

На правах рукописи

БЛОХИН Иван Андреевич

**РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ В КОМБИНАЦИИ С КОМПЬЮТЕРНЫМ ЗРЕНИЕМ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ НА ПРИМЕРЕ
COVID-19**

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2023

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Синицын Валентин Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Аверьянов Александр Вячеславович**, ФГБУ ДПО «ЦГМА», кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, профессор кафедры
- доктор медицинских наук, профессор **Сперанская Александра Анатольевна**, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, кафедра рентгенологии и радиационной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита состоится «26» февраля 2024 г. в 13 час. на заседании диссертационного совета 21.1.056.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгено радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгено радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (www.rncrr.ru)

Автореферат разослан «___» января 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова Земфира Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) постоянно развивается благодаря техническому совершенствованию приборов, появлению новых методик, таких как перфузионная и двухэнергетическая КТ, а также внедрению радиомического анализа и технологий искусственного интеллекта. Важную роль в оптимизации КТ играет разработка низкодозных протоколов сканирования, позволяющих получить необходимую диагностическую информацию при значительном уменьшении лучевой нагрузки и, соответственно, потенциального вреда для пациентов. Несмотря на стремительное развитие КТ, интерпретация изображений всё ещё во многом опирается на экспертный анализ патологических признаков врачом. При этом одному рентгенологическому симптому часто соответствуют несколько болезней. Так, участок «матового стекла» на томограммах органов грудной клетки может соответствовать вирусным и бактериальным пневмониям, хроническим интерстициальным заболеваниям лёгких, злокачественным новообразованиям, кровоизлиянию или фиброзу. Работу врача-рентгенолога сложно представить без сопоставления клинико-лабораторных и рентгенологических данных. Дальнейшее подтверждение предполагаемого по данным КТ диагноза требует, как правило, проведения дополнительных лабораторных или инструментальных методов диагностики (например, биопсии).

Для вируса SARS-CoV-2, вызвавшего недавнюю пандемию COVID-19, «золотым стандартом» диагностики является полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). На момент первой волны пандемии у этого метода лабораторной диагностики, несмотря на высокую чувствительность, были отмечены следующие недостатки: высокая частота ложноположительных результатов, ограниченная доступность и длительность получения результатов [Yang et al., 2020].

Поэтому, в российских и международных клинических рекомендациях для постановки диагноза COVID-19 при наличии симптомов заболевания, неблагоприятной эпидемиологической обстановке и низкой доступности ОТ-ПЦР, было предложено использование методов лучевой диагностики. В том числе, для таких клинических сценариев Всемирной организацией здравоохранения в МКБ-10 был добавлен код U07.2 (коронавирусная инфекция, вирус не идентифицирован). Практически сразу после начала пандемии были установлены наиболее часто наблюдаемые томографические признаки COVID-19: двусторонние периферические участки изменений легочной паренхимы по типу «матового стекла» и «булыжной мостовой» с апико-базальным градиентом.

Помимо КТ для выявления COVID-19-ассоциированной пневмонии можно использовать традиционную рентгенографию, в редких случаях – ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [Habert et al., 2021]. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. УЗИ легких было признано безопасной альтернативой КТ, не сопряженной с воздействием ионизирующего излучения. При этом практическая применимость и информативность такого исследования оказались спорными. Некоторые работы

показывают высокий уровень согласия между результатами УЗИ и КТ-исследований легких [Wang et al., 2021], в то время как другие отмечают субъективность и операторозависимость УЗИ [Quarato et al., 2021]. По этой причине оно рекомендовано (в определенных случаях) для обследования тяжелобольных пациентов, беременных женщин, детей [Ветшева и соавт., 2020]. Рентгенография органов грудной клетки широко доступна и является менее оператор-зависимым методом, чем УЗИ. Поэтому её можно использовать в качестве визуализации «первой линии» при подозрении на COVID-19 вне зависимости от лабораторного статуса пациента [Ghosh et al., 2021], особенно при легких формах заболевания. В то же время рентгенография обладает достаточно низкой чувствительностью [Sadiq et al., 2021] по сравнению с КТ. МРТ представляется перспективной модальностью для безопасной диагностики и оценки тяжести пневмонии, вызванной COVID-19 [Vasilev et al., 2021]. Но её широкое применение при пандемии ограничивается целым рядом факторов, таких как доступность, длительное время исследования и сложность стерилизации оборудования [Collins et al., 2022].

С учетом вышеперечисленных недостатков других методов лучевой диагностики, в ходе прошедшей пандемии именно КТ получила широкое распространение в нашей стране для оценки как наличия, так и степени выраженности патологических изменений, характерных для вирусной пневмонии [Морозов и соавт., 2020]. Увеличение использования КТ во время пандемии создало проблему повышенной лучевой нагрузки на население (особенно это актуально для детей и лиц молодого возраста). Например, при наличии клинических симптомов и отрицательном результате первой КТ, пациенту могли назначаться повторные исследования. Опубликованные работы по радиационной безопасности показывают, что коллективная доза от медицинского облучения населения в 2020 году существенно увеличилась — на 30%. Каждая вторая КТ органов грудной клетки была выполнена в связи с подозрением на COVID-19, а на одного заболевшего приходилось от двух до трех томографических исследований [Попова и соавт., 2022].

Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ) еще в начале пандемии провело опрос по оптимизации протоколов КТ для диагностики COVID-19. В опубликованной по результатам опроса статье был сделан акцент на использовании низкодозных протоколов [Kalra et al., 2020]. Такой подход согласуется с ключевым положением радиационной безопасности – принципом оптимизации. Он предполагает изменение эффективной дозы в зависимости от медицинской цели. В случае диагностики - сохранение облучения на минимальном уровне, необходимом для выполнения поставленной клинической задачи (As Low As Reasonably Achievable, ALARA) [Yeung, 2019].

В исследованиях по оценке низкодозной КТ используются как количественные метрики изображения, так и диагностические показатели. К первым относятся отношение «контраст-шум», «сигнал-шум», субъективное качество изображения по шкале Ликерта, а ко вторым – такие показатели, как точность, чувствительность, и специфичность диагностического теста для выявления патологических изменений по сравнению с «золотым стандартом»,

например, гистологическим исследованием. Следует иметь в виду, что на практике исследование одного пациента может быть интерпретировано несколькими врачами-рентгенологами, например, во время аудита или при оценке изменений в динамике. В этом случае другим важным параметром статистического анализа является согласие (agreement) между специалистами. Этот параметр позволяет оценить надежность системы классификации. Для COVID-19-ассоциированной пневмонии не проводилось изучение воспроизводимости оценок степени тяжести заболевания по принятой в нашей стране (согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации) визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4, выставленных разными врачами-рентгенологами для стандартных протоколов сканирования (не говоря уже о низкодозных).

Поиску оптимального решения вышеперечисленных проблем посвящено данное диссертационное исследование.

Цель исследования

Определить эффективность низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) органов грудной клетки для выявления признаков вирусных пневмоний на примере COVID-19 в сравнении со стандартным КТ-протоколом.

Задачи исследования

1. Разработать с помощью специализированного тест-объекта грудной клетки протокол НДКТ для визуализации проявлений вирусной пневмонии на примере COVID-19 и провести экспериментальное сравнение данных КТ и НДКТ;
2. Изучить в проспективном исследовании согласие врачей-рентгенологов в оценке степени тяжести COVID-19 по шкале КТ0-КТ4 при интерпретации КТ и НДКТ, определить показатели точности, чувствительности и специфичности НДКТ, оценить степень снижения лучевой нагрузки на пациентов при НДКТ;
3. Изучить пригодность данных НДКТ для обработки алгоритмом компьютерного зрения с целью оценки степени тяжести COVID-19;
4. Разработать рекомендации по использованию НДКТ для визуализации вирусной пневмонии на примере COVID-19.

Научная новизна исследования

Впервые путем сопоставления данных денситометрических характеристик зон «матового стекла» в легких, полученных в ходе анализа данных КТ пациентов с результатами многократных сканирований тест-объекта (фантома), был разработан протокол НДКТ органов грудной клетки, предназначенный для диагностики вирусной пневмонии со значительным снижением лучевой нагрузки.

На основе обширного статистического материала доказана полная сопоставимость оценок степени тяжести вирусной пневмонии по шкале КТ0-КТ4, выставленных врачами-рентгенологами для стандартного КТ-исследования и для разработанного в данном исследовании протокола НДКТ; доказана независимость результатов классификации степени тяжести вирусной пневмонии по визуальной полуколичественной шкале от индекса массы тела пациентов при использовании разработанной методики.

Доказана применимость НДКТ при использовании технологий компьютерного зрения как инструмента количественной оценки объема поражения паренхимы легких на примере денситометрического анализа.

Практическая и теоретическая значимость работы

Предложен научно-обоснованный подход к снижению лучевой нагрузки при выполнении КТ, позволяющий оптимизировать параметры сканирования, исходя из принципа минимизации лучевой нагрузки на пациентов и поддержания качества изображения на необходимом для диагностики уровне. Подход основан на совместном применении тест-объекта (фантома) и анализе сканирования пациентов. Полученные результаты имеют существенную практическую значимость с учетом возросшего объема компьютерно-томографических исследований при пандемии COVID-19, а также возможности применения разработанного протокола НДКТ для диагностики «матового стекла» при других вирусных пневмониях.

Разработаны статистически обоснованные универсальные методы сравнения различных протоколов сканирования, основанные на сопоставлении результатов интерпретации двумя врачами-рентгенологами.

На основе полученных данных доказана надежность и клиническая эффективность разработанного протокола НДКТ. При оценке по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4, а также использовании автоматического денситометрического анализа с расчетом процента пораженной легочной паренхимы показана сопоставимость с результатами стандартного протокола сканирования.

Использование НДКТ в качестве метода диагностики COVID-19-ассоциированной пневмонии обеспечивает снижение эффективной дозы лучевой нагрузки в три раза по сравнению со стандартным протоколом КТ органов грудной клетки.

Полученные результаты имеют практическое значение для повышения эффективности и безопасности медицинской визуализации органов грудной клетки, как при пандемии COVID-19, так и в условиях рутинной диагностики других вирусных пневмоний.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Уровень настройки автоматического контроля тока трубки, равный 36 HU, связан с максимальным снижением лучевой нагрузки при сохранении достаточного качества изображения при исследовании тест-объекта на 64-рядной модели Canon без итеративной реконструкции;
2. Клиническое применение разработанного протокола НДКТ позволяет снизить лучевую нагрузку в 3 раза, выявлять признаки COVID-19 с точностью до 95% и проводить оценку степени тяжести заболевания по шкале КТ0-КТ4, сопоставимую по надежности с результатами КТ, вне зависимости от индекса массы тела пациента;
3. Для данных НДКТ применим алгоритм компьютерного зрения, предназначенный для обработки стандартной компьютерной томографии;

результаты полуавтоматического расчета процента пораженной легочной ткани сопоставимы между протоколами сканирования.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанный специализированный протокол низкодозной КТ внедрен в диагностический процесс отделений лучевой диагностики ГБУЗ ГП №11 и ГБУЗ ГП №12 для выявления признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии и оценки её степени тяжести по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4. Методология создания и валидации специализированных низкодозных протоколов КТ внедрена в учебный процесс ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ».

Апробация материалов диссертации

Основные результаты работы докладывались на: конгрессе Российского общества Радиологов и Рентгенологов (Москва, 2020 г), European Congress of Radiology (Вена, 2021), Кротковских чтениях (Москва, 2021), Radiographia-2021 (Дилижан, 2021).

Апробация работы состоялась 21 декабря 2022 г. на Ученом совете ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 работ в центральной печати. Из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 патента (RU 2744552 С1 и RU 2020621394) и 5 статей в журналах, включенных в международную базу данных Scopus.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Список литературы содержит 156 наименований, 48 отечественных и 108 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 33 рисунками и 10 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в диссертационное исследование были включены две группы пациентов. Блок-схема проведения диссертационного исследования представлена на рисунке 1.

Первая группа сформирована в период с февраля по март 2020 года посредством случайного отбора из Единого радиологического информационного сервиса г. Москвы по признаку наличия COVID-19-ассоциированной пневмонии при КТ органов грудной клетки и наличия положительного результата ОТ-ПЦР. Во вторую группу отобраны пациенты в период с 6 мая по 22 мая 2020 года после ознакомления и подписания добровольного информированного согласия в рамках проспективного исследования «Low-dose Computed Tomography in Pneumonia», зарегистрированного в международной базе данных «ClinicalTrials.gov», NCT04379531 25-04-2020.

Для первой группы объем выборки составил 22 пациента (40,9% женщин), со следующими показателями: возраст 41 ± 13 лет, вес 68 ± 12 кг, рост 172 ± 8 см, индекс массы тела $26,8 \pm 4,3$ кг/м². Критерии включения: возраст старше 18 лет, направление на КТ органов грудной клетки от лечащего врача в связи с подозрением на пневмонию, наличие участков «матового стекла» на КТ, положительный результат ОТ-ПЦР, индекс массы тела от 25 до 30 кг/м².

Для второй группы объем выборки составил 230 пациентов (55,6% женщин), со следующими показателями: возраст 47 ± 15 лет, вес 80 ± 18 кг, рост 169 ± 10 см, индекс массы тела $27,9 \pm 5,6$ кг/м². Распределение степени тяжести COVID-19-ассоциированной пневмонии по визуальной полуколичественной шкале в выборке составило 45%, 32%, 17%, 5% и 1% для категорий КТ0, КТ1, КТ2, КТ3 и КТ4, соответственно. Критерии включения: возраст старше 18 лет, высокая степень клинического подозрения в отношении пневмонии (повышение температуры тела выше 37 градусов по Цельсию, кашель без мокроты, кашель с малым количеством прозрачной мокроты, частота дыхательных движений выше 22 в минуту).

На первом этапе исследования в ходе решения первой и второй задач диссертации проведено трёхэтапное исследование на тест-объекте (фантоме) органов грудной клетки.

С этой целью были выполнены последовательные сканирования антропоморфного фантома PH-1 Multipurpose Chest Phantom N1 (Kyoto Kagaku, Япония) на 25 настройках системы автоматического контроля тока трубки томографа для срезов толщиной 5,0 мм, параметр уровня шума выставлен от 12 до 68 НУ. Остальные параметры сканирования были неизменными. В каждом исследовании на тест-объекте было выполнено измерение уровня шума (стандартного отклонения) путем выделения двумерной области интереса эквивалента легочной паренхимы округлой формы площадью один квадратный сантиметр на уровне Th11-Th12.

На втором этапе был проведен ретроспективный денситометрический анализ поражения легких при COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов с лабораторно-верифицированным диагнозом заболевания. В каждом исследовании выполнено пять измерений округлой формы площадью 1 см² для участков

«матового стекла» и пять аналогичных измерений для неизменной легочной паренхимы. Оценка производилась на срезах толщиной 1,0 мм при фильтре реконструкции FC51 (лёгочный), поскольку последний ассоциирован с повышенным уровнем шума на изображениях и представляет собой «худший» сценарий в отношении визуализации «матового стекла» при НДКТ.

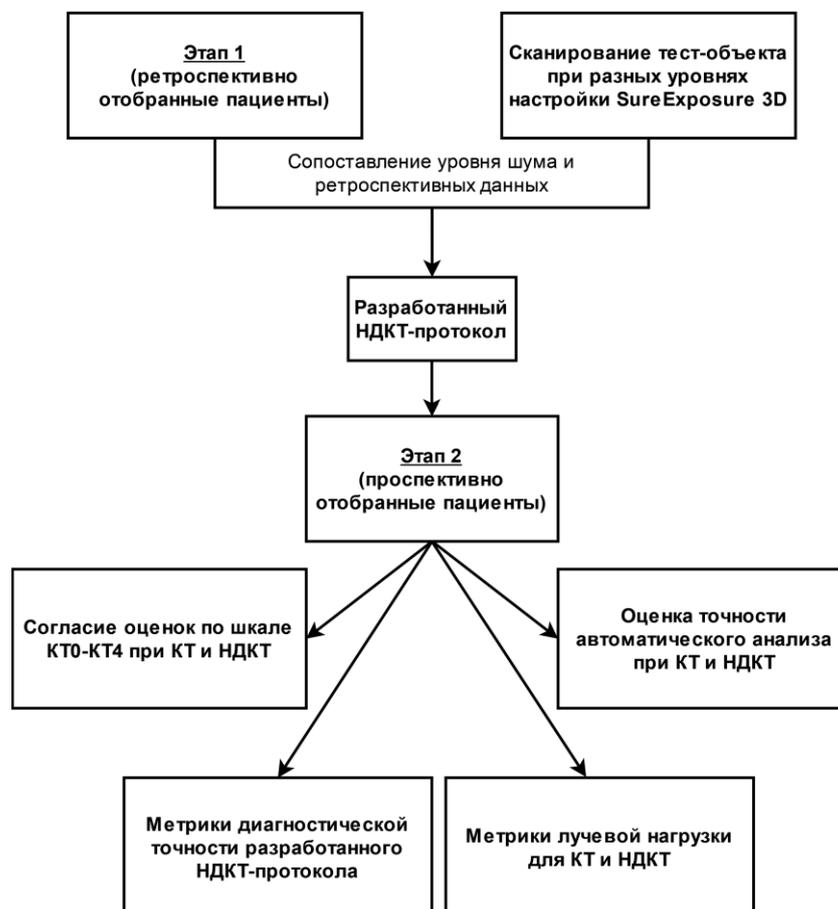


Рисунок 1 – Блок-схема проведения диссертационного исследования.

На третьем этапе был сопоставлен уровень шума для исследований тест-объекта и результаты денситометрического анализа «матовых стекол» у пациентов. Это позволило определить пороговое значение уровня шума (SD), устанавливаемого в системе автоматического контроля экспозиции, выше которого визуализация «матовых стекол» при COVID-19-ассоциированной пневмонии будет затруднена.

На втором этапе исследования в ходе решения второй, третьей, четвертой и, в меньшей степени, первой задач диссертации, было проведено зарегистрированное на Clinical Trials проспективное многоцентровое исследование «LDCT in COVID-19 Pneumonia: a Prospective Moscow Study».

Нами были выдвинуты две ключевые гипотезы:

1. Оценка исследования по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4, присвоенная экспертами одному и тому же пациенту, не отличается между стандартным и низкодозным протоколами КТ, реконструированными с легочным (КТ_лёг, НДКТ_лёг) и мягкотканым (КТ_мягк, НДКТ_мягк) фильтрами;

2. Согласие оценок КТ0-КТ4, выставленных экспертами с различным уровнем опыта, не зависит от выбора фильтра реконструкции и протокола сканирования.

За одно посещение кабинета КТ каждому пациенту выполнялось два последовательных сканирования по стандартному и низкодозному протоколам на глубине вдоха. Для обоих протоколов использовались одинаковые параметры сбора и реконструкции томографических изображений, за исключением параметров настройки системы автоматического контроля тока трубки (SureExposure 3D):

- для стандартной КТ ток рентгеновской трубки автоматически регулировался в пределах 40-500 мА по всей длине сканирования с условием, что уровень шума, выраженный через SD, на срезах 5,0 мм равен 10 HU;

- для НДКТ ток рентгеновской трубки автоматически регулировался в пределах 10-500 мА по всей длине сканирования с условием, что уровень шума, выраженный через SD, на срезах 5,0 мм равен 36 HU.

Прочие параметры сканирования: напряжение 120 кВ; время вращения 0,5 секунды; направление от ног к голове; коллимация 64*0,5 мм; сканирование на глубине вдоха. Исследования проводились в нативном режиме. Пациента не снимали со стола между сканированиями.

Параметры реконструкции изображения: матрица 512*512, D-FOV – 350 мм, длина сканирования – 300 мм, фильтр реконструкции – FC51 (лёгочный) и FC07 (мягкотканый), толщина среза – 1,0 мм, инкремент – 1,0 мм.

Интерпретацию изображений выполняли 10 врачей-рентгенологов с опытом работы от 3 до 25 лет, прошедших курс обучения описанию КТ-исследований с признаками COVID-19-ассоциированной пневмонии. Для предоставления онлайн-доступа к случайно выбранному набору анонимизированных исследований использовалось программное обеспечение FAnToM версии 1.2 (Москва, Россия) (рисунок 2). Каждая из четырех серий изображений (КТ_мягк; КТ_лёг; НДКТ_мягк; НДКТ_лёг) была независимо проанализирована и оценена по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4 случайной парой экспертов, которым не были доступны данные относительно представленной им серии (проведено «заслепление» врачей-экспертов).

Проверка первой гипотезы проспективного исследования была осуществлена посредством метрики процентного согласия. Данные были разделены на четыре подгруппы, соответствующие используемым протоколам, после чего был произведен расчет процентного согласия между экспертами для каждого случая в каждом подмножестве. Эти индивидуальные показатели были использованы для расчета среднего процентного согласия для каждого из четырех протоколов и последующего их сравнения с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок.

Проверка второй гипотезы проспективного исследования выполнена с использованием данных об уровне согласия для каждой пары экспертов в четырех подгруппах. Пара экспертов включалась в статистический анализ, если интерпретировала от трех случаев. Для каждого эксперта из парных оценок рассчитывался общий уровень согласия. Этот показатель затем был использован при расчете среднего уровня согласия между экспертами (inter-observer agreement)

для каждого из четырех протоколов и сравнения показателей согласия между протоколами с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок.

Для выполнения расчета точности, чувствительности, специфичности, прогностического значения положительного результата, прогностического значения отрицательного результата в качестве индекс-теста использовалась НДКТ, а в качестве референс-теста – стандартная КТ. Поскольку каждая серия реконструкций была оценена двумя экспертами по шкале, содержащей пять категорий (КТ0-КТ4), для определения показателей диагностической точности требовалось проведение бинаризации данных. Нами предложено два варианта бинаризации данных КТ для получения «золотого стандарта» (ground truth): максимизация чувствительности и максимизация специфичности. Проводился анализ полученных значений наличия или отсутствия в исследовании патологии для пар «КТ_мягк – НДКТ_мягк» и «КТ_лёг – НДКТ_лёг» с построением четырехпольных таблиц и расчет вышеперечисленных метрик.



Рисунок 2 – Веб-интерфейс программного обеспечения FAnToM для оценки изменений легких. Доступна мультипланарная реконструкция одной из четверых случайно выбранной реконструкций исследования с возможностью оценки степени тяжести пневмонии по шкале КТ0-КТ4.

Оценка лучевой нагрузки между стандартной КТ и НДКТ была проведена методами описательной статистики посредством сравнения произведения «доза-длина» (DLP) и эффективной дозы между протоколами сканирования.

В ходе дополнительного анализа по оценке влияния индекса массы тела на надежность шкалы КТ0-КТ4, согласие между экспертами по каждому пациенту оценивали по бинарной и взвешенной классификациям. Первая показывала только факт наличия различия между оценками, вторая учитывала величину разности экспертных оценок. Данные для каждого протокола были разбиты на две группы по значению индекса массы тела: норма (менее 25 кг/м^2) и избыточная масса тела (равно или более 25 кг/м^2). Оценку наличия статистически значимых различий средних для полученных групп проводили методом одностороннего дисперсионного анализа (One way ANOVA).

Денситометрический анализ легочной паренхимы при COVID-19 по данными КТ и НДКТ выполняли с использованием программы 3D Slicer и модуля LungCTAnalyzer.

Первый шаг для обработки данных включал применение Lung CT Segmenter, в котором была произведена разметка легких и трахеи. Для этого в графическом интерфейсе программы осуществлялась установка семи «меток» (шесть на легкое и одна на просвет трахеи). Второй шаг включал загрузку «маски» изображения легких в Lung CT Analyzer для автоматического анализа по заданным стандартным порогам КТ-плотности (рисунок 3).

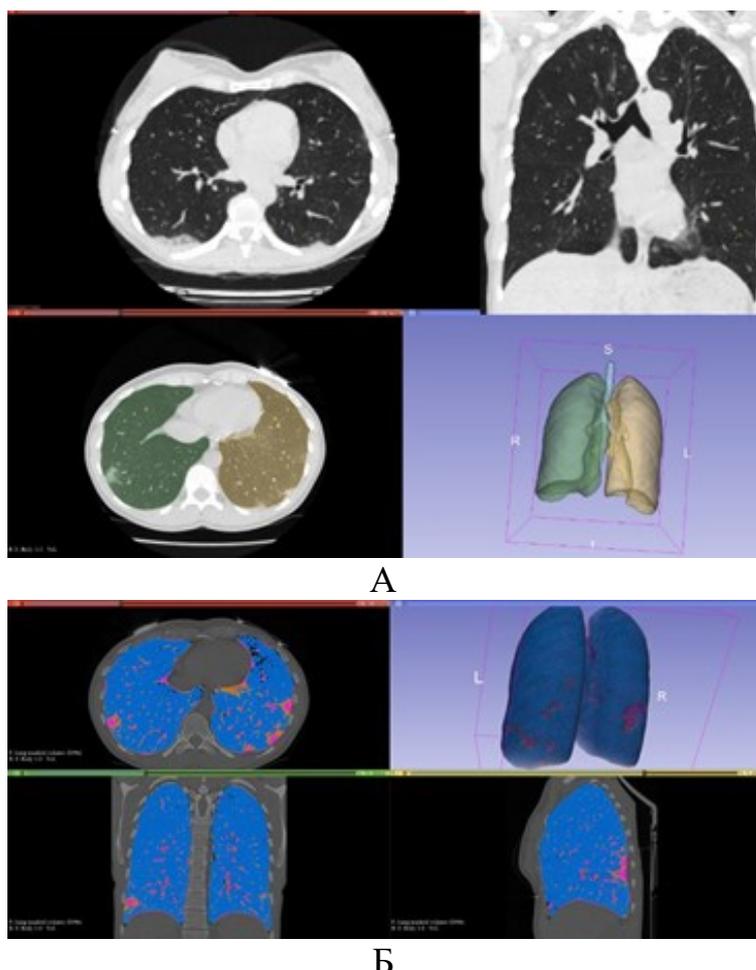


Рисунок 3 – Пример полуавтоматической сегментации лёгких на изображениях КТ (А) и автоматической сегментации поражённой легочной ткани по заданным порогам плотности (Б).

В заключение, нами была проведена критическая оценка особенностей применения НДКТ в рутинной клинической практике.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Разработка протокола НДКТ для COVID-19

Всего получено 250 измерений для 25 проведенных сканирований тест-объекта на разных значениях уровня шума системы автоматического контроля тока трубки и 220 измерений рентгеновской плотности легочной паренхимы у

пациентов с лабораторно-верифицированным диагнозом COVID-19. При анализе полученных данных, минимальная разница в плотности между нормальной легочной тканью и зонами «матового стекла» составила 252 HU (95% ДИ: 252-349 HU), $p < 0,001$. Используя пороговое значение в 252 HU, установлено соответствие индексу системы автоматического контроля тока трубки, равному 36 HU. При большем уровне шума, разница между зонами «матового стекла» и нормальной легочной паренхимой при использовании фильтра FC51 у пациентов с ранним COVID-19 может быть незаметной. При сравнении полученных данных НДКТ и КТ установлено, что даже при использовании легочного керна FC51, связанного с пониженным отношением «сигнал-шум», визуализация структур тест-объекта находится на приемлемом уровне, как на уровне сердца, так и на уровне базальных отделов легких (рисунок 4).

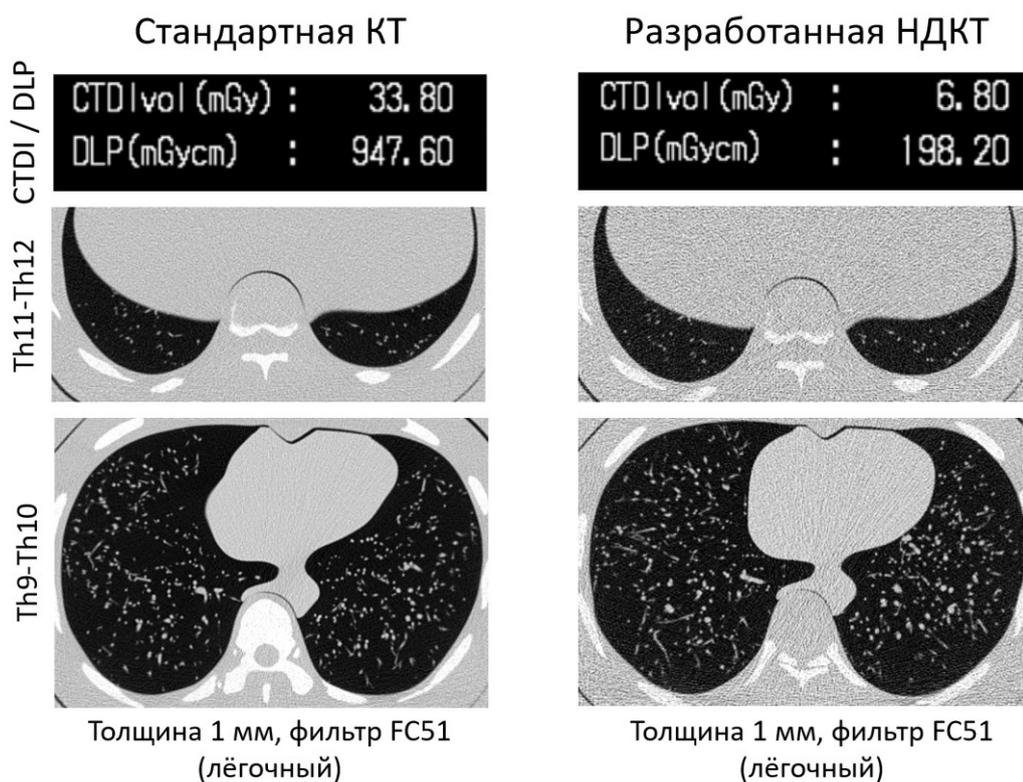


Рисунок 4 – Сравнение стандартного и разработанного низкодозного протоколов КТ с использованием тест-объекта (фантома).

2. Клиническая валидация разработанного протокола низкодозной компьютерной томографии для COVID-19

Наибольшее согласие между экспертами наблюдалось для протокола НДКТ_лёг, но при этом разница в процентном согласии между КТ_мягк и НДКТ_лёг, а также КТ_лёг и НДКТ_лёг не была статистически значимой (таблица 1). Не было обнаружено значительной корреляции между уровнем опыта эксперта и средним значением процентного согласия для каждого из четырех протоколов сканирования (таблица 2). Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями приведен на рисунке 5.

Таблица 1 – Согласие между оценками экспертов, присвоенных одному и тому же пациенту (сопоставленные данные) при использовании разных протоколов сканирования и фильтров реконструкции.

	КТ_лёг (1)	КТ_мягк (2)	НДКТ_лёг (3)	НДКТ_мягк (4)		
Процентное согласие, %	71.74±45.12	66.52±47.29	74.35±43.77	65.65±47.59		
<i>rho</i> Спирмена	0.78, p<0.001	0.77, p<0.001	0.82, p<0.001	0.75, p<0.001		
p-критерий	0.23 (1 и 2)		0.07 (2 и 3)		0.04* (3 и 4)	
	0.53 (1 и 3)					
	0.84 (2 и 4)					
	0.16 (1 и 4)					
*Статистически значимые различия, p <0,05						

Таблица 2 – Среднее согласие между экспертами в проспективном валидационном исследовании.

Эксперт	Опыт, лет	КТ_лёг (1)		КТ_мягк (2)		НДКТ_лёг (3)		НДКТ_мягк (4)	
		РА, %	Каппа Коэна	РА, %	Каппа Коэна	РА, %	Каппа Коэна	РА, %	Каппа Коэна
1	3	75.1±13.7	0.59±0.23	82.6±10.8	0.73±0.15	89.3±12.4	0.82±0.21	86.6±13.9	0.79±0.21
2	10	54.0±20.0	0.31±0.29	49.5±14.1	0.29±0.15	63.9±13.1	0.49±0.16	43.6±18.4	0.19±0.19
3	25+	87.8±14.0	0.78±0.26	66.8±31.3	0.55±0.40	82.5±11.2	0.68±0.18	68.2±20.6	0.53±0.28
4	6	70.5±11.1	0.39±0.23	55.5±11.1	0.29±0.20	62.5±21.9	0.38±0.32	59.7±7.5	0.38±0.09
5	2	72.0±18.2	0.49±0.38	74.6±18.7	0.62±0.25	73.4±17.8	0.54±0.3	75.8±19.9	0.65±0.27
6	4	65.6±29.5	0.44±0.50	77.7±15.8	0.55±0.35	62.4±16.5	0.44±0.19	77.1±19.4	0.65±0.27
7	1	74.1±17.4	0.51±0.28	72.0±31.3	0.62±0.40	73.1±16.4	0.56±0.31	54.4±29.2	0.36±0.39
8	7	77.5±6.2	0.64±0.10	64.8±16.2	0.44±0.28	75.4±27.7	0.62±0.42	75.0±18.4	0.61±0.26
9	2	78.4±17.8	0.53±0.38	58.9±11.9	0.44±0.28	82.6±14.4	0.7±0.21	68.5±20.0	0.58±0.29
10	6	73.6±21.1	0.57±0.34	60.5±26.9	0.34±0.35	62.5±17.4	0.44±0.16	63.4±19.1	0.46±0.24
Среднее		72.9±8.8	0.53±0.13	66.3±10.5	0.49±0.15	72.8±9.8	0.57±0.14	67.3±12.5	0.52±0.17
p-критерий /Cohen's kappa		0.19/0.58 (1 и 2)		0.25/0.31 (2 и 3)		0.48/0.58 (3 и 4)			
		0.85/0.68 (1 и 3)							
		0.79/0.58 (2 и 4)							
		0.25/0.79 (1 и 4)							

Результаты одностороннего дисперсионного анализа ANOVA продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий между средними значениями согласия для групп нормы и избыточной массы тела во всех четырех протоколах как для бинарной, так и для взвешенной классификации.

Наилучшие результаты с точки зрения метрик диагностической точности получены при максимизации чувствительности в ходе определения «золотого стандарта»: для НДКТ_мягк точность составила 0,92 (95% ДИ: 0,87-0,95), чувствительность 0,92, специфичность 0,92, прогностическое значение положительного результата 0,92 и прогностическое значение отрицательного результата 0,92; для НДКТ_лёг точность составила 0,95 (95% ДИ: 0,91-0,97), чувствительность 0,96, специфичность 0,94, прогностическое значение положительного результата 0,94 и прогностическое значение отрицательного результата 0,96.

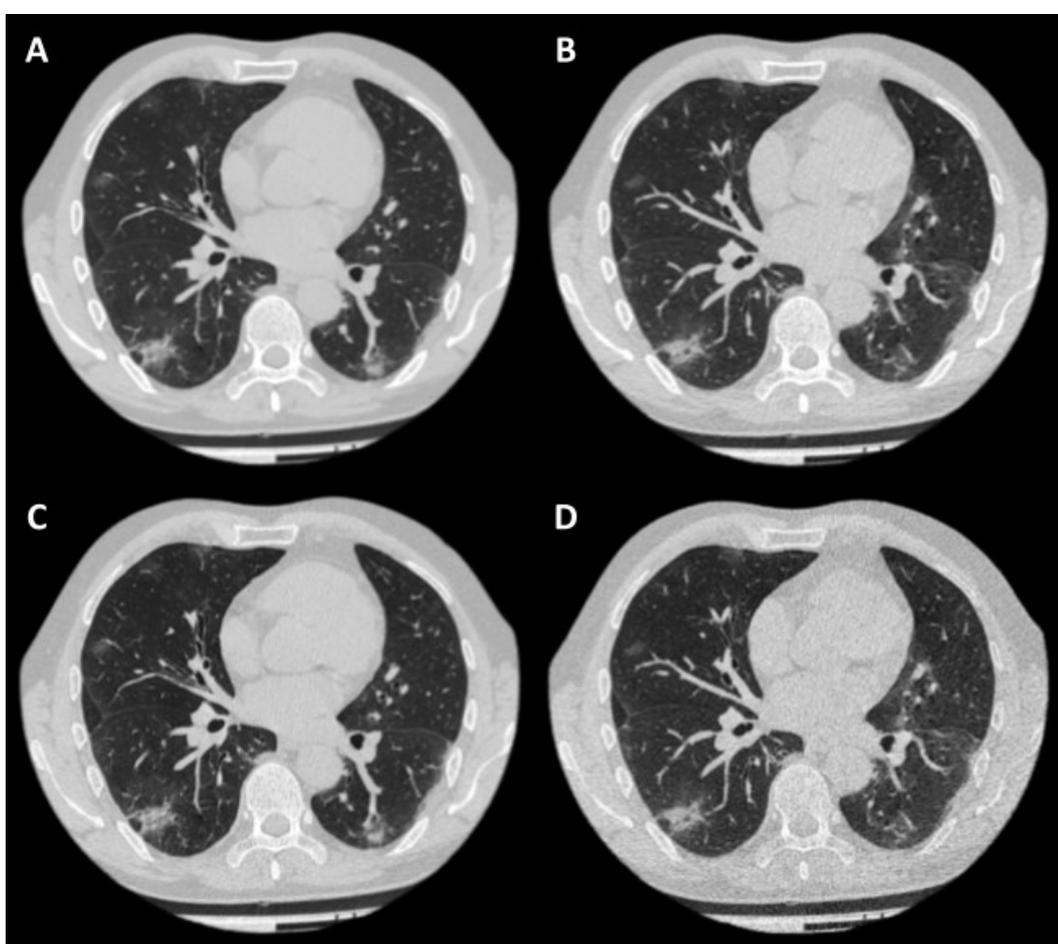


Рисунок 5 – Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями. Пациент М., 57 лет, индекс массы тела - 24,05 кг/м². А - КТ_мягк, В - НДКТ_мягк, С - КТ_лёг, D - НДКТ_лёг. При использовании разработанного протокола НДКТ визуализация двусторонних базальных участков «матового стекла» не затруднена.

В отношении лучевой нагрузки при использовании НДКТ, получены следующие результаты: при исследовании тест-объекта DLP для стандартного протокола КТ составил 948 мГр*см, для разработанного протокола НДКТ – 198 мГр*см, что соответствует уменьшению лучевой нагрузки в 4,78 раза. Следует

отметить, что эти результаты получены для тест-объекта с утолщающими пластинами, эквивалентного пациенту с индексом массы тела 29 кг/м^2 . При проспективном исследовании средний DLP для стандартного протокола КТ составил $591 \pm 192 \text{ мГр*см}$, для разработанного протокола НДКТ – $184 \pm 118 \text{ мГр*см}$, что соответствует уменьшению лучевой нагрузки в 3,21 раза. Средняя эффективная доза для КТ составила $10 \pm 3 \text{ мЗв}$, для НДКТ – $3 \pm 2 \text{ мЗв}$.

Таким образом, в ходе решения второй задачи диссертационного исследования было показано, что при интерпретации исследований с признаками вирусной пневмонии на примере COVID-19, стандартный протокол КТ и разработанный протокол НДКТ одинаково надежны. Установлено, что индекс массы тела пациента не влияет на интерпретацию данных по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4. Точность НДКТ для выявления признаков вирусной пневмонии на примере COVID-19 достигает 95% с небольшим преимуществом в случае применения лёгочного фильтра реконструкции. Продемонстрировано значительное снижение лучевой нагрузки при использовании разработанного протокола НДКТ как при сканировании тест-объекта (фантома), так и в ходе проспективного исследования пациентов.

В 100 случаях из 230 при визуальном анализе были выявлены признаки COVID-19. Далее в программе 3D Slicer были сегментированы и проанализированы 84 пары КТ-исследований (29 мужчин и 55 женщин). При сравнении значений объема сегментированной легочной паренхимы в см^3 для КТ и НДКТ с помощью метрики парного t-критерия Стьюдента, нами получены статистически значимые различия. Далее, статистически значимые различия были обнаружены и при анализе абсолютных значений объема поражения легочной паренхимы в см^3 с помощью метрики критерия Уилкоксона. При анализе процента поражения легочной ткани (используемого и в клинической практике), выраженного через объем пораженной ткани к общему объему легких, с помощью метрики критерия Уилкоксона, статистически значимые различия между КТ и НДКТ не были выявлены.

Таким образом, в ходе решения третьей задачи диссертационного исследования было установлено, что при полуавтоматическом расчете процента пораженной ткани по данным разработанного протокола НДКТ с помощью программы 3D Slicer, полученные результаты сопоставимыми со стандартным протоколом КТ. Использование процента пораженной лёгочной ткани согласуется с положениями клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению коронавирусной инфекции, что указывает на перспективность применения технологий искусственного интеллекта с целью анализа медицинских изображений для этого вида легочной патологии.

3. Критическая оценка особенностей применения низкодозной компьютерной томографии в рутинной клинической практике

Использование любых специализированных протоколов НДКТ в повседневной клинической практике, как правило, сопряжено с определенными трудностями.

Во-первых, важно определиться: следует ли использовать специализированный протокол при первичной диагностике, опираясь на комбинацию клинико-лабораторных данных и предтестовую вероятность наличия заболевания? С одной стороны, для такой подход оправдан в условиях пандемии или других случаях высокой распространенности целевого заболевания, например, при скрининге рака лёгкого в группе риска. С другой стороны, после стабилизации эпидемиологической обстановки и вне группы риска, на первый план выходит широкий спектр других патологий органов грудной клетки, для которых разработанный протокол ещё не был валидирован. Таким образом, использование разработанного нами специализированного протокола НДКТ представляется обоснованным (1) для динамического наблюдения у пациентов с выявленной вирусной пневмонией и (2) в качестве методологической базы для проведения дополнительных исследований, направленных на подтверждение возможности использования разработанного протокола для надежного выявления и анализа узлов в легких, участков «сотового легкого», аневризм аорты, кальцификации коронарных артерий, плеврального выпота, лимфаденопатии, образований средостения и других патологических состояний.

Во-вторых, использование НДКТ предполагает обучение рентгенолаборантов и формирование блок-схем выбора протокола сканирования, по аналогии с протоколами КТ-коронарографии, учитывающих индекс массы тела пациента, частоту и регулярность сердечных сокращений.

В-третьих, широкое использование НДКТ предполагает настройку и адаптацию протоколов сканирования во всем парке оборудования медицинской организации, населенного пункта или даже региона. В данном исследовании применялся наиболее распространенный в Департаменте здравоохранения города Москвы тип КТ-сканера. Но результаты проведенного исследования можно использовать в качестве примера для настройки и оптимизации протокола НДКТ на сканере другого производителя. Для этого потребуется при работе с системой автоматического контроля экспозиции аппарата удерживать ориентировочный DLP в диапазоне от 58 до 294 мГр*см. Эти значения соответствуют эффективной дозе от 1 до 5 мЗв на сканере без итеративных реконструкций (ИР).

В-четвертых, использование адаптированного под конкретного производителя и аппарат протокола НДКТ строго по показаниям обученным медицинским персоналом полностью не исключает риск возникновения диагностических ошибок.

Таким образом, в ходе решения четвертой задачи диссертационного исследования определен ряд факторов, временно ограничивающих разработку и повсеместное внедрение НДКТ, как для диагностики вирусной пневмонии, так и для выявления заболеваний других органов и систем. Однако результаты работы создали основу для преодоления этих ограничений. Решение этих проблем зависит от тесного взаимодействия медицинских физиков, врачей-рентгенологов, врачей-клиницистов, рентгенолаборантов, администраторов, а также организаторов здравоохранения.

Нами предложен алгоритм использования разработанного протокола НДКТ в клинической практике (рисунок 6).



Рисунок 6 – Алгоритм применения разработанного протокола в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. На примере COVID-19 при использовании тест-объекта разработан протокол НДКТ для визуализации вирусной пневмонии. Минимальная разница в КТ-плотности между нормальной лёгочной тканью и зонами «матового стекла» у больных COVID-19 составила 252 HU ($p < 0,001$). Для тест-объекта получены изображения при разных значениях настройки уровня шума в системе автоматического контроля тока трубки: от 10 HU ($SD=98$) до 68 HU ($SD=487$). Пороговое значение настройки уровня шума в системе для определения зон «матового стекла» определено равным 36 HU ($SD=252$). Выше этого значения визуализация будет затруднена из-за шума на изображениях. По результатам анализа данных НДКТ было установлено, что даже при использовании лёгочного фильтра реконструкции FC51, связанного с повышенным уровнем шума, визуализация структур тест-объекта находилась на приемлемом уровне.

2. По результатам проведенного исследования определено согласие врачей-рентгенологов в оценке степени тяжести COVID-19, выполнена оценка метрик диагностической точности и лучевой нагрузки при НДКТ. При оценке степени тяжести COVID-19 по шкале КТ0-КТ4 стандартный протокол КТ и разработанный протокол НДКТ одинаково надежны по метрикам процентного согласия и коэффициента корреляции Спирмена ($p > 0,05$). Установлено, что индекс массы тела пациента не повлиял на интерпретацию данных по шкале КТ0-КТ4. Точность протокола НДКТ в диагностике COVID-19 достигла 95%, чувствительность – 96%, специфичность – 94%. Использование НДКТ позволило уменьшить лучевую нагрузку в три раза.

3. При проведении сравнительного анализа результатов 84 парных исследований КТ-НДКТ с признаками COVID-19 для автоматически рассчитанного процента поражения лёгочной ткани значимые различия между КТ и НДКТ не выявлены ($p > 0,05$). Установлена возможность применения данных протокола НДКТ для расчета процента поражения лёгочной ткани алгоритмом компьютерного зрения.

4. Разработаны рекомендации по использованию НДКТ для визуализации вирусной пневмонии на примере COVID-19, как при первичной диагностике, так и в ходе динамического наблюдения. Установлены ограничения специализированных протоколов и обозначены способы их преодоления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сопоставление уровней шума, полученных при сканировании тест-объекта, с пороговым значением КТ-плотности возможно применять для создания специализированных протоколов НДКТ;

2. При первичной диагностике, а также динамическом наблюдении больных с COVID-19 и другими вирусными пневмониями, для которых характерен симптом «матового стекла», следует проводить НДКТ с возможностью интерпретации данных врачами-рентгенологами по визуальной категориальной шкале;

3. Целесообразна автоматизация расчёта процента поражённой лёгочной ткани при COVID-19 посредством обработки данных НДКТ или КТ алгоритмом компьютерного зрения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Автоматический анализ поражения легких при COVID-19: сравнение стандартной и низкодозной компьютерной томографии / И. А. Блохин, А. В. Соловьев, А. В. Владзимирский [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 37. – № 4. – С. 114-123.

2. Влияние индекса массы тела на надёжность шкалы КТ 0–4: сравнение протоколов компьютерной томографии / И. А. Блохин, А. П. Гончар, М. Р. Коденко [и др.] // Digital Diagnostics. – 2022. – Т. 3. – № 2. – С. 108-118.

3. Низкодозная компьютерная томография при COVID-19: обзор литературы / И. А. Блохин, Д. А. Румянцев, М. М. Сучилова [и др.] // Digital Diagnostics. – 2023. – Т. 4. – № 1. – С. 25-37.

4. Проверка гипотез исследования с использованием языка R / И. А. Блохин, М. Р. Коденко, Ю. Ф. Шумская [и др.] // Digital Diagnostics. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 238-247.

5. Патент № 2744552 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/03. Способ исследования состояния легких при подозрении на COVID-19 с помощью низкодозной компьютерной томографии: № 2020126246: заявл. 06.08.2020: опубл. 11.03.2021 / В. А. Гомболевский, С. П. Морозов, В. Ю. Чернина [и др.]; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621394 Российская Федерация. MosMedData: Результаты исследований компьютерной томографии органов грудной клетки с признаками COVID-19 по стандартному и низкодозному протоколам: № 2020621172: заявл. 21.07.2020: опублик. 10.08.2020 / С. П. Морозов, В. А. Гомболевский, Т. А. Корб [и др.]; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».
7. A phantom study to optimise the automatic tube current modulation for chest CT in COVID-19 / V. Gombolevskiy, S. Morozov, V. Chernina [et al.] // *European Radiology Experimental*. – 2021. – Vol. 5. – № 1. – P. 21.
8. Inter-Observer Agreement between Low-Dose and Standard-Dose CT with Soft and Sharp Convolution Kernels in COVID-19 Pneumonia / I. Blokhin, V. Gombolevskiy, V. Chernina [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 669.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ALARA – as low as reasonably achievable (минимальная доза облучения при максимальном уровне качества диагностики)
COVID-19 – Coronavirus disease 2019 (новая коронавирусная инфекция)
DLP – dose length product (продукт доза-длина)
HU – Hounfield units (единицы Хаунсфилда)
РА – percentage agreement (процентное согласие)
SD – standard deviation (стандартное отклонение)
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИМТ – индекс массы тела
ИР – итеративная реконструкция
КТ – компьютерная томография
МАГАТЭ – международное агентство по атомной энергии
мЗв – миллизиверт
МРТ – магнитно-резонансная томография
НДКТ – низкодозная компьютерная томография
ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
РГ – рентгенография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭД – эффективная доза