРМАМИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара,
Дніпро, Україна

Мета. Виявити закономірності змін стану паренхіми підшлункової залози у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту з оцінкою діагностичної ефективності зсувнохвильової еластометрії (графії).

Матеріали та методи. За період з 2006 по 2018 рр. обстежено 58 пацієнтів з ускладненими формами хронічного панкреатиту. Вік хворих у середньому дорівнював (47,1±3,2) роки. Анамнез захворювання складав від 3 до 15 років. Морфометричні дослідження виконані на матеріалі зрізів біопсій підшлункової залози, отриманих під час оперативних втручань. Ультразвукова еластометрія та еластографія паренхіми підшлункової залози проводилися транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі Shear Wave Elastography. Узгодженість програмного забезпечення оцінювалася за характером колірною картування.

Результати. Морфометрія об'ємних частин структурних компонентів підшлункової залози показала, що з розвитком ускладненого хронічного панкреатиту відзначається збільшення площі фіброзної тканини та зменшення площі ацинарних компонентів. Доказом цього є сильний зворотній взаємозв'язок між ступенем фіброзу та об'ємною часткою ацинарної тканини ($r = -0,83$; $p < 0,05$), а також прямий зв'язок між ступенем фіброзу та об'ємною часткою сполучної тканини ($r = 0,61$; $p < 0,05$). Якщо при фіброзі III ступеню ацинарна тканина займала (25,39±2,01) %, сполучна – (64,33±3,85) %, жирова – (6,42±4,48) %, то при фіброзі IV ступеню відмічали наступне: частка ацинарної тканини становила всього лише (2,86±0,76) %, сполучної – (74,11±4,17) %, а (20,14±4,29) % складала жирова тканина. Такі прояви свідчили про важкі незворотні зміни зовнішньої секреторної функції підшлункової залози. При оцінці змін жорсткості паренхіми підшлункової залози з поглибленням процесів фіброзування та даними транскутанної зсувнохвильової еластографії встановлено, що ступінь фіброзу за морфологічною оцінкою корелював зі ступенем фіброзу за даними транскутанної зсувнохвильової еластографії, $r = 0,71$; $p < 0,05$.

Висновки. Таким чином, об'єктивізація показників транскутанної зсувнохвильової еластографії

підшлункової залози на основі кореляції гістологічних та морфометричних показників структурних змін патологічного процесу і даних транскутанної зсувнохвильової еластографії $r = 0,71$; $p < 0,05$, дозволяє вважати транскутанну зсувнохвильову еластографію перспективним і достовірним методом неінвазивної діагностики фіброзу при хронічному панкреатиті.

Ключові слова: підшлункова залоза, фіброз, морфометрія, соноеластометрія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-технічної роботи кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара; є фрагментом дослідження «Моніторинг стану здоров'я населення Дніпропетровської області з аналізом клініко-лабораторних показників», № державної реєстрації 0119U101044.

Вступ. Хронічний панкреатит (ХП) – це прогресуюче фібро-запальне захворювання, яке традиційно діагностується на кінцевій стадії, із загальною поширеністю від 5 до 12 на 100 000 населення [1, 2]. За сучасним уявленням фіброз підшлункової залози (ПЗ) є домінуючим зворотним патологічним станом та діагностично значущим фактором при ранньому хронічному панкреатиті й викликає важкі ускладнення в кінцевій стадії цього захворювання [3]. Також встановлено, що регулюють процеси фіброзу підшлункової залози зірчасті клітини [4]. Фіброз підшлункової залози все більше визнається ключовим чинником, що визначає патогенез, реакцію терапії та прогресування захворювання хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози [5]. Фіброз та атрофія підшлункової залози – два основних патологічних маркери змін при ХП [6].

З огляду на це, поєднання еластографії з еластометрією є найбільш чутливим діагностичним методом виявлення паренхіматозного фіброзу підшлункової залози, а базове дослідження фіброзу підшлункової залози просунулося вперед до з'ясування патогенезу та пошуку можливих терапевтичних засобів [5, 7, 8]. У даний час існують гістологічні та негістологічні підходи для діагностики фіброзу ПЗ. Локалізація зображення фіброзу

тканин підшлункової залози цінна перед біопсією, оскільки фіброзна зміна, ймовірно, є вогнищевою. Серед методів не гістологічної діагностики фіброзу ПЗ транскутанна зсувнхвильова еластографія в режимі Shear Wave Elastography (SWE) вважається перспективним інструментом для визначення ступеня тяжкості захворювання [9, 10]. Жорсткість тканини оцінювалась шляхом вимірювання ступеня деформації швидкості поширення поперечної хвилі, створюваної імпульсом акустичного випромінювання [10].

У той же час проблема справжньої здатності зображення SWE при хронічному панкреатиті та об'єктивізації даних не є повністю проаналізованою [5] та далекою від остаточного вирішення, що дає підґрунтя для подальшого наукового пошуку.

Мета дослідження. Виявлення закономірностей змін стану паренхіми ПЗ у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту з оцінкою діагностичної ефективності зсувноволнової еластометрії (графії).

Матеріал та методи дослідження. Під спостереженням знаходилось 58 пацієнтів з ускладненими формами ХП, яким проводили комплексне обстеження та оперативне лікування за період з 2006 по 2018 рр. у відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Жінок було 11 (19 %), чоловіків – 47 (81 %). Вік хворих у середньому дорівнював $(47,1 \pm 3,2)$ роки. Анамнез захворювання складав від 3 до 15 років. Діагноз та ознаки хронічного панкреатиту були верифіковані за даними комп'ютерної томографії з болюсним контрастуванням і під час гістологічного дослідження біоптатів тканини підшлункової залози, отриманих в момент оперативних втручань. Характер ускладнень, що виникали у результаті змін в ПЗ, визначав форму ХП. Особливості патології відповідали класифікації ХП О. О. Шалімова (1988) в модифікації В. М. Копчака і співавт. [11]: 1. Фіброзний ХП без протокової гіпертензії та дилатації протока ПЗ. 2. Фіброзний ХП з протоковою гіпертензією та дилатацією головної панкреатичної протоки (ГПП) ПЗ. 3. Фіброзно-дегенеративний панкреатит, ускладнений: а) кальцинозом ПЗ; б) утворенням псевдокісти; в) утворенням панкреатичної нориці; г) утворенням абсцесу ПЗ.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і

вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Основою морфологічних досліджень були інтраопераційні біоптати ПЗ з голівки, тіла та хвостової частини органу при хронічному панкреатиті та його ускладненнях. Морфометричні дослідження проводили на матеріалі зрізів, забарвлених за Маллорі у модифікації Слінченко, що фотографувалися при збільшенні $\times 40$, $\times 100$ та $\times 200$ світлового мікроскопа XSP-139TP («Ulab», Україна) фотоапаратом «Canon Power Shot A630» (Japan). Ділянки паренхіми ПЗ, сполучної, жирової тканини, протоків та острівців Лангерганса були виділені та виміряні за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.45S («National Institutes of Health», USA).

При збільшенні світлового мікроскопа $\times 40$ ділянки фотографії включали 90,0-100,0 % біоптату. Після додаткового калібрування на вимірювальній сітці з ціною поділки $1\mu\text{m}$ відбувався вимір площі видимих острівців Лангерганса, області сполучної та ацинарної тканини, а також вогнищ ліпоматозу. Морфологічну оцінку ступеня фіброзу ПЗ при ХП проводили за М. Stolte [12]. При цьому класифікували дифузний або сегментарний фіброз, який поділяли на наступні ступені: ступінь I – легкий фіброз (перилобулярний фіброз з легкою атрофією, або без атрофії екзокринної паренхіми); ступінь II – помірний фіброз (фіброз розповсюджується в частки ПЗ; супроводжується помірною атрофією екзокринної паренхіми); ступінь III – високий ступінь фіброзу (зони інтралобулярного фіброзу, зливаючись, формують широкі поля фіброзу; типова тяжка атрофія екзокринної паренхіми); ступінь IV – повний фіброз (значна фіброзна трансформація ПЗ з повною деструкцією екзокринної паренхіми) [13].

Ультразвукова еластометрія та еластографія паренхіми ПЗ проводилася транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE за допомогою датчика для конвексного сканування частотою 1-5 МГц при використанні ультразвукового сканера Premium-класу Ultima PA Expert (Radmir, Україна). Консистенцію ПЗ оцінювали за характером кольорового картування та його розподілу за кольоровою шкалою «blue-green-yellow-redcolor» [14]. Ступінь «жорсткості» тканини ПЗ по SWE вимірювали в кПа. Контрольну групу склали 15 осіб з нормальною ПЗ у яких не було ознак ХП.

Результати дослідження. У біоптатах ПЗ хворих, з тривалістю перебігу ХП до 5 років, сполучна тканина, починаючись від області проток, заповнювала простір між часточками без помітного руйнування ацинарної тканини, що відповідало I ступеню фіброзу ПЗ (рис. 1 А). Найбільш помітними при морфологічному дослідженні біоптатів були зміни протокової системи, коли частина

проток великого калібру була звужена за рахунок склерозування стінки. У хворих з II ступенем фіброзу ПЗ ознаки порушення відтоку панкреатичних ферментів компенсувалися розширенням частини проток (рис. 1 Б).

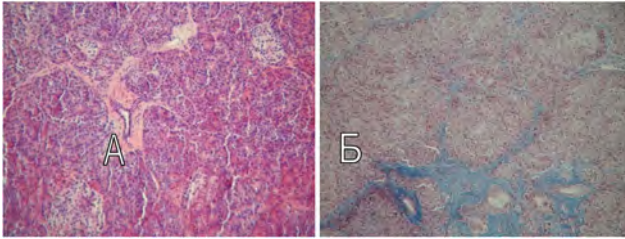


Рис. 1 – А - міжчасточковий фіброз на тлі помірної лімфоплазмозитарної інфільтрації. Протоки розширені, склерозовані. Великі та середні острівці Лангерганса рівномірно розподілені. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x200; Б - фіброзна тканина огортає судини та розширені протоки, не проникаючи в часточки. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. x200

Аналіз біоптатів ПЗ хворих з тривалим перебігом ХП (понад 5 років) показав, що спостерігалось одночасне розширення великих проток та проліферація дрібних проток, часто у тісному сусідстві з ендокринними острівцями. Серед фіброзної тканини у великій кількості визначалися міжчасточкові протоки, вистелені диспластичним епітелієм, з ділянками епідермоїдної метapлазії, що відповідало III ступеню фіброзу ПЗ (рис. 2 А, Б).

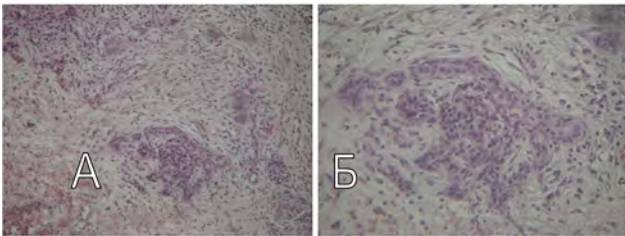


Рис. 2 - Проліферація міжчасточкових проток з дисплазією епітелія на тлі атрофії ацинарної тканини та вираженого фіброзування підшлункової залози. А - забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100; Б - забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200

Серед перших ознак структурного порушення ацинарної системи ПЗ було проростання фіброзної тканини, яка огортала судини та протоки, всередину часточок. При тривалому перебігу ХП фіброзна тканина займала найбільшу частину біоптату і була представлена стелатними клітинами з характерними веретеноподібними ядрами, які формували строму сполучної тканини, та відкладеннями колагену.

Однією з важливих ознак подальшого прогресування ХП, поряд з фіброзом, була атрофія ацинарної тканини. Вона характеризувалась зменшенням відносної площі ацинусів, руйнуванням

окремих ацинарних клітин як за рахунок некрозу (із залученням клітин запалення), так і за рахунок апоптозу.

Субтотальна фіброзна трансформація ПЗ (фіброз та атрофія більше 75,0 % залози) зустрічалась в 9,7 % випадків. При цьому залишки ацинарної тканини часточок перебували у стані гіперсекреції, відмічались вогнища жирової дистрофії ацинарних клітин. Фіброзна тканина огортала судини та протоки, заміщувала цілі часточки (рис. 3 А, Б). Окремі часточки містили ендокринні острівці, простір між ними був заповнений рясно васкуляризованою пухкою фіброзною тканиною. Інші часточки були практично повністю атрофовані та заміщені щільною фіброзною тканиною, яка містила незначну кількість малих лімфоцитів.

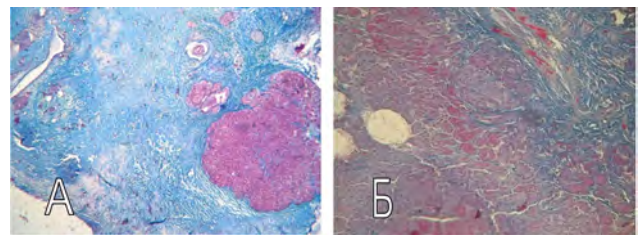


Рис. 3 - Субтотальна фіброзна трансформація підшлункової залози. А - виражений міжчасточковий фіброз, без ознак інфільтрації. Протоки значно розширені, острівці Лангерганса зустрічаються рідко, нерівномірно. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. x100; Б - залишки деформованої частки. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. x40

При тотальній фіброзній трансформації ПЗ фіброзна тканина повністю заміщала ацинарну, огортала залишки інтрачасточкової протокової системи та ендокринних острівців Лангерганса (рис. 4 А). Ці зміни у більшості випадків були дифузними та відповідали IV ступеню фіброзу ПЗ (рис. 4 Б).

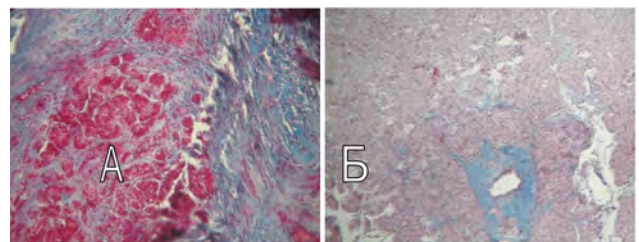


Рис. 4 - Тотальна фіброзна трансформація. Фіброз ПЗ IV ступеню. А - ріст фіброзної тканини в глибину часточок. Б - осередки вираженого фіброзування навколо проток. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. x100

Тотальна та субтотальна атрофія ацинарної тканини супроводжувалась гіпертрофією нервових стовбурів, що лежало в основі стійкого резистентного до знеболюючої терапії больового синдрому.

При цьому, у більшості випадків відмічалось хронічне здавлення гіпертрофованих нервових стовбурів фіброзною тканиною.

Встановлено, що у хворих з III ступенем фіброзу перехід процесу на нервові структури спостерігався у 25,0 % випадків, а у хворих із IV ступенем зазначена тенденція була характерною ознакою для 55,5 % пацієнтів, що свідчило про прогресування захворювання (рис. 5, А, Б).

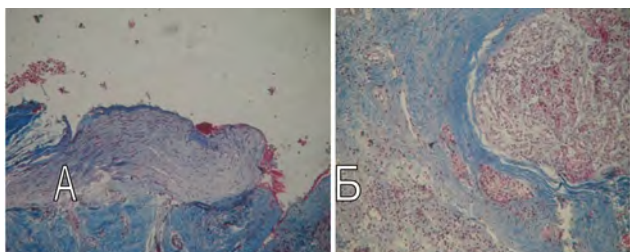


Рис. 5 - Нервові волокна оточені фіброзною тканиною та лімфоцитарними скупченнями: **А** - гіпертрофія та фіброзування нервових стовбурів; **Б** - тканинна еозинофілія, численні скупчення малих лімфоцитів близько нервових стовбурів, судин середнього та дрібного калібру. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. x100

Вивчення об'ємних частин структурних компонентів ПЗ показало, що з розвитком ускладненого ХП відзначається збільшення площі фіброзної тканини та зменшення площі ацинарних компонентів. Так при I ступеню фіброзу ПЗ об'ємна частка ацинарної тканини становила (84,46±4,53) % від загальної площі, ендокринної – (3,08±1,14) %, сполучної – (11,77±3,59) %, жирова тканина була відсутня; при II ступеню ацинарна тканина займала (63,79±3,61) %, ендокринна – (2,51±0,63) %, сполучна – (29,13±3,13) %, жирова – (0,68±0,68) %; при III ступеню ацинарна тканина займала (25,39±2,01) %, ендокринна – (1,38±0,32) %, сполучна – (64,33±3,85) %, жирова – (6,42±4,48) %; при IV ступеню частка ацинарної тканини було всього лише (2,86±0,76) %, ендокринної – (1,35±0,31) %, сполучної – (74,11±4,17) %, а жирової – (20,14±4,29) %. Виявлено сильний зворотній взаємозв'язок між ступенем фіброзу та об'ємною часткою ацинарної тканини ($r = -0,83$; $p < 0,05$), а також прямий зв'язок між ступенем фіброзу та об'ємною часткою сполучної тканини ($r = 0,61$; $p < 0,05$), (табл. 1).

Таблиця 1 – об'ємна частка структурних елементів ПЗ залежно від ступеню фіброзу ПЗ

Ступінь фіброзу	Сполучна тканина (%)	Жирова тканина (%)	Екзокринна тканина (%)	Ендокринна тканина (%)
I ступінь фіброзу (n=7)	11,77±3,59	0	84,46±4,53	3,08±1,14
II ступінь фіброзу (n=12)	29,13±3,13	0,68±0,68	63,79±3,61	2,51±0,63
III ступінь фіброзу (n=29)	64,33±3,85	6,42±4,48	25,39±2,01	1,38±0,32
IV ступінь фіброзу (n=10)	74,11±4,17	20,14±4,29	2,86±0,76	1,35±0,31

Оцінка змін жорсткості паренхіми ПЗ при поглибленні процесів фіброзування вивчалася при зіставленні даних соноеластометрії з результатами гістологічного дослідження біоптатів ПЗ, (табл. 2).

Таблиця 2 – показники соноеластометрії ПЗ в залежності від ступеню фіброзування при ХП, (M±m)

Група хворих	Анатомічні відділи ПЗ (mean), кПа		
	головка ПЗ	тіло ПЗ	хвіст ПЗ
Нормальна ПЗ (n=15)	4,05±0,33	3,86±0,46	3,73±0,53
I ступінь фіброзу ПЗ (n=7)	5,06±0,22*	5,89±0,67	6,62±0,84
II ступінь фіброзу ПЗ (n=12)	5,47±0,31*	6,51±0,48	7,02±0,96
III ступінь фіброзу ПЗ (n=29)	5,30±0,35	6,29±0,49	7,33±0,88
IV ступінь фіброзу ПЗ (n=10)	9,81±1,55*	8,12±0,62*	8,17±1,80*

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірні різниці анатомічних відділів ПЗ між нормальною ПЗ та ПЗ з фіброзною трансформацією.

Демонстрація сканів у кольоровому діапазоні відображена на рис. 6.

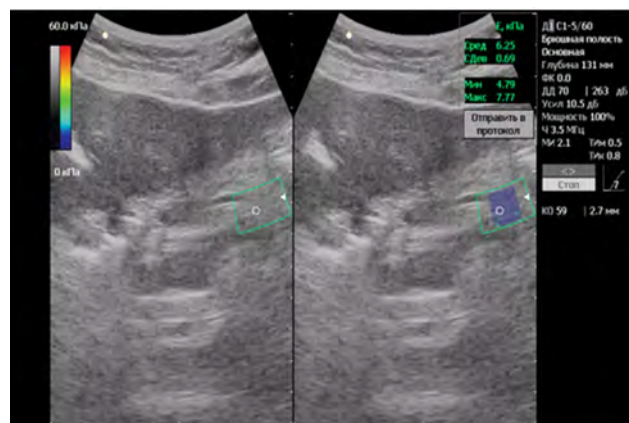


Рис. 6 - Зсувнохвильова еластографія тіла ПЗ у пацієнта с фіброзним ХП. SWE в зелено-блакитному кольорі (4,79-7,77 кПа)

При зіставленні показників соноеластометрії нормальної ПЗ та ПЗ при ХП відмічено збільшення жорсткості тканини ($p < 0,05$) між усіма анатомічними відділами органу. Так при IV ступені фіброзу ПЗ в порівнянні з нормою, відмічено достовірне збільшення соноеластометричних показників жорсткості – в головці ПЗ

у 2,4 рази ($p < 0,05$), в тілі ПЗ – у 2,1 рази ($p < 0,05$), в хвості ПЗ – у 2,2 рази ($p < 0,05$). Коефіцієнт кореляції між ступенем фіброзу, визначеним за допомогою морфологічного дослідження та даними еластометрії відповідав 0,71 ($p < 0,01$). При цьому були відмічені наступні закономірності. При фіброзі I ступеню сполучна тканина охоплювала до 25 % площі підшлункової залози, починаючись від області проток, заповнювала простір між часточками, без помітного руйнування ацинарної тканини, чому відповідали дані транскутанної зсувнохвильової еластографії в синьо-блакитному кольорі (4,57-5,97кПа). Фіброз підшлункової залози II ступеню характеризувався внутрішньочасточковим фіброзом, що охоплював 26-50 % площі залози, чому відповідали дані транскутанної зсувнохвильової еластографії в зелено-блакитному кольорі (5,98-7,05 кПа). Фіброз підшлункової залози III ступеню відповідав внутрішньочасточковому фіброзу, що охоплював 51-75 % площі залози при транскутанної зсувнохвильової еластографії в зелено-жовтому кольорі (7,06-9,06 кПа). Фіброз підшлункової залози IV ступеню характеризувався внутрішньочасточковим фіброзом, що охоплював 76-100 % площі залози, чому відповідали дані транскутанної зсувнохвильової еластографії в жовто-червоному кольорі ($>9,07$ кПа).

Обговорення отриманих результатів. У зарубіжній та вітчизняній літературі в даний час описані нечисленні дослідження із застосування ультразвукової еластометрії ПЗ з визначенням нормативних показників «жорсткості» паренхіми та показників «жорсткості» паренхіми ПЗ при ХП, які збільшуються прямо пропорційно ступеню вираженості ознак ХП (фіброз, кальцинати, псевдокісти) і порушенню зовнішньосекреторної функції ПЗ [10, 15, 16]. Оцінка інтраопераційних біопсій в наших дослідженнях показала, що основним проявом ХП у всіх випадках виступав виражений фіброз тканини залози. При цьому, якщо у хворих з III ступенем фіброзу фіброзна тканина становила

68,2-76,4 % площі ПЗ, а екзокринна – 16,2-24,8 %, то у хворих з IV ступенем фіброзу відповідно 79,5-95,5 % та 2,3-10,8 %. З розвитком патологічного процесу (перш за все фіброзу) швидкість зсувної хвилі, яка збуджена ультразвуком в тканини патологічно зміненої ПЗ, збільшувалася, що узгоджувалося з даними інших авторів [17-19].

Порівняльний аналіз даних гістологічного дослідження біоптатів ПЗ, отриманих під час операції, з даними доопераційної транскутанної соноеластометрії ПЗ при ХП показав достовірне ($p < 0,05$) збільшення жорсткості тканини між усіма анатомічними відділами органу, що підтверджується висновком Kawada N., Tanaka S. (2016), що метою еластографії підшлункової залози є отримання точної еластограми, достатньої для відображення гістологічної структури [10]. Таким чином, оцінка змін жорсткості паренхіми підшлункової залози при поглибленні процесів фіброзування з даними транскутанної зсувнохвильової еластографії встановила, що ступінь фіброзу за морфологічними даними корелював зі ступенем фіброзу за даними SWE, $r=0,71$; $p < 0,05$. Дані показують, що кількісна зсувнохвильова еластометрія у хворих з ускладненими формами ХП може використовуватися в якості додаткової неінвазивної діагностики стану паренхіми ПЗ.

Висновки. Об'єктивізація показників SWE ПЗ на основі кореляції гістологічних та морфометричних показників структурних змін патологічного процесу і даних SWE ($r=0,71$; $p < 0,05$), дозволяє вважати транскутанну зсувнохвильову еластографію (еластометрію) перспективним та достовірним методом неінвазивної діагностики фіброзу при хронічному панкреатиті.

Перспективами подальших досліджень. В подальшому планується розробка неінвазивних методів оцінки процесів фіброзування ПЗ, а також прогнозування розвитку незворотних фіброзних змін у віддалені терміни після консервативного та оперативного лікування.

References

- Ouyang G, Pan G, Liu Q, Wu Y, Liu Z, Lu W, et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med.* 2020; 18: 1–13. PMID: 33298026. PMCID: PMC7726906. doi: 10.1186/s12916-020-01859-5
- Masamune A, Society FTJP, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Tsuji I, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: Introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019. *J Gastroenterol.* 2020; 55: 1062–1071. PMID: 32676800. doi: 10.1007/s00535-020-01704-9
- Huang CT, Lin CK, Lee TH, Liang YJ. Pancreatic Fibrosis and Chronic Pancreatitis: Mini-Review of Non-Histologic Diagnosis for Clinical Applications. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(2): 87. PMID: 32045995. PMCID: PMC7168241. doi: 10.3390/diagnostics10020087
- Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017; 8(1): 10-25. PMID: 28217371. PMCID: PMC5292603. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10
- Ceyhan GO, Friess H. Pancreatic disease in 2014: Pancreatic fibrosis and standard diagnostics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(2): 68-70. PMID: 25560846. doi: 10.1038/nrgastro.2014.234

6. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: Evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014; 43: 1143–1162. PMID: 25333398. PMCID: PMC5434978. doi: 10.1097/MPA.0000000000000237
7. Apte M, Wilson J. Mechanisms of Pancreatic Fibrosis. *Dig Dis*. 2004; 22: 273–279. PMID: 15753610. doi: 10.1159/000082799
8. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008; 43: 823–832. PMID: 19012035. doi: 10.1007/s00535-008-2249-7
9. Pozzi R, Parzanese I, Baccarin A, Giunta M, Conti CB, Cantù P, et al. Point shear-wave elastography in chronic pancreatitis: A promising tool for staging disease severity. *Pancreatology*. 2017; 17: 905–910. PMID: 29066007. doi: 10.1016/j.pan.2017.10.003
10. Kawada N, Tanaka S. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(14): 3712–3724. PMID: 27076756. PMCID: PMC4814734. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3712
11. Kopchak VM, Kopchak KV, Pererva LA, Duvalko AV. Khyrurgicheskoe lechenye khronicheskogo pankreatyta [Surgical treatment of chronic pancreatitis]. *Zdorove Ukrainy*. 2012; 1: 18–19. [Ukrainian]
12. Stolte M. Chronische Pancreatitis. *Ver Dtsch Ge. Path*. 1991; 71: 175.
13. Oshmyanskaya NYu, Gaydar YuA, Babyu AM. Osobennosti ostrovkovogo apparata pry fybroznoy transformatsyy podzheludochnoy zhelezy u bolnykh khronicheskym pankreatyom [Features of the islet apparatus in fibrous transformation of the pancreas in patients with chronic pancreatitis]. *Pivdenoukrayinskyy medychnyy naukovyy zhurnal*. 2014; 8: 103–108. [Ukrainian]
14. Barannyk YeO, Linska GV, Dynnyk OB, Marusenko AI. Artefakty ta metodychni pomylky zsvnokhvylvovoyi elastografii [Artifacts and methodological errors of shear wave elastography]. *Promeneva Diagnostyka Promeneva Terapiya*. 2015; (1): 61–71. [Ukrainian]
15. Samaryn AG, Babochkyn AB. Prymenenye elastografyy sdvygovoy volnoy v kompleksnoy dyagnostyke khronicheskogo pankreatyta [Application of shear wave elastography in the complex diagnosis of chronic pancreatitis]. *Promeneva dignostyka, promeneva terapiya*. 2013; 3–4: 49–53. [Russian]
16. Barannykov AYu, Sakhno VD, Durlshter VM, Izmaylova LG, Andreev AV, Tokarenko EV. Ultrazvukovaya elastometriya podzheludochnoy zhelezy v dyfferentsirovannom podkhode k formyrovanyyu pankreatoenteroanastomoza pry pankreatoduodenalnoy rezeksyy [Pancreatic ultrasound elastometry in a differentiated approach to the formation of pancreatoenteroanastomosis during pancreatoduodenal resection]. *Kubanskyy nauchnyy medytsynsky vestnyk*. 2018; 25 (4): 7–12. [Russian] doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-4-7-12
17. Galperyn EY, Dyuzheva TG, Semenenko YA, Sholokhov VN, Berdnykov SN, Makhotyina MS, et al. O vozmozhnostyakh metoda ultrazvukovoy elastometriy dlya dyagnostyky khronicheskogo pankreatyta. Polnyy faktorny eksperyment [On the possibilities of the ultrasound elastometry method for the diagnosis of chronic pancreatitis. Complete factorial experiment]. *Ultrazvukovaya y funktsyonalnaya dyagnostyka*. 2015; 2: 19–35. [Russian]
18. Mateen MA, Muheet KA, Mohan RJ, Rao PN, Majaz HM, Rao GV, et al. Evaluation of ultrasound based acoustic radiation force impulse (ARFI) and eSie touch sonoelastography for diagnosis of inflammatory pancreatic diseases. *JOP*. 2012; 13 (1): 36–44.
19. Stepanov YuM, Gravyrovskaya NG. Pervye itogy primeneniya sdvygovolnovoy tranzytornoy elastometriy v opredelenyy sostoyaniya parenkhymy podzheludochnoy zhelezy (obzor lyteratury y sobstvennyye yssledovaniya) [The first results of the use of shear wave transient elastometry in determining the state of the pancreatic parenchyma (literature review and own research)]. *Gastroenterologiya*. 2015; 57 (3): 53–58. [Russian] doi: 10.22141/2308-2097.3.57.2015.81527

УДК 616.37-002-006.327-073

ИНВАЗИВНАЯ И НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Ратчик В. М., Турицкая Т. Г., Олейников Г. В.

Резюме. Цель. Выявить закономерности изменений состояния паренхимы поджелудочной железы у больных с осложненными формами хронического панкреатита с оценкой диагностической эффективности сдвиговой эластометрии (графию).

Материалы и методы. За период с 2006 по 2018 г. обследовано 58 пациентов с осложненными формами хронического панкреатита. Возраст больных в среднем равен (47,1±3,2) года. Анамнез заболевания составлял от 3 до 15 лет. Морфометрические исследования выполнены на материале срезов биопсий поджелудочной железы, полученных во время оперативных вмешательств. Ультразвуковая эластометрия и эластография паренхимы поджелудочной железы проводились транскутанным доступом методом сдвиговой волны в режиме Shear Wave Elastography. Согласованность программного обеспечения оценивалась по характеру цветового картирования.

Результаты. Изучение объёмных частей структурных компонентов программного обеспечения показало, что при развитии осложненного хронического панкреатита происходит увеличение площади фиброзной ткани и уменьшение площади ацинарных компонентов. Доказательством этого является сильная обратная взаимосвязь между степенью фиброза и объёмной долей ацинарной ткани ($r = -0,83$; $p < 0,05$), а также прямая связь между степенью фиброза и объёмной долей соединительной ткани ($r = 0,61$; $p < 0,05$). Если при фиброзе III степени ацинарная ткань занимала $(25,39 \pm 2,01)\%$, соединительная – $(64,33 \pm 3,85)\%$, жировая – $(6,42 \pm 4,48)\%$, то при фиброзе IV степени отмечали следующее: доля ацинарной ткани составляла всего лишь $(2,86 \pm 0,76)\%$, соединительной – $(74,11 \pm 4,17)\%$, а $(20,14 \pm 4,29)\%$ составляла жировая ткань. Такие проявления свидетельствовали о тяжелых необратимых изменениях внешней секреторной функции поджелудочной железы. При оценке изменений жесткости паренхимы поджелудочной железы с углублением процессов фиброзирования и данными транскутанной сдвиговой эластографии установлено, что степень фиброза по морфологическим оценкам коррелировала со степенью фиброза по данным транскутанной сдвиговой эластографии, $r = 0,71$; $p < 0,05$.

Выводы. Объективизация показателей транскутанной сдвиговой эластографии поджелудочной железы на основе корреляции гистологических и морфометрических показателей структурных изменений патологического процесса и данных SWE – $r = 0,71$; $p < 0,05$, позволяет считать транскутанную сдвиговую эластографию перспективным и достоверным методом неинвазивной диагностики фиброза при хроническом панкреатите.

Ключевые слова: поджелудочная железа, фиброз, морфометрия, соноэластометрия.

UDC 616.37-002-006.327-073

Invasive and Non-Invasive Diagnosis of Pancreatic Fibrosis in Patients with Complicated Forms of Chronic Pancreatitis

Ratchyk V. M., Turytska T. G., Oliinykov G. V.

Abstract. The purpose of the study was to identify the patterns of changes in the state of the parenchyma of the pancreas in patients with complicated forms of chronic pancreatitis with evaluation of the diagnostic effectiveness of shear wave elastometry (graphy).

Materials and methods. For the period from 2006 to 2018 58 patients with complicated forms of chronic pancreatitis were examined. The average age of patients is (47.1 ± 3.2) years old. The medical history ranged from 3 to 15 years. The basis of morphological studies were biopsies of the pancreas obtained during surgery. Ultrasound elastometry and pancreatic parenchymal elastography were performed by transcutaneous shear wave approach in Shear Wave Elastography. Software consistency was assessed by the nature of the color mapping.

Results and discussion. The morphometry of the volume parts of the structural components of the pancreas showed that with the development of complicated chronic pancreatitis there is an increase in the area of fibrous tissue and a decrease in the area of acinar components. The proof of this is the strong inverse relationship between the degree of fibrosis and the volume fraction of acinar tissue ($r = -0.83$; $p < 0.05$), as well as the direct relationship between the degree of fibrosis and the volume fraction of connective tissue ($r = 0.61$; $p < 0.05$). If at a fibrosis of the III degree acinar tissue occupied $(25.39 \pm 2.01)\%$, connective – $(64.33 \pm 3.85)\%$, fatty – $(6.42 \pm 4.48)\%$, at a fibrosis of the IV degree noted the following: the proportion of acinar tissue was only $(2.86 \pm 0.76)\%$, connective – $(74.11 \pm 4.17)\%$, and $(20.14 \pm 4.29)\%$ was adipose tissue. Such manifestations indicated severe irreversible changes in the external secretory function of the pancreas. When assessing changes in the stiffness of the pancreatic parenchyma with the deepening of fibrosis processes and data from transcutaneous shear wave elastography, it was found that the degree of fibrosis according to morphological data correlated with the degree of fibrosis according to shear wave elastography, $r = 0.71$; $p < 0.05$. The following patterns were noted. Grade II pancreatic fibrosis was characterized by intralobular fibrosis, which covered 26-50% of the gland area, which corresponded to the shear wave elastography data in green-blue color (5.98-7.05 kPa). Grade III pancreatic fibrosis corresponded to intralobular fibrosis, which covered 51-75% of the gland area in shear wave elastography in green-yellow color (7.06-9.06 kPa). Grade IV pancreatic fibrosis was characterized by intralobular fibrosis, which covered 76-100% of the gland area, which corresponded to shear wave elastography data in yellow-red color (> 9.07 kPa).

Conclusion. Thus, the objectification of shear wave elastography indicators of the pancreas based on the correlation of histological evaluation and morphometric indicators of structural changes in the pathological process allows to consider transcutaneous shear wave elastography as a promising and reliable method of non-invasive diagnosis of fibrosis in chronic pancreatitis.

Keywords: pancreas, morphometry, sonoelastometry, fibrosis.

ORCID and contributionship:

Vadim M. Ratchyk: 0000-0003-3021-4336^{A,B,D,E,F}

Tetiana H. Turytska: 0000-0002-5333-3453^{A,D,E}

Georgii V. Oliinykov: 0000-0002-9660-329X^{B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana H. Turytska

Oles Honchar Dnipro National University,
Department of General Medicine with a Course of Physical Therapy
72, Gagarin Ave., Dnipro 49010, Ukraine
tel: +380663932519, e-mail: tatyana.turickaya@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.05.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування