

О возможностях метода ультразвуковой эластометрии для диагностики хронического панкреатита. Полный факторный эксперимент

Э.И. Гальперин¹, Т.Г. Дюжева¹, И.А. Семенов¹, В.Н. Шолохов²,
С.Н. Бердников², М.С. Махотина², А.В. Ковальчук³, А.А. Митина³,
Е.А. Полушкин³, А.И. Семенов³, С.Ю. Шаповал³

¹ ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБНУ “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина”, г. Москва

³ ФГБУН “Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов Российской академии наук”, г. Черноголовка (Ногинский район, Московская обл.)

Э.И. Гальперин – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гепатопанкреатобилиарной и регенеративной хирургии ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Т.Г. Дюжева – д.м.н., профессор, заведующая отделом гепатопанкреатобилиарной и регенеративной хирургии ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации. И.А. Семенов – к.м.н., старший научный сотрудник отдела гепатопанкреатобилиарной и регенеративной хирургии ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации. В.Н. Шолохов – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБНУ “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина”. С.Н. Бердников – научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБНУ “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина”. М.С. Махотина – к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБНУ “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина”. А.В. Ковальчук – старший научный сотрудник лаборатории эпитаксиальных микро- и наноструктур ФГБУН “Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов Российской академии наук”. А.А. Митина – младший научный сотрудник лаборатории эпитаксиальных микро- и наноструктур ФГБУН “Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов Российской академии наук”. Е.А. Полушкин – младший научный сотрудник лаборатории эпитаксиальных микро- и наноструктур ФГБУН “Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов Российской академии наук”. А.И. Семенов – д.ф.-м.н., профессор, научный сотрудник лаборатории эпитаксиальных микро- и наноструктур ФГБУН “Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов Российской академии наук”. С.Ю. Шаповал – к.т.н., заведующий лабораторией эпитаксиальных микро- и наноструктур ФГБУН “Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов Российской академии наук”.

Контактная информация: 109518 г. Москва, ул. Грайвороновская, д. 12, корп. 1, кв. 23. Семенов Иван Альбертович. Тел.: (926) 546-98-76. E-mail: semenenko1979@mail.ru

Основной целью работы является исследование ткани различных отделов поджелудочной железы при хроническом панкреатите методом ультразвуковой эластометрии. Исследованы 2 группы по 19 человек (32 мужчины и 6 женщин) в возрасте от 20 до 57 лет. Среди них 28 пациентов с установленным диагнозом “хронический панкреатит” и 10 здоровых добровольцев. Диагноз и признаки хронического панкреатита были верифицированы по данным компьютерной томографии с болюсным контрастированием и при гистологическом исследовании резецированной во время оперативного вмешательства ткани поджелудочной железы. Обработка результатов измерений проводилась с помощью статистического метода полного факторного эксперимента. При этом в качестве факторов рассмотрены такие основные признаки хронического панкреатита, как фиброз, псевдокисты и кальцинаты. Использование полного факторного эксперимента позволило сделать важные выводы относительно возможностей метода ультразвуковой эластометрии. Выявлены основные признаки хронического панкреатита и их сочетания, оказывающие наибольшее влияние на жесткость поджелудочной железы.

Ключевые слова: ультразвуковая эластометрия, скорость сдвиговой волны, поджелудочная железа, хронический панкреатит, фиброз, псевдокисты, кальцинаты, полный факторный эксперимент.

ВВЕДЕНИЕ

Основным звеном в комплексном лечении тяжелого хронического панкреатита (ХП), помимо заместительной терапии ферментными препаратами, является резекция (удаление) фиброзно-измененной ткани головки поджелудочной железы (ПЖ) с последующим наложением соустья с тонкой кишкой. Операция позволяет уменьшить болевой синдром и произвести коррекцию осложнений заболевания, связанных со сдавлением общего желчного протока (механическая желтуха), двенадцатиперстной кишки (дуоденальная непроходимость), сосудов (портальная гипертензия) [1–3]. Однако опе-

рация может сопровождаться рядом осложнений (кровотечение, несостоятельность анастомоза с тонкой кишкой, перитонит), если она выполняется на так называемой мягкой ПЖ. Таким образом, с одной стороны, операцию надо выполнять как можно раньше, до развития осложнений, с другой – при достаточно “твердой” ПЖ [4–8].

Одним из современных неинвазивных методов, используемых для диагностики дооперационного состояния ткани ПЖ, определения ее жесткости, которая во многом определяется степенью выраженности фиброзных изменений [9–11], является ультразвуковая эластометрия, основанная на измерении скорости сдвиговой (поперечной) волны [12, 13].

Суть данного метода состоит в том, что ультразвуковая волна возбуждает вторичную поперечную (сдвиговую) волну. При этом определяется скорость распространения сдвиговой волны (*shear wave velocity*) в ткани, измеряемая методом ультразвуковой эластометрии (м/с). Скорость сдвиговой волны зависит от типа и выраженности патологии ткани [11, 14, 15]. В принципе на изучении такой зависимости может быть построена соответствующая диагностика. Однако пока немногочисленные исследования по применению ультразвуковой эластометрии для целей диагностики заболеваний ПЖ, в том числе ХП, во многом противоречивы и не позволяют с достаточной уверенностью судить о чувствительности и специфичности данного метода [14–16].

Основной целью настоящей работы является исследование ткани ПЖ больных ХП методом ультразвуковой эластометрии. Обработка результатов измерений проводилась с помощью статистического метода полного факторного эксперимента (ПФЭ) [17, 18]. При этом в качестве факторов были рассмотрены такие основные признаки ХП, как фиброз, псевдокисты и кальцинаты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы 2 группы по 19 человек (32 мужчины и 6 женщин) в возрасте от 20 до 57 лет, находившихся на стационарном обследовании и лечении в ГБУЗ “Городская клиническая больница № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы”.

Таблица 1. Классификация пациентов первой общей группы по основным признакам проявления ХП

№№	Фиброз	Псевдокисты	Кальцинаты	Примечание
1	+	+	+	Все признаки ХП
2	+	+	+	Все признаки ХП
3	+	+	+	Все признаки ХП
4	+	+	+	Все признаки ХП
5	+	+	+	Все признаки ХП
6	+	+	+	Все признаки ХП
7	+	+	+	Все признаки ХП
8	+	+	+	Все признаки ХП
9	-	-	-	Здоровый
10	-	-	-	Здоровый
11	-	-	-	Здоровый
12	-	-	-	Здоровый
13	-	-	-	Здоровый
14	+	+	-	Признаки ХП выражены частично
15	+	-	+	Признаки ХП выражены частично
16	+	-	-	Признаки ХП выражены частично
17	-	+	+	Признаки ХП выражены частично
18	-	+	-	Признаки ХП выражены частично
19	-	-	+	Признаки ХП выражены частично

Среди них 28 пациентов с установленным диагнозом “ХП” и 10 здоровых добровольцев. Диагноз и признаки ХП были верифицированы по данным компьютерной томографии с болюсным контрастированием и при гистологическом исследовании резецированной во время оперативного вмешательства ткани ПЖ. В табл. 1 приведено распределение пациентов первой группы по основным признакам ХП с указанием номера обследуемого, а также наличия или отсутствия признаков проявления ХП. На рис. 1 и 2 приведены результаты эластометрии у здорового добровольца и пациента со всеми признаками ХП.

В табл. 1 больные сгруппированы по признакам ХП. В первой подгруппе объединены больные, у которых проявляются все основные признаки (фиброз, псевдокисты и кальцинаты) ХП ($n = 8$). В этом случае каждому признаку соответствует знак плюс. Вторую подгруппу (подгруппу здоровых) образуют те, у кого нет признаков ХП (каждому признаку соответствует знак минус) ($n = 5$). В третью подгруппу входят больные, у которых проявляются не все основные признаки ХП (знаки плюс и минус чередуются) ($n = 6$). Все данные получены в период с февраля по май 2013 г.

Как следует из руководств [17, 18], указанного в табл. 1 количества пациентов (19 человек) в исследуемой группе вполне достаточно для проведения ПФЭ. Это обусловлено рассмотрением ограниченного количества (трех) основных признаков (факторов) ХП и структурой матрицы планирования ПФЭ. Здесь важно то, что в группе (см. табл. 1) для пациентов реализованы всевозможные сочетания знаков плюс и минус, определяющих наличие и отсутствие основных признаков ХП. В соответствии с этим третья подгруппа строго представлена 6 пациентами. В то же время количество пациентов в первой и второй подгруппах не регулируется так строго. В каждой из этих подгрупп, несмотря на кажущуюся однородность в общей характеристике пациентов, наблюдается, как следует из табл. 2, заметный разброс скорости сдвиговой волны. Очевидно, как здоровые из второй подгруппы, так и больные из первой подгруппы, у которых проявляются все признаки ХП, не могут быть одинаковыми по степени проявления здоровья и патологии. Отсюда и заметный разброс скорости сдвиговой волны в данных подгруппах. Такой разброс скорости сдвиговой волны используется ниже (при реализации метода ПФЭ) для вы-

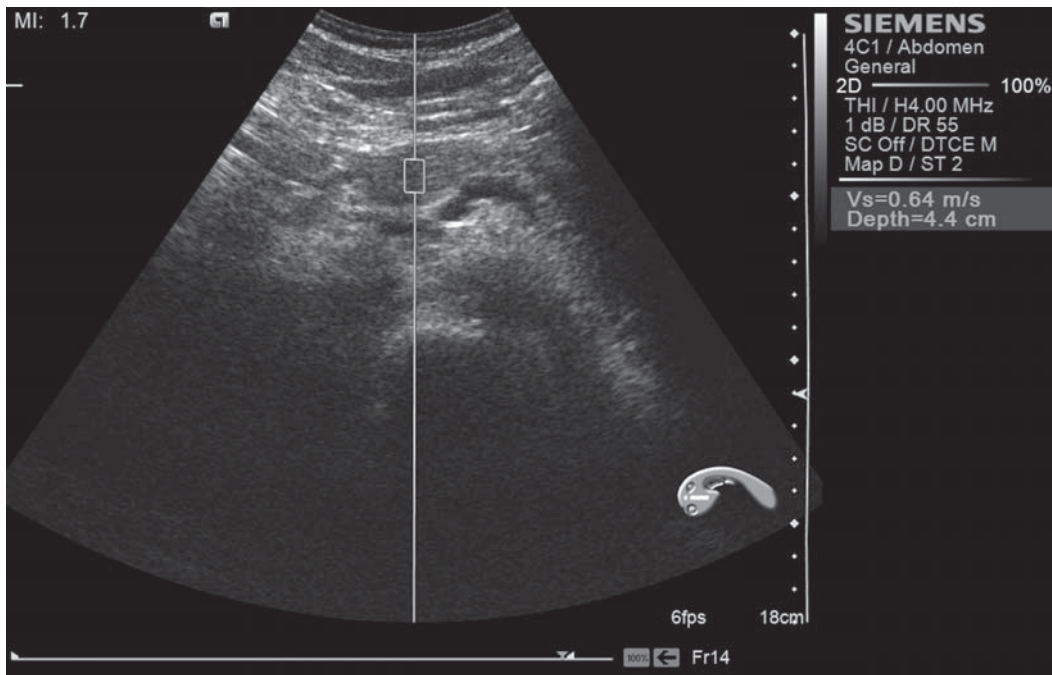


Рис. 1. Эластометрия головки неизменной поджелудочной железы у здорового пациента.

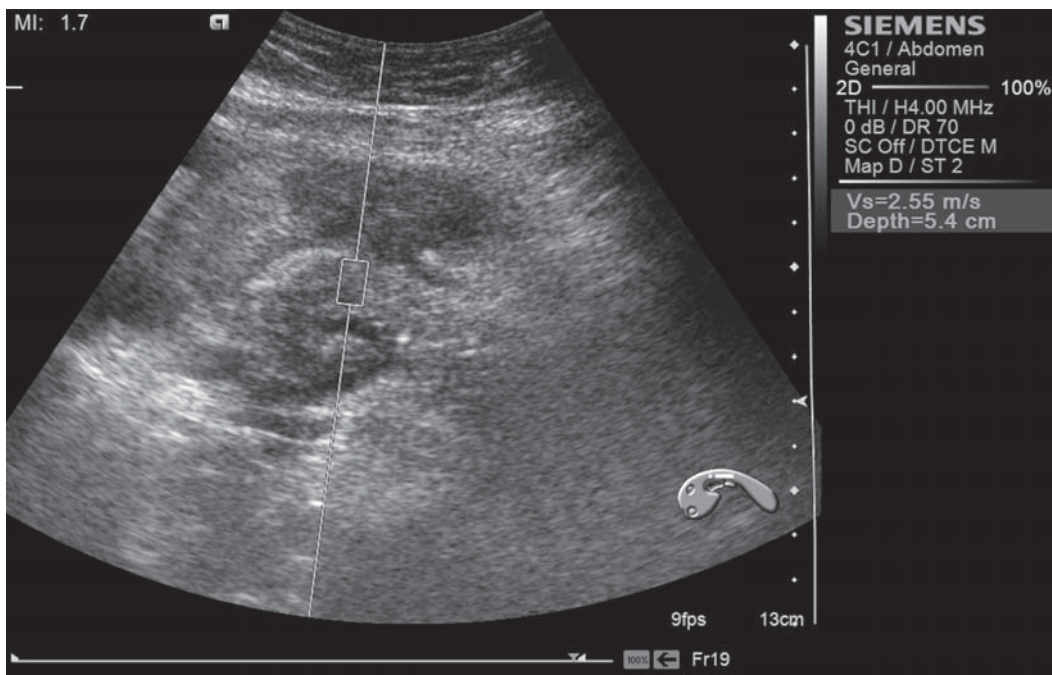


Рис. 2. Эластометрия тела поджелудочной железы у пациента со всеми признаками хронического панкреатита (фиброз, псевдокисты, кальцинаты).

бора так называемых реперных больных – по одному из первой и второй подгрупп. Отсюда и требование, чтобы разброс скоростей в этих подгруппах был представлен достаточно полно.

Измерения скорости распространения сдвиговой волны проведены во всех отделах

(головка, тело и хвост) ПЖ. Результаты измерений, включая средние значения скорости распространения сдвиговой волны в ПЖ (для каждого больного), приведены в табл. 2.

Для измерений скорости сдвиговой волны использовался ультразвуковой сканер

Таблица 2. Результаты измерений скорости сдвиговой волны (м/с) по отделам ПЖ (первая общая группа пациентов)

№№	Головка	Тело	Хвост	Среднее значение
1	1,62	0,73	2,00	1,45
2	3,05	1,51	1,31	1,96
3	1,62	2,71	2,26	2,20
4	1,24	2,51	2,79	2,18
5	1,13	2,35	0,77	1,42
6	1,90	1,69	2,02	1,87
7	1,02	1,41	1,82	1,42
8	2,93	2,55	2,47	2,65
9	1,35	1,35	1,12	1,27
10	1,31	1,04	0,58	0,98
11	0,64	0,56	0,62	0,61
12	2,09	0,85	1,24	1,39
13	1,22	1,91	0,62	1,25
14	1,27	1,06	2,06	1,46
15	2,38	1,93	1,76	2,02
16	0,67	1,05	1,18	0,97
17	1,23	1,13	0,97	1,11
18	1,34	2,01	1,31	1,55
19	1,00	1,62	1,08	1,23

Acuson S2000 (Siemens, Германия) с конвексным абдоминальным датчиком – диапазон частот от 2,0 до 4,0 МГц в зависимости от условий сканирования (глубина залегания, конституция пациента, наличие изменений окружающих тканей). Удовлетворительной визуализации мы достигали у всех пациентов. Получали не менее трех измерений скорости сдвиговой волны с каждой зоны, выбирая средний показатель. Поскольку полная визуализация дистальных отделов ПЖ иногда затруднена, то при снятии параметров с области хвоста ПЖ окно зоны интереса устанавливалось, как правило, на границе тела и хвоста железы или несколько ниже.

Результаты измерений обработаны с помощью статистического метода ПФЭ [17, 18]. В следующем разделе изложена математическая схема реализации данного метода применительно к основной задаче настоящей работы.

Математическая схема реализации статистического метода ПФЭ

ПФЭ – это система опытов, при которой реализуются все возможные неповторяющи-

еся комбинации уровней факторов [17, 18]. ПФЭ служит для математического описания процесса в виде отрезка ряда Тейлора. Для аддитивной математической модели используют алгебраические полиномы. Для наших целей используем неполные полиномы второй степени, в которых нелинейность (кривизна) обеспечивается за счет взаимодействия факторов X_1, X_2, X_3 [17, 18]:

$$y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3 + b_{123}X_1X_2X_3 \quad (1),$$

где $b_0, b_1, b_2, \dots, b_{123}$ – коэффициенты регрессии.

Величина y , характеризующая процесс, называется параметром оптимизации и непосредственно связана с используемым методом. Для ультразвуковой эластометрии параметр оптимизации y – это скорость распространения сдвиговой волны в ткани. Так как выбранная модель не содержит квадратов факторов, то достаточно, чтобы в опытах каждый фактор принимал только два уровня (+1 и -1). Такой ПФЭ называют экспериментом типа 2^k , где k – число факторов. Для нашего случая $k = 3, 2^k = 8$. В качестве факторов X_1, X_2, X_3 рассмотрим такие признаки ХП, как фиброз, псевдокисты и кальцинаты:

$$\begin{aligned} X_1 & \text{ (фиброз), } X_2 \text{ (псевдокисты),} \\ X_3 & \text{ (кальцинаты)} \end{aligned} \quad (2).$$

Матрица планирования ПФЭ для параметра оптимизации y , определяющего скорость распространения сдвиговой волны, имеет вид [17, 18]:

№№	X_0	X_1	X_2	X_3	X_1X_2	X_1X_3	X_2X_3	$X_1X_2X_3$	y_{cp}
1	+	+	+	+	+	+	+	+	y_1
2	+	+	+	-	+	-	-	-	y_2
3	+	+	-	+	-	+	-	-	y_3
4	+	+	-	-	-	+	+	+	y_4
5	+	-	-	+	+	+	+	-	y_5
6	+	-	+	+	-	-	+	-	y_6
7	+	-	+	-	-	+	-	+	y_7
8	+	-	-	+	+	-	-	+	y_8

где y_{cp} – среднее значение параметра y по экспериментам на данном исследовании. В первом столбце матрицы (3) указывается

номер исследования, проводимого на конкретном больном. Первое и второе исследования проводятся по больным из первой и здоровым из второй подгрупп соответственно (см. табл. 1), а остальные шесть – по больным из третьей подгруппы. В столбцах с 3-го по 9-й для каждого исследования указаны уровни факторов и их сочетаний. В последнем же столбце приведены экспериментальные значения y_1, y_2, \dots, y_8 параметра y . Каждому исследованию соответствует несколько серий измерений на ультразвуковом приборе (несколько экспериментов).

Далее нам понадобится построчная дисперсия, определяемая выражением [18]:

$$S_i^2 = \frac{\sum_m (y_y - \bar{y})^2}{f_1} \quad (4),$$

где i – номер строки матрицы ПФЭ (номер исследования), m – число экспериментов (на данном исследовании), $f_1 = (m - 1)$ – число степеней свободы; \bar{y} – среднее значение скорости распространения сдвиговой волны для второй подгруппы (подгруппы здоровых).

Суммирование в (4) идет по экспериментам (на данном исследовании) от 1 до m .

Рассчитав построчные дисперсии относительно значения \bar{y} , находим затем расчетное значение критерия Кохрена [18]:

$$G_p = \frac{S_i \max}{\sum S_i^2} \quad (5).$$

Суммирование в формуле для G_p идет по строкам матрицы. Определяется также критическое значение $G_{кр}$ критерия Кохрена [18] и сравнивается с расчетным значением данного критерия. При этом для всего комплекса рассматриваемых измерений скорости распространения сдвиговой волны приходим к неравенству:

$$G_{кр} > G_p \quad (6).$$

Такое неравенство означает, что все исследования имеют одинаковую точность.

Затем на основе формулы

$$S^2(y) = \frac{\sum S_i^2}{N} \quad (7)$$

определяются дисперсия $S^2(\bar{y})$ воспроизводимости эксперимента (параметра опти-

мизации) и ошибка $S(\bar{y})$ (стандарт) эксперимента. В формуле (7) величина N – это число строк в матрице (число исследований), а суммирование, как и в формуле (5), идет по всем строкам матрицы.

Для дальнейшего необходимо уточнить способ определения коэффициентов регрессии $b_0, b_1, b_2, \dots, b_{123}$. Они находятся из системы восьми линейных уравнений, образуемых из уравнения (1) путем подстановки в него экспериментальных значений y_1, y_2, \dots, y_8 скорости распространения сдвиговой волны и значений уровней факторов и их сочетаний, указанных в соответствующих строках матрицы ПФЭ. Из построенной таким образом системы уравнений коэффициенты регрессии находятся довольно легко. Для этого необходимо просуммировать величины y_1, y_2, \dots, y_8 , взятые со знаками столбца матрицы, соответствующего определяемому коэффициенту, и разделить на число исследований N .

Из условия ортогональности матрицы для ПФЭ следует, что дисперсии $S^2(b_i)$ и ошибки $S(b_i)$ всех коэффициентов регрессии равны между собой и определяются соотношениями:

$$S^2(b_i) = \frac{S^2(\bar{y})}{Nm}, \quad S(b_i) = \frac{S(\bar{y})}{\sqrt{Nm}} \quad (8).$$

После этого легко определяется доверительный интервал для коэффициентов регрессии:

$$\Delta b_i = \pm t_{кр} S(b_i) \quad (9),$$

где $t_{кр}$ – критическое значение критерия Стьюдента [18].

По поводу критического значения критерия Стьюдента необходимо сделать следующее пояснение. Физиологические процессы носят очень сложный характер. Их невозможно полностью описать, вводя ограниченное число параметров. Но задача состоит в том, чтобы выбранные параметры описывали изучаемый процесс, обеспечивая допустимый физиологический разброс. В нашем случае в качестве основных факторов (признаков ХП) вполне обоснованно рассматриваются фиброз, псевдокисты и кальцинаты. Физиологический разброс для этого случая определим величиной в 20% [18]. Это вполне допустимый разброс, позволяющий корректно описать изучаемый

процесс. Доверительная вероятность в этом случае определяется величиной 0,8, а критическое значение критерия Стьюдента составляет [18]:

$$t_{кр} = 1,4 \quad (10).$$

Рассчитав параметр $S(\bar{y})$ и связанный с ним параметр $S(b_i)$ (см. (7) и (8)), а также учитывая (10), по формуле (9) находим доверительный интервал Δb_i .

Доверительный интервал используется для оценки статистической значимости коэффициентов регрессии и отвечающих им факторов и их сочетаний в уравнении (1). Если коэффициенты регрессии по абсолютной величине заметно меньше доверительного интервала, то они и отвечающие им в алгебраическом полиноме (1) факторы и их сочетания статистически незначимы, и ими можно пренебречь. Если же коэффициенты регрессии превосходят доверительный интервал, то в этом случае как они сами, так и отвечающие им факторы и их сочетания, наоборот, рассматриваются как статистически значимые, определяющие уравнение (1).

Относительно выбора физиологического разброса, определяющего через посредство критического значения $t_{кр}$ критерия Стьюдента доверительный интервал, необходимо сделать следующее замечание. Указанный выше выбор величины физиологического разброса продиктован общими соображениями и, на первый взгляд, является произвольным. На самом деле это не так. В настоящей работе статистический метод ПФЭ фактически играет роль метода решения обратной задачи с использованием экспериментальных значений скорости сдвиговой волны. Целью данной обратной задачи является определение того, какие из основных признаков ХП и в какой степени проявляются в разных частях ПЖ каждого больного исследуемой группы. Для любой обратной задачи выбирается какая-то модель исследуемой системы. В настоящей работе также выбирается определенная модель. Рассмотрение в качестве основных факторов таких признаков ХП, как фиброз, псевдокисты и кальцинаты, – это и есть выбор главных элементов модели. В эту же модель, естественно, включается и связанная с группой основных факторов величина физиологического разброса. Вне рамок обратной

задачи величина физиологического разброса не может быть задана каким-то независимым способом, можно лишь приблизительно оценить интервал ее значений. При решении же обратной задачи выбор данной величины должен быть таким, чтобы он не приводил к противоречивым, а тем более абсурдным результатам. Прежде всего статистически значимыми, при правильном выборе величины физиологического разброса, должны оказаться те факторы или их сочетания, которым отвечают коэффициенты регрессии, оказывающие максимальное влияние на параметр оптимизации (скорость сдвиговой волны). И это должно соблюдаться для любой части ПЖ. Физиологический разброс, определенный выше величиной в 20%, вполне удовлетворяет этому требованию.

О выборе для метода ПФЭ двух основных пациентов: больного с выраженной патологией ПЖ из первой подгруппы и здорового пациента из второй подгруппы

В методе ультразвуковой эластометрии из-за большого разброса скоростей сдвиговой волны в первой и второй подгруппах пациентов (см. табл. 1 и 2) возникает проблема, связанная с обработкой результатов по схеме ПФЭ. Для исследования номер 1 (первая строка матрицы ПФЭ) выбирается пациент из первой подгруппы, а для исследования номер 2 (вторая строка матрицы ПФЭ) – из второй подгруппы. Такие пациенты, у одного из которых проявляются все основные признаки ХП, а второй является здоровым, играют роль своего рода медицинских реперов. Назовем их реперными пациентами. Как выясняется, результат ПФЭ зависит от выбора реперных пациентов, а такой выбор не является простым. Дело в том, что метод ультразвуковой эластометрии ПЖ пока нельзя считать полностью обоснованным диагностическим методом [14–16]. Скорость сдвиговой волны, определяемая в различных частях ПЖ с помощью метода ультразвуковой эластометрии, зависит от состояния ПЖ [11, 14, 15]. Однако эта зависимость носит неявный характер. По значениям этой скорости сложно, а иногда практически невозможно, сказать, какие признаки ХП и в какой мере выражены в той или иной части ПЖ.

Поэтому для устранения неопределенности, возникающей при выборе реперных больных, необходимо сформулировать правила, по которым отбираются такие пациенты из первой и второй подгрупп. При этом надо исходить из того факта, что с развитием патологического процесса (прежде всего фиброза) скорость сдвиговой волны, возбуждаемой ультразвуком в жесткой ткани, увеличивается [11, 14, 15]. Поэтому больного из первой подгруппы целесообразно выбирать по максимальной скорости распространения сдвиговой волны. Что касается второй подгруппы, то здесь необходимо проверить выбор пациента как по минимальной, так и по максимальной скорости, а также по средней скорости. В последнем случае для исследования номер 2 выбирается “усредненный” по второй подгруппе (для данной части ПЖ) пациент. В конечном итоге способ выбора из первой и второй подгрупп определяется следующими двумя условиями:

– для используемого варианта выбора больных из первой и второй подгрупп не должен просматриваться непонятный хаотический разброс результатов по отдельным частям ПЖ (это касается прежде всего головки и тела ПЖ);

– статистически значимые факторы (признаки ХП) и их сочетания должны определяться (при сравнении разных вариантов выбора пациентов из первой и второй подгрупп) по максимальному выходу коэффициентов регрессии за пределы доверительного интервала.

При выполнении данных условий соответствующие варианты выбора реперных больных приводят к наиболее устойчивым и контрастным (по степени реализации статистической значимости) результатам в методе ультразвуковой эластометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведем ПФЭ относительно параметров

$$Y_{\Gamma}, Y_{\text{Т}}, Y_{\text{Х}}, Y_{\text{ПЖ}} \quad (11),$$

определяющих скорость распространения сдвиговой волны в головке, теле, хвосте ПЖ, а также среднюю скорость распространения сдвиговой волны в ПЖ, определяемую для каждого больного по скорости в головке, теле и хвосте ПЖ. Исходя из со-

ображений, высказанных в предыдущем разделе, рассмотрим три варианта выбора больных из первой и второй подгрупп. Для всех вариантов больной из первой подгруппы выбирается по максимальной скорости распространения сдвиговой волны $V_{1\text{max}}$. Различие вариантов определяется способом выбора из второй подгруппы. Для 1-го, 2-го и 3-го вариантов выбор из второй подгруппы проводится по максимальной скорости $V_{2\text{max}}$, минимальной скорости $V_{2\text{min}}$ и средней скорости $V_{2\text{cp}}$ распространения сдвиговой волны. В соответствии с этим для данных вариантов введем следующие обозначения:

$$(V_{1\text{max}}, V_{2\text{max}}), (V_{1\text{max}}, V_{2\text{min}}), \quad (12). \\ (V_{1\text{max}}, V_{2\text{cp}})$$

Приведем результаты ПФЭ для головки, тела и хвоста ПЖ, а также для “усредненной” (по скорости распространения сдвиговой волны) ПЖ, используя все три варианта. При этом при переходе от одного объекта к другому указанные в (12) скорости, очевидно, изменяются.

Результаты ПФЭ для головки ПЖ приведены в табл. 3. В левом столбце табл. 3 обозначены коэффициенты регрессии b_0, b_1, \dots, b_{123} , доверительный интервал Δb_i и скорость распространения сдвиговой волны Y_{Γ} в головке ПЖ. В верхней строке указаны типы вариантов, для которых определяются указанные в левом столбце параметры. В нижней строке приведены уравнения, в которых выражены только статистически значимые факторы (X_1 (фиброз), X_2 (псевдокисты), X_3 (кальцинаты)) и их сочетания. Если исходить из максимального выхода соответствующих коэффициентов регрессии за пределы доверительного интервала, то уравнение должно иметь вид:

$$Y_{\Gamma} = b_0 + b_{13}X_1X_3 \quad (13),$$

что и наблюдается для 1-го и 2-го вариантов. В то же время уравнение

$$Y_{\Gamma} = b_0 + b_3X_3 + b_{13}X_1X_3 \quad (14),$$

соответствующее 3-му варианту, по степени выхода коэффициентов регрессии за пределы доверительного интервала является менее устойчивым. Хотя вообще-то оно и не противоречит уравнению для 1-го и 2-го вариантов. Можно сделать предва-

Таблица 3. Результаты ПФЭ для головки ПЖ (первая общая группа пациентов)

b_i	(V_{1max}, V_{2max})	(V_{1max}, V_{2min})	(V_{1max}, V_{2cp})
b_0		1,52	
b_1		0,29	
b_2		0,17	
b_3		0,36	
b_{12}		0,12	
b_{13}		0,49	
b_{23}		0,02	
b_{123}		-0,04	
Δb_i	0,45	0,38	0,35
Y_Γ	$Y_\Gamma = b_0 + b_{13}X_1X_3$	$Y_\Gamma = b_0 + b_{13}X_1X_3$	$Y_\Gamma = b_0 + b_3X_3 + b_{13}X_1X_3$

Таблица 5. Результаты ПФЭ для хвоста ПЖ (первая общая группа пациентов)

b_i	(V_{1max}, V_{2max})	(V_{1max}, V_{2min})	(V_{1max}, V_{2cp})
b_0		1,49	
b_1		0,37	
b_2		0,21	
b_3		0,08	
b_{12}		0,19	
b_{13}		0,17	
b_{23}		-0,06	
b_{123}		0,016	
Δb_i	0,28	0,52	0,39
Y_X	$Y_X = b_0 + b_1X_1$	-	-

рительный вывод, что для головки ПЖ наиболее надежными являются 1-й и 2-й варианты.

Для тела ПЖ наиболее устойчивыми (табл. 4) являются 1-й и 3-й варианты. Как и в предыдущем случае, оба они дают уравнение (13). Однако лучшим из них (по степени выхода коэффициентов регрессии за пределы доверительного интервала) оказался 1-й вариант. 2-й вариант оказывается неустойчивым, так как для него ни один коэффициент регрессии не выходит за пределы доверительного интервала.

Для хвоста ПЖ (табл. 5) наиболее устойчивым является 1-й вариант. Он дает уравнение:

$$Y_X = b_0 + b_1X_1 \quad (15).$$

Таблица 4. Результаты ПФЭ для тела ПЖ (первая общая группа пациентов)

b_i	(V_{1max}, V_{2max})	(V_{1max}, V_{2min})	(V_{1max}, V_{2cp})
b_0		1,59	
b_1		0,06	
b_2		0,10	
b_3		0,22	
b_{12}		0,06	
b_{13}		0,37	
b_{23}		-0,07	
b_{123}		0,22	
Δb_i	0,30	0,44	0,29
Y_T	$Y_T = b_0 + b_{13}X_1X_3$	-	$Y_T = b_0 + b_{13}X_1X_3$

Таблица 6. Результаты ПФЭ для “усредненной” (по скорости сдвиговой волны) ПЖ (первая общая группа пациентов)

b_i	(V_{1max}, V_{2max})	(V_{1max}, V_{2min})	(V_{1max}, V_{2cp})
b_0		1,53	
b_1		0,24	
b_2		0,16	
b_3		0,22	
b_{12}		0,12	
b_{13}		0,34	
b_{23}		-0,03	
b_{123}		0,07	
Δb_i	0,27	0,38	0,30
$Y_{ПЖ}$	$Y_{ПЖ} = b_0 + b_{13}X_1X_3$	-	$Y_{ПЖ} = b_0 + b_{13}X_1X_3$

2-й и 3-й варианты оказываются неустойчивыми, так как при использовании этих вариантов ни один коэффициент регрессии не выходит из доверительного интервала.

Для “усредненной” (по скорости распространения сдвиговой волны) ПЖ (табл. 6) наибольшей устойчивостью обладают 1-й и 3-й варианты, которым соответствует уравнение (13). Причем лучшим из них оказался 1-й вариант. 2-й вариант проявил себя как неустойчивый, так как в этом случае ни один коэффициент регрессии не выходит из доверительного интервала.

Таким образом, если исходить из сформулированных выше правил, наибольшей устойчивостью относительно полной ПЖ обладают результаты, полученные с использованием 1-го варианта, основанного

Таблица 7. Результаты измерений скорости сдвиговой волны (м/с) по отделам ПЖ (вторая общая группа пациентов)

№№	Головка	Тело	Хвост	Среднее значение	Примечание
1	3,22	1,66	0,78	1,89	Все признаки ХП
2	3,90	3,48	2,13	3,17	Все признаки ХП
3	2,15	2,93	1,30	2,13	Все признаки ХП
4	3,25	1,43	0,91	1,86	Все признаки ХП
5	3,24	1,53	1,49	2,09	Все признаки ХП
6	3,36	3,63	1,47	2,82	Все признаки ХП
7	4,10	3,50	3,20	3,60	Все признаки ХП
8	4,10	2,55	2,47	2,65	Все признаки ХП
9	1,23	0,72	0,92	0,96	Здоровый
10	1,20	1,17	1,46	1,28	Здоровый
11	1,51	0,72	0,76	1,00	Здоровый
12	1,68	1,63	1,29	1,53	Здоровый
13	1,30	1,57	1,39	1,42	Здоровый
14	2,68	1,45	1,43	1,85	Признаки ХП выражены частично
15	2,49	3,10	2,51	2,70	Признаки ХП выражены частично
16	1,37	2,01	1,16	1,51	Признаки ХП выражены частично
17	1,23	1,13	0,97	1,11	Признаки ХП выражены частично
18	0,85	1,37	1,60	1,27	Признаки ХП выражены частично
19	0,83	0,71	0,94	0,83	Признаки ХП выражены частично

на привлечении максимальных сдвиговых скоростей из первой и второй подгрупп (см. табл. 1 и 2). 1-й вариант хорошо проявляет себя как для любой части ПЖ, так и для “усредненной” ПЖ. 2-й и 3-й варианты обладают лишь частичной устойчивостью. При этом наименьшей устойчивостью обладает 2-й вариант, основанный на использовании минимальной сдвиговой скорости из подгруппы здоровых пациентов.

Были рассмотрены также варианты (V_{1min}, V_{2max}) , (V_{1min}, V_{2min}) . Они оказались крайне неустойчивыми. Это означает, что при случайном выборе пациентов из первой и второй подгрупп результаты в общем случае также будут в той или иной степени неустойчивыми.

Уравнение для скорости распространения сдвиговой волны, построенное на статистически значимых факторах и их сочетаниях, при использовании 1-го варианта выбора скоростей оказывается одинаковым как для головки и тела ПЖ, так и для “усредненной” ПЖ. Это уравнение, построенное на сочетании двух факторов (признаков ХП) – фиброза и кальциатов, имеет вид (13). Уравнение для хвоста ПЖ определяется ста-

стистически значимым фактором X_1 (фиброз) и имеет вид (15).

Для сравнения и проверки полученных результатов была исследована еще одна представленная в табл. 7 общая группа из 19 пациентов, которые распределены по наличию или отсутствию признаков ХП (по сочетаниям знаков плюс и минус) так же, как приведено в табл. 1.

Приведем результаты ПФЭ для головки, тела и хвоста ПЖ, а также для “усредненной” (по скорости распространения сдвиговой волны) ПЖ для второй общей группы пациентов. При этом используем все три варианта (12) выбора реперных больных из первой и второй подгрупп (см. табл. 7) данной общей группы пациентов. При переходе от одной части ПЖ к другой указанные в (12) скорости, очевидно, изменяются.

Результаты ПФЭ для головки ПЖ приведены в табл. 8. Если исходить из выхода соответствующих коэффициентов регрессии за пределы доверительного интервала, то все варианты определяют один и тот же, причем единственный, статистически значимый фактор X_1 , то есть для всех вариан-

Таблица 8. Результаты ПФЭ для головки ПЖ (вторая общая группа пациентов)

b_i	(V_{1max}, V_{2max})	(V_{1max}, V_{2min})	(V_{1max}, V_{2cp})
b_0		1,85	
b_1		0,81	
b_2		0,36	
b_3		0,31	
b_{12}		0,36	
b_{13}		0,32	
b_{23}		0,14	
b_{123}		-0,06	
Δb_i	0,54	0,61	0,58
Y_Γ	$Y_\Gamma = b_0 + b_1X_1$	$Y_\Gamma = b_0 + b_1X_1$	$Y_\Gamma = b_0 + b_1X_1$

Таблица 10. Результаты ПФЭ для хвоста ПЖ (вторая общая группа пациентов)

b_i	(V_{1max}, V_{2max})	(V_{1max}, V_{2min})	(V_{1max}, V_{2cp})
b_0		1,59	
b_1		0,48	
b_2		0,21	
b_3		0,31	
b_{12}		0,03	
b_{13}		0,47	
b_{23}		-0,03	
b_{123}		0,13	
Δb_i	0,41	0,51	0,44
Y_X	$Y_X = b_0 + b_{13}X_1X_3$	-	$Y_X = b_0 + b_{13}X_1X_3$

тов уравнение регрессии должно иметь вид (15). Однако максимальный выход коэффициента регрессии b_1 за пределы доверительного интервала и, следовательно, его наибольшую статистическую значимость обеспечивает 1-й вариант. 1-й вариант, таким образом, имеет основное значение для головки ПЖ второй общей группы пациентов.

Для тела ПЖ (табл. 9) варианты проявляют себя аналогичным образом. Как и в предыдущем случае, все они дают уравнение (15), однако основное значение для тела ПЖ опять-таки и по той же причине имеет 1-й вариант.

Для хвоста ПЖ (табл. 10) 2-й вариант оказывается неустойчивым, так как ни один из коэффициентов регрессии этого вариан-

Таблица 9. Результаты ПФЭ для тела ПЖ (вторая общая группа пациентов)

b_i	(V_{1max}, V_{2max})	(V_{1max}, V_{2min})	(V_{1max}, V_{2cp})
b_0		1,75	
b_1		0,77	
b_2		0,11	
b_3		0,36	
b_{12}		-0,15	
b_{13}		0,42	
b_{23}		0,09	
b_{123}		0,15	
Δb_i	0,49	0,70	0,57
Y_T	$Y_T = b_0 + b_1X_1$	$Y_T = b_0 + b_1X_1$	$Y_T = b_0 + b_1X_1$

Таблица 11. Результаты ПФЭ для “усредненной” (по скорости сдвиговой волны) ПЖ (вторая общая группа пациентов)

b_i	(V_{1max}, V_{2max})	(V_{1max}, V_{2min})	(V_{1max}, V_{2cp})
b_0		1,73	
b_1		0,69	
b_2		0,23	
b_3		0,33	
b_{12}		0,08	
b_{13}		0,40	
b_{23}		0,07	
b_{123}		0,07	
Δb_i	0,46	0,59	0,51
$Y_{ПЖ}$	$Y_{ПЖ} = b_0 + b_1X_1$	$Y_{ПЖ} = b_0 + b_1X_1$	$Y_{ПЖ} = b_0 + b_1X_1$

та не выходит за пределы доверительного интервала. Проявляют себя 1-й и 3-й варианты, приводя к уравнению (13), но и здесь основную роль играет 1-й вариант.

Для “усредненной” (по скорости распространения сдвиговой волны) ПЖ (табл. 11) ситуация такая же, как и в случае головки и тела ПЖ. Проявляют себя все варианты, определяя уравнение (15), однако, как и следовало ожидать, для “усредненной” ПЖ основное значение также имеет 1-й вариант.

ОБСУЖДЕНИЕ

Скорость сдвиговой волны, определяемая в различных частях ПЖ с помощью метода ультразвуковой эластометрии, зависит от состояния ПЖ [11, 14, 15]. Однако

эта зависимость носит неявный характер. По значениям этой скорости сложно сказать, какие признаки ХП и в какой мере выражены в той или иной части ПЖ. В подобной ситуации, как правило, решается обратная задача. В нашем случае решение обратной задачи с использованием экспериментальных значений скорости сдвиговой волны позволяет определить, какие из основных признаков (фиброз, псевдокисты или кальцинаты) и в какой степени проявляются в разных частях ПЖ каждого больного исследуемой группы. Для этой цели необходимо подобрать подходящий метод решения обратной задачи.

Физиологические процессы носят очень сложный характер, их невозможно полностью описать, вводя ограниченное число параметров. Но задача состоит в том, чтобы выбранные параметры (в нашем случае факторы или признаки ХП) описывали изучаемый процесс, обеспечивая допустимый физиологический разброс. В этих условиях наиболее подходящим методом для решения обратной задачи является статистический метод ПФЭ [17, 18]. Этот метод и был выбран в настоящей работе для интерпретации экспериментальных результатов, полученных с помощью метода ультразвуковой эластометрии на различных частях ПЖ.

Метод ПФЭ, использованный в работе для обработки результатов ультразвуковой эластометрии, позволил выявить статистически значимые факторы (признаки ХП) и их сочетания, оказывающие преимущественное влияние на скорость сдвиговой волны. Результаты получены для двух общих групп пациентов. Сравнительный анализ этих результатов показывает следующее. В обеих группах для каждой части ПЖ наиболее устойчивые результаты обеспечивает выбор реперных больных из первой и второй подгрупп каждой группы по максимальной скорости сдвиговой волны в соответствующей части ПЖ. Это выбор реперных больных по 1-му варианту из рассмотренной совокупности (12). Такой выбор вполне обоснован. Выбирая основного (реперного) пациента из подгруппы здоровых по максимальной скорости, мы обеспечиваем его попадание в область пересечения (по скорости сдвиговой волны) первой и второй подгрупп каждой группы. В противном случае из об-

щих соображений понятно, что есть риск получить глобальную расходимость всех уравнений статистического метода.

Особую роль в ПФЭ играют статистически значимые уравнения регрессии, построенные исключительно на статистически значимых факторах и их сочетаниях и определяющие скорость сдвиговой волны в каждой части ПЖ. Как выяснилось, эти уравнения, не повторяющие полностью точное уравнение регрессии (1), различаются по группам пациентов. Для головки и тела ПЖ первой группы, а также для “усредненной” ПЖ этой группы статистически значимое уравнение построено на сочетании (взаимодействии) двух факторов (признаков ХП) – фиброза и кальцинатов (см. (13)). Что касается уравнения для хвоста ПЖ первой группы, то оно определяется статистически значимым фактором X_1 (фиброз) и имеет вид (15). Для второй же группы эти уравнения меняются местами. Для головки и тела ПЖ и для “усредненной” ПЖ второй группы уравнение регрессии имеет вид (15), а для хвоста ПЖ – (13). Отсюда не следует какое-то противоречие в результатах, полученных для разных групп. Оба уравнения указывают на выраженность фиброза во всех частях ПЖ. Только в уравнении (13) проявляется эффект взаимодействия факторов X_1 и X_3 (фиброз и кальцинаты), а в уравнении (15) – фиброз в чистом виде. Статистически значимый эффект взаимодействия факторов указывает на нелинейность модели, а величина этой нелинейности определяется соответствующим коэффициентом регрессии [17, 18]. Нелинейность модели связана с тем, что эффект одного фактора зависит от уровня, на котором находится другой фактор. В данном случае нелинейность модели, на которую указывает уравнение (13), означает, что эффект фактора X_1 (фиброз) зависит от уровня, на котором находится фактор X_3 (кальцинаты). Таким образом, фиброз во всех частях ПЖ наблюдается для каждой из рассмотренных групп, однако нелинейность модели проявляется по-разному. Для первой группы нелинейность проявляется в головке и теле ПЖ, а для второй группы – в хвосте ПЖ. В остальных частях ПЖ каждой группы наблюдается статистически значимый линейный эффект фактора X_1 (фиброз), то есть наблюдается фиброз в чистом виде.

Таблица 12. Решение статистически значимого уравнения регрессии (15) для пациентов второй общей группы

№№	Головка	Тело	Среднее	Фиброз	Псевдо-кисты	Кальци-наты	Примечание
1	1,70	-0,10	0,23	+	+	+	Все признаки ХП
2	2,50	2,25	2,10	+	+	+	Все признаки ХП
3	0,37	1,50	0,58	+	+	+	Все признаки ХП
4	1,70	-0,40	0,20	+	+	+	Все признаки ХП
5	1,70	-0,30	0,50	+	+	+	Все признаки ХП
6	1,90	2,40	1,58	+	+	+	Все признаки ХП
7	2,78	2,27	2,71	+	+	+	Все признаки ХП
8	2,78	1,00	1,30	+	+	+	Все признаки ХП
9	-0,76	-1,10	-1,10	-	-	-	Здоровый
10	-0,80	-0,75	-0,65	-	-	-	Здоровый
11	-0,42	-1,34	-1,10	-	-	-	Здоровый
12	-0,20	-0,15	-0,30	-	-	-	Здоровый
13	-0,68	-0,20	-0,45	-	-	-	Здоровый
14	1,00	-0,40	0,17	+	+	-	Признаки ХП выражены частично
15	0,80	1,75	1,40	+	-	+	Признаки ХП выражены частично
16	-0,59	0,34	-0,30	+	-	-	Признаки ХП выражены частично
17	-0,76	-0,80	-0,90	-	+	+	Признаки ХП выражены частично
18	-1,23	-0,49	-0,70	-	+	-	Признаки ХП выражены частично
19	-1,30	-1,35	-1,30	-	-	+	Признаки ХП выражены частично

Как видим, результаты, связанные с видом статистически значимого уравнения регрессии, в общем случае несколько различаются по разным группам обследуемых больных. Такое различие обусловлено ограниченным, но вполне достаточным для проведения ПФЭ количеством больных в каждой исследуемой группе. А это, в свою очередь, связано с рассмотрением небольшого числа (трех) основных признаков (факторов) ХП и структурой матрицы планирования ПФЭ (см. (3)). Если же иметь в виду некоторые общие закономерности, то они могут проявиться только при изучении достаточно большого количества групп больных.

Определив с помощью метода ПФЭ статистически значимые факторы (основные признаки ХП) и их сочетания и получив на их основе уравнения регрессии, характерные для больных соответствующей группы, мы тем самым еще не решаем полностью задачу. Статистически значимое уравнение регрессии, не повторяющее полностью точное уравнение (1), должно подтверждать или опровергать наличие фиброза в той или иной части ПЖ любого конкретного больного

исследуемой группы. Продемонстрируем это на примере головки и тела ПЖ, а также “усредненной” ПЖ больных второй общей группы пациентов. Уравнение регрессии для этого случая имеет очень простой вид (см. (15)), оно включает в себя как статистически значимый только один фактор X_1 (фиброз). Подставляя в это уравнение значение скорости сдвиговой волны в соответствующей части ПЖ конкретного больного, мы находим величину фактора X_1 . Решение уравнения регрессии (15) относительно фактора X_1 для головки и тела ПЖ, а также для “усредненной” ПЖ пациентов второй общей группы представлено в табл. 12. Прежде чем анализировать приведенные результаты, обратим внимание на следующее обстоятельство.

Верификация пациентов как первой, так и второй групп по основным признакам проявления ХП, то есть по всевозможным сочетаниям знаков плюс и минус (см. табл. 1 и 12), проведена по состоянию ПЖ в целом с учетом состояния отдельных частей ПЖ. Установленная таким образом (по состоянию ПЖ в целом) предварительная классификация используется, причем без всяких

изменений, при исследовании каждой части ПЖ, а также “усредненной” ПЖ. Очевидно, при таком подходе предварительная классификация пациентов относительно каждой части ПЖ в общем случае носит приближенный характер. А это приводит к некоторым существенным особенностям. В частности, при такой общей классификации пациентов головка и тело, как основные части ПЖ одного и того же больного, могут и не совпадать, вопреки верификации, по тому или иному признаку проявления ХП или же сильно различаться по степени проявления данного признака.

После сделанного замечания перейдем к анализу результатов, приведенных в табл. 12. Но сначала опишем общие свойства решения уравнения (15). Фактор X_1 , найденный из данного уравнения, может быть как положительным, так и отрицательным, а по абсолютной величине в общем случае будет отличаться от единицы. Особую роль играет знак данного фактора. Знак минус у фактора X_1 означает отсутствие фиброза в той или иной части ПЖ, а знак плюс – его наличие. Однако не меньшее значение имеет и абсолютная величина фактора X_1 . При этом уравнение (15) в силу приближенного характера предварительной классификации (верификации) больных может определить фактор X_1 как без изменения, так и с изменением (вопреки верификации) знака. Пусть для данного больного уравнение (15) определяет фактор X_1 без изменения знака. В этом случае величина фактора X_1 определенным образом связана со скоростью сдвиговой волны. Так, если отрицательный фактор X_1 по величине приближается к нулю, то соответствующая скорость сдвиговой волны увеличивается. Это означает приближение соответствующей части ПЖ данного больного к состоянию фиброза. Если же фактор X_1 приближается к нулю, будучи положительным, то скорость сдвиговой волны уменьшается и имеет место ослабление фиброза. Таким образом, нулевое значение фактора X_1 ($X_1 = 0$) является границей между двумя состояниями, одно из которых представляет собой фиброз, а второе, на первый взгляд, является нормой. Однако резкой границы между этими состояниями не может быть. Существует некоторое промежуточное состояние, близкое к состоянию фиброза, которому может отвечать как положительный,

так и отрицательный фактор X_1 с достаточно малой абсолютной величиной.

Пусть теперь для какой-то части ПЖ данного больного уравнение (15) определяет фактор X_1 с изменением знака с плюса (по предварительной классификации это фиброз) на минус. В общем случае это не указывает на принципиальную ошибочность предварительной классификации по состоянию ПЖ в целом и является лишь следствием приближенного характера предварительной классификации. Если сопоставить вытекающее из уравнения (15) изменение знака фактора X_1 с плюса на минус со скоростью сдвиговой волны в этой части ПЖ, то обращает на себя внимание относительно небольшое значение этой скорости. Кроме того, наблюдается существенное уменьшение абсолютной величины фактора X_1 . И то, и другое указывают не только на факт отсутствия фиброза в данной части ПЖ, но и на близость этой части ПЖ к состоянию фиброза. В принципе возможно и вытекающее из уравнения (15) изменение знака фактора X_1 с минуса (по предварительной классификации) на плюс для какой-то части ПЖ. В этом случае также имеет место заметное уменьшение абсолютной величины фактора X_1 , но в то же время наблюдается сравнительно большое значение скорости сдвиговой волны. В данной ситуации это указывает, вопреки верификации, на начальную стадию проявления фиброза. Таким образом, имеет место соответствие между изменением знака, уменьшением абсолютной величины фактора X_1 , а также скоростью сдвиговой волны и состоянием соответствующей части ПЖ.

Описанное поведение статистически значимого фактора X_1 подтверждается результатами из табл. 12. У всех больных из первой подгруппы (с номерами 1–8) предварительно был классифицирован фиброз (фактору X_1 для всей подгруппы соответствует знак плюс). Уравнение (15) для головки ПЖ для всей подгруппы определяет фактор X_1 без изменения знака и с величиной, непосредственно связанной со скоростью сдвиговой волны. Таким образом, фиброз для головки ПЖ подтверждается для всех больных первой подгруппы. В то же время для тех же пациентов уравнение (15) для тела ПЖ не дает столь однозначного результата. Для 1-го, 4-го и 5-го пациен-

тов фактор X_1 для тела ПЖ меняет знак с плюса на минус при резком уменьшении своей абсолютной величины. Это означает, что в теле ПЖ этих пациентов явного фиброза нет, но эта часть ПЖ близка к такому состоянию. Что касается “усредненной” ПЖ, то для нее в первой подгруппе фактор X_1 знак не меняет, происходит это за счет выраженности фиброза в головке ПЖ.

Аналогичная ситуация с изменением знака фактора X_1 (с плюса на минус) возникает и в третьей подгруппе (номера 14–19) для головки ПЖ и “усредненной” ПЖ больного с номером 16 и для тела ПЖ больного с номером 14. В остальных случаях данной подгруппы фактор X_1 свой знак (с плюса на минус или с минуса на плюс) не меняет.

Особый интерес представляет вытекающее из уравнения (15) поведение фактора X_1 для пациентов второй подгруппы (подгруппы здоровых) второй общей группы. Для всех пациентов этой подгруппы (с номерами 9–13) уравнение (15) не определяет изменения знака фактора X_1 ни для головки и тела ПЖ, ни для “усредненной” ПЖ. Знак фактора X_1 остается отрицательным, то есть фиброза ПЖ нет ни у одного пациента второй подгруппы. В то же время для пациента с номером 12 имеют место минимальное значение абсолютной величины фактора X_1 и соответствующее ему максимальное значение скорости сдвиговой волны. И наблюдается это и для головки и тела ПЖ, и для “усредненной” ПЖ. Это означает, что ПЖ этого пациента из всей подгруппы ближе всего к состоянию фиброза. Этот результат прекрасно согласуется с тем, что именно пациент с номером 12 был выбран (по максимальной скорости сдвиговой волны) в качестве одного из реперных больных для 1-го варианта из совокупности (12). Такая согласованность лишней раз подтверждает правильность подхода, связанного с использованием метода ПФЭ.

Аналогичным образом можно было бы рассмотреть и первую общую группу пациентов (см. табл. 1 и 2), используя для этого уравнение (13), построенное на статистически значимом эффекте взаимодействия факторов X_1 и X_3 (фиброз и кальцинаты), и рассматривая сочетание X_1X_3 как один обобщенный фактор. Однако этот обобщенный фактор указывает на нелинейность модели, означающую, что эффект фактора

X_1 (фиброз) зависит от уровня, на котором находится фактор X_3 (кальцинаты). Решая уравнение (13) относительно обобщенного фактора X_1X_3 , мы определяем лишь степень нелинейности модели. А вот для разделения уровней факторов X_1 и X_3 необходимо использовать уже гораздо более сложный математический подход. Однако эта задача выходит за рамки настоящей работы. В дальнейшем мы вернемся к этой задаче.

Таким образом, привлечение статистического метода ПФЭ в качестве метода решения обратной задачи с использованием экспериментальных значений скорости сдвиговой волны позволило более четко и обоснованно подойти к вопросам диагностики заболеваний ПЖ. Исключительное значение имеет тот факт, что результаты проведенного на основе статистически значимого уравнения регрессии анализа хорошо согласуются с экспериментальными данными по скорости сдвиговой волны. Эта скорость как бы градуируется по степени проявления фиброза. Без такого согласования экспериментальные данные по скорости сдвиговой волны дают лишь самое грубое и далеко не достаточное представление о степени проявления фиброза у каждого конкретного больного. Дальнейшее развитие данного направления связано с привлечением более сложных в математическом плане методов ПФЭ [17, 18]. При этом имеется в виду, что измерительный комплекс ультразвуковой эластометрии в конечном итоге будет снабжаться соответствующими математическими программами для обработки результатов измерений.

Работа была поддержана темой РАН “Исследование физических основ и разработка технологии элементной базы сенсорной наноэлектроники и наноструктур СВЧ и ТГц диапазонов” (номер государственной регистрации 01201374761), а также Госконтрактом с Минобрнауки РФ № 14.427.11.0004 от 4 октября 2013 г. на НИР “Разработка конструкции и исследование характеристик экспериментальных образцов полупроводникового приемника терагерцового диапазона” (Договор от 17 октября 2013 г. № 135/135/640-13).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang C.J., Bliss L.A., Schapira E.F., Freedman S.D., Chau Ng S., Windsor J.A., Tseng J.F. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain, pancreatic function, and re-intervention // *J. Gastrointest. Surg.* 2014. V. 1. No. 10. P. 1863–1869.
2. Дюжева Т.Г., Семенов И.А., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Гусейнов Э.К., Иванов А.А., Данилова Т.И., Попова О.П., Конторщикова Е.С., Гальперин Э.И. Результаты лечения хронического панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии.* 2012. Т. 17. № 4. С. 15–23.
3. Schafer M., Mullhaupt B., Clavien P.A. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis // *Ann. Surg.* 2002. V. 236. No. 2. P. 137–148.
4. Hamanaka Y., Nishihara K., Hamasaki T., Kawabata A., Yamamoto S., Tsurumi M., Ueno T., Suzuki T. Pancreatic juice output after pancreatoduodenectomy in relation to pancreatic consistency, duct size, and leakage // *Surgery.* 1996. V. 119. No. 3. P. 281–287.
5. Sato N., Yamaguchi K., Chijiwa K., Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection // *Arch. Surg.* 1998. V. 133. No. 10. P. 1094–1098.
6. Suzuki Y., Fujino Y., Tanioka Y., Hiraoka K., Takada M., Ajiki T., Takeyama Y., Ku Y., Kuroda Y. Selection of pancreaticojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size // *Arch. Surg.* 2002. V. 137. No. 9. P. 1044–1047.
7. Yang Y.M., Tian X.D., Zhuang Y., Wang W.M., Wan Y.L., Huang Y.T. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy // *World J. Gastroenterol.* 2005. V. 11. No. 16. P. 2456–2461.
8. Hashimoto Y., Scwabas G.M., Takahashi N., Kirihara Y., Smyrk T.S., Huebner M., Farnellet M.B. Dual-phase computed tomography for assessment of pancreatic fibrosis and anastomotic failure risk following pancreatoduodenectomy // *J. Gastrointest. Surg.* 2011. V. 15. No. 12. P. 2193–2204.
9. Skovoroda A.R., Klishko A.N., Gusakyan D.A., Mayevskii Y.I., Yermilova V.D., Oranskaya G.A., Sarvazyan A.P. Quantitative analysis of the mechanical characteristics of pathologically changed soft biological tissues // *Biofizika.* 1995. V. 40. No. 6. P. 1359–1364.
10. Ophir J., Cespedes I., Ponnekanti H., Yazdi Y., Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues // *Ultrason. Imaging.* 1991. V. 13. No. 2. P. 111–134.
11. Palmeri M.L., Nightingale K.R. What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? // *Imaging Med.* 2011. V. 3. No. 4. P. 433–444.
12. Брюховецкий Ю.А., Кондратова Г.М., Митьков В.В., Митькова М.Д. Цветовая двумерная эластография и эластометрия сдвиговой волной при исследовании поджелудочной железы в норме // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2013. № 4. С. 108.
13. Феоктистова Е.В., Пыков М.И., Амосова А.А., Изотова О.Ю., Тарасов М.А., Дубровин М.М.

ПОДПИСКА



на научно-практический журнал

“Ультразвуковая и функциональная диагностика”

на 2015 год **Выходит 6 раз в год**

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати для частных лиц: на год – 1800 рублей (индекс 80694), на полгода – 900 рублей (индекс 79752); для организаций: на год – 3600 рублей (индекс 80695), на полгода – 1800 рублей (индекс 79753).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

**Контакты
по вопросам подписки
и приобретения**

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: info@vidar.ru <http://www.vidar.ru>
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.
Для посетителей: Москва, ул. Станиславского, д. 25.
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.

- Возможности применения ARFI-эластографии для оценки жесткости поджелудочной железы у детей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014. № 1. С. 54–62.
14. Gallotti A., D'Onofrio M., Pozzi Mucelli R. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) ultrasound technique in virtual touch with quantification of the upper abdomen // Radiol. Med. 2010. V. 115. No. 6. P. 889–897.
 15. Mateen M.A., Muheet K.A., Mohan R.J., Rao P.N., Majaz H.M., Rao G.V., Reddy D.N. Evaluation of ultrasound based acoustic radiation force impulse (ARFI) and eSie touch sonoelastography for diagnosis of inflammatory pancreatic diseases // JOP. 2012. V. 13. No. 1. P. 36–44.
 16. Hiroki U., Yoshiki H., Akihiro I., Hiroki K., Kazuo H., Koji N. Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases // Pancreas. 2009. V. 38. No. 1. P. 17–22.
 17. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: Наука, 1976. 279 с.
 18. Некрасов В.И. Многофакторный эксперимент. Планирование и обработка результатов: Учебное пособие. Курган: Издательство Курганского государственного университета, 1998. 145 с.

Ultrasound Point Shear Wave Elastography in Chronic Pancreatitis Diagnosis. Multiple Factor Analysis

*E.I. Galperin¹, T.G. Dyuzheva¹, I.A. Semenenko¹, V.N. Sholokhov²,
S.N. Berdnikov², M.S. Makhotina², A.V. Kovalchuk³, A.A. Mitina³,
E.A. Polushkin³, A.I. Semenenko³, S.Yu. Shapoval³*

¹ *First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow*

² *N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow*

³ *Institute of Microelectronics Technology and High-Purity Materials RAS,
Chernogolovka*

E.I. Galperin – M.D., Ph.D., Professor, Chief Researcher, Department of Hepatopancreatobiliary and Regenerative Surgery, First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow. T.G. Dyuzheva – M.D., Ph.D., Professor, Head of Department of Hepatopancreatobiliary and Regenerative Surgery, First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow. I.A. Semenenko – M.D., Ph.D., Senior Researcher, Department of Hepatopancreatobiliary and Regenerative Surgery, First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow. V.N. Sholokhov – M.D., Ph.D., Professor, Leading Researcher, Ultrasound Diagnostics Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow. S.N. Berdnikov – M.D., Researcher, Ultrasound Diagnostics Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow. M.S. Makhotina – M.D., Ph.D., Ultrasound Diagnostics Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow. A.V. Kovalchuk – Senior Researcher, Epitaxial Micro- and Nanostructures Laboratory, Institute of Microelectronics Technology and High-Purity Materials RAS, Chernogolovka. A.A. Mitina – Junior Researcher, Epitaxial Micro- and Nanostructures Laboratory, Institute of Microelectronics Technology and High-Purity Materials RAS, Chernogolovka. E.A. Polushkin – Junior Researcher, Epitaxial Micro- and Nanostructures Laboratory, Institute of Microelectronics Technology and High-Purity Materials RAS, Chernogolovka. A.I. Semenenko – Ph.D., Professor, Researcher, Epitaxial Micro- and Nanostructures Laboratory, Institute of Microelectronics Technology and High-Purity Materials RAS, Chernogolovka. S.Yu. Shapoval – Ph.D., Head of Epitaxial Micro- and Nanostructures Laboratory, Institute of Microelectronics Technology and High-Purity Materials RAS, Chernogolovka.

Aim of the study was to investigate by ultrasound point shear wave elastography different parts of pancreas in chronic pancreatitis. Two groups consisted of 19 patients in each of them (32 men and 6 women) aged from 20 up to 57 years old were examined. 28 patients were with chronic pancreatitis and 10 volunteers were healthy. Chronic pancreatitis was verified by contrast enhanced computed tomography and morphological examination of resected pancreatic tissue. Fibrosis, pseudocysts, and calcifications were considered as main signs of chronic pancreatitis for multiple factor analysis. Main characteristics of chronic pancreatitis which affected stiffness of pancreatic tissue were revealed.

Key words: *ultrasound point shear wave elastography, shear wave velocity, pancreas, chronic pancreatitis, fibrosis, pseudocysts, calcifications, and multiple factor analysis.*