

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ И ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА
МОСКВЫ»

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

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Синицын Валентин Евгеньевич

Москва — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ПРИМЕРЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Коронавирусная инфекция (2020-2023)	14
1.2 Способы расчета лучевой нагрузки при КТ	16
1.3 История применения НДКТ	18
1.4 Способы уменьшения лучевой нагрузки при КТ	18
1.5 Ограничения применения НДКТ	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Общая характеристика пациентов	28
2.2 Тест-объект (фантом грудной клетки) и разработка НДКТ для COVID-19	30
2.3 Дизайн исследования по валидации разработанного протокола НДКТ для COVID-19	34
2.4 Методология статистического анализа для каждого из этапов диссертационного исследования.....	39
ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО ПРОТОКОЛА НДКТ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ COVID-19	45
3.1 Разработка протокола НДКТ для COVID-19	45
3.1.1 Результаты исследования с применением тест-объекта (фантома)	45
3.1.2 Обсуждение методологических аспектов создания специализированного протокола сканирования.....	48
3.2 Клиническая валидация разработанного протокола НДКТ для COVID-19	52
3.2.1 Уровень согласия между оценками экспертов по шкале КТ0-КТ4 при разных протоколах и фильтрах реконструкции компьютерной томографии.....	52
3.2.2 Метрики диагностической точности разработанного протокола по сравнению со стандартным протоколом при различных сценариях	57
3.2.3 Характеристики разработанного протокола и сравнение с международным опытом в аспекте особенностей клинического использования	59
3.2.4 Надёжность шкалы оценки КТ0-КТ4 при COVID-19 в зависимости от индекса массы тела пациента и протокола сканирования.....	63

3.2.5	Диагностические возможности НДКТ для пациентов с избыточным весом при подозрении на патологию легких.....	68
3.2.6	Точность автоматического анализа при использовании разработанного протокола НДКТ	70
3.2.7	Оценка возможностей использования компьютерного зрения для анализа объема поражения при COVID-19 в зависимости от протокола сканирования.....	71
3.3	Критическая оценка особенностей применения низкодозной компьютерной томографии в рутинной клинической практике.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		81
ВЫВОДЫ		95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		97
ПРИЛОЖЕНИЕ		98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ACR – American College of Radiology (Американская коллегия рентгенологов)
- ALARA – as low as reasonably achievable (минимальная доза облучения при максимальном уровне качества диагностики)
- CAD – computer-aided detection (компьютер-ассистированная диагностика)
- COVID-19 – coronavirus disease 2019 (новая коронавирусная инфекция)
- CTDI – computed tomography dose index (индекс дозы при компьютерной томографии)
- CTDIvol – computed tomography dose index, volumetric (объемный индекс дозы при компьютерной томографии)
- DLP – dose length product (продукт доза-длина)
- FBP – filtered-back projection (проекция обратной фильтрации)
- GCP – good clinical practice (надлежащая клиническая практика)
- HU – Hounfield units (единицы Хаунсфилда)
- kVp – tube voltage (напряжение трубки)
- mAs – tube current (сила тока трубки)
- PA – percentage agreement (процентное согласие)
- ROI – region of interest (область интереса)
- SD – standard deviation (стандартное отклонение)
- SSDE – size-specific dose estimate (размер-специфичная оценка дозы)
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – итеративная реконструкция
- КТ – компьютерная томография
- МАГАТЭ – международное агентство по атомной энергии
- мЗв – миллизиверт
- МРО РОРР – Московское Региональное Отделение Российского Общества Рентгенологов и Радиологов
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НДКТ – низкодозная компьютерная томография

ОКШ – отношение контраст-шум

ОСК – отношение сигнал-шум

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

РГ – рентгенография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭД – эффективная доза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Всемирная организация здравоохранения приняла решение объявить чрезвычайное положение 30 января 2020 года, а 11 марта 2020 - пандемию в связи со вспышкой коронавирусной инфекции COVID-19 [144]. Консенсусные рекомендации Флейшнеровского общества (Fleischner Society) предусматривают применение компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в случае высокой вероятности наличия заболевания и низкой доступности быстрого метода лабораторной верификации [123]. Во время пандемии КТ ОГК сыграла значительную роль в диагностике COVID-19, особенно на ранних стадиях [146], а рентгенографию органов грудной клетки признали менее чувствительной [125], что, в целом, соответствует положениям национального руководства по лучевой диагностике заболеваний органов грудной клетки [2]. При этом несомненным преимуществом рентгенографии является высокая доступность и возможность проведения исследований в полевых условиях [13]. Установлены наиболее часто наблюдаемые КТ-изменения: двусторонние участки «матового стекла» и «булыжной мостовой» с апикобазальным градиентом [133]. При этом корреляция между выявляемыми изменениями и их коронавирусной этиологией напрямую зависит от текущей распространенности заболевания [16; 114], а также времени с момента появления клинической картины [18]. В этом свете интересными представляются наблюдения на базе «Госпиталя COVID-19», свидетельствующие о том, что консолидация легочной паренхимы при первичной КТ, как правило, не связана с давностью патологического процесса и указывает на благоприятный прогноз [15].

Для количественной оценки изменений легких при COVID-19 по данным КТ ОГК было предложено несколько систем оценки. Yang et al. разделили 18 сегментов обоих легких на 20 областей, субъективно оценивая изменения в 0, 1 и 2 балла для 0%, <50% или >50% поражения, соответственно. Итоговый балл варьируется от 0 до 40 [148]. На территории Российской Федерации для оценки

степени тяжести поражения легочной ткани при КТ используется визуальная полуколичественная шкала КТ0-КТ4, учитывающая именно объем пораженной паренхимы, вне зависимости от фазы развития заболевания [22]. Ретроспективные исследования показали, что данная шкала является предиктором смерти у пациентов с COVID-19: при переходе из одной категории КТ в следующую риск летального исхода существенно увеличивается [25]. В связи с этим, КТ грудной клетки у COVID-19-инфицированных пациентов применяется неоднократно для оценки динамики развития болезни.

Первоначально из-за неблагоприятной эпидемиологической обстановки ряд московских стационаров был перепрофилирован для работы с внебольничными пневмониями; в ходе существования этих центров верифицированы основные тренды относительно клинической картины и различных аспектов диагностики COVID-19, включая критерии дифференциальной диагностики при КТ [10; 47]. В последующем в условиях пандемии на территории Москвы в амбулаторных КТ-центрах проведено более 150 000 компьютерных томографий по стандартному протоколу [24]. Проведенные исследования по радиационной безопасности показали, что коллективная доза от медицинского облучения в 2020 году резко увеличилась на 30% до 115 тыс. чел.-Зв, каждая вторая КТ ОГК была выполнена в связи с COVID-19, а на 1 заболевшего приходилось 2,3 КТ ОГК [29].

Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ) еще в начале пандемии провело опрос и вебинар по оптимизации протокола КТ для диагностики COVID-19. В опубликованной статье сделан акцент на использование низкодозного протокола [81]. Такой подход согласуется с ключевым принципом радиационной безопасности - принципом оптимизации, который предполагает изменение эффективной дозы в зависимости от медицинской цели или, в случае диагностики, сохранения облучения на минимальном уровне, необходимом для выполнения поставленной клинической задачи [55]. Более того, в качестве маркера воздействия ионизирующего излучения возможна оценка количества двойных разрывов ДНК и хромосомных

аббераций в лимфоцитах периферической крови [127]. Авторы отмечают отсутствие биологического эффекта от низкодозной КТ при увеличении количества разрывов ДНК и хромосомных аббераций после исследования по стандартному протоколу.

Для оценки надежности разрабатываемых протоколов сканирования важно использовать клинические, а не суррогатные метрики, такие как отношение сигнал-шум. В случае с COVID-19 такой метрикой выступает согласие (agreement) между оценками степени тяжести заболевания по визуальной полуколичественной шкале, выставленными разными врачами-рентгенологами.

Следует отметить, что с точки зрения формулировок целесообразным представляется говорить об оптимизации стандартного протокола КТ, предоставленного производителем аппарата с созданием низкодозного протокола КТ, отвечающего конкретной клинической задаче. В случае настоящего диссертационного исследования – диагностике вирусной пневмонии на примере COVID-19.

Таким образом, разработка протокола низкодозной КТ для диагностики вирусных пневмоний позволит стандартизировать обследование пациента и снизить потенциальные риски воздействия ионизирующего излучения.

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», полученных в ходе анализа клинических КТ-данных, 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 разработанного 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 КТ0-4, 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.

Методология и методы исследования

Для формирования цели и задач диссертационного исследования автором был осуществлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной использованию низкодозной компьютерной томографии в диагностике COVID-19-ассоциированной пневмонии, а также общим способам оптимизации лучевой

нагрузки при компьютерной томографии.

На основе выполненного обзора литературы автором были определены ключевые направления дальнейшей работы, проведенной в соответствии с принципами доказательной медицины, надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и одобренной Независимым этическим комитетом Московского регионального общества Российского общества рентгенологов и радиологов.

Диссертационная работа проведена в два этапа: ретроспективный с использованием тест-объекта (т.н. «антропоморфный фантом» грудной клетки человека) и проспективный с валидацией разработанного протокола на базе двух медицинских учреждений амбулаторно-поликлинического звена. Протокол проспективного исследования зарегистрирован на международном ресурсе «ClinicalTrials.gov», NCT04379531 25-04-2020. Участники проспективного исследования оформляли информированное добровольное согласие на участие.

Проверка надежности разработанного протокола НДКТ при использовании инновационных технологий анализа медицинских изображений осуществлена путем обработки полученных исследований алгоритмом компьютерного зрения и сравнения полученных значений объема лёгких в миллилитрах, поражённой лёгочной ткани в миллилитрах и процента поражений лёгочной ткани со стандартным протоколом КТ.

Статистический анализ осуществлялся как методами описательной статистики, так и с использованием статистических критериев; сравнение изучаемых выборок в зависимости от их характеристик проводилось методами t-теста, критерия Уилкоксона для связанных выборок, одностороннего дисперсионного анализа; согласие между экспертами оценивалось посредством метрик процентного согласия и каппы Козна, а также коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты диссертационной работы опубликованы в научных журналах, соответствующих критериям ВАК и Scopus, дополнительно были зарегистрированы два патента на результаты интеллектуальной деятельности.

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. Также методология создания и валидации специализированных низкодозных протоколов КТ внедрена в учебный процесс ГБУЗ НПКЦ ДиТ ДЗМ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в проведении исследования на тест-объекте, планировании дизайна и осуществлении проспективного многоцентрового исследования, анализе и статистической обработке сформированной базы данных. Автор проанализировал суммарно 125 источников отечественной и зарубежной литературы, собственноручно систематизировал полученные в процессе диссертационного исследования данные.

Апробация диссертационной работы

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».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки), а также области исследования, в диссертационной работе научно обоснованы возможности разработки и использования специализированного низкодозного протокола компьютерной томографии органов грудной клетки для диагностики вирусных пневмоний на примере COVID-19.

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 C1 и RU 2020621394) и 5 статей в журналах, включенных в международную базу данных Scopus.

Структура и объем диссертации

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.

ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ПРИМЕРЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Коронавирусная инфекция (2020-2023)

По состоянию на конец 2023 года количество случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 превышает 770 миллионов [144]. Смертность от заболевания может быть снижена за счет комплекса мер, в который входит ранняя диагностика [60; 100; 116].

Основным методом лабораторной диагностики этого заболевания является полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). У неё имеется ряд ограничений: высокая частота ложноположительных результатов, низкая доступность и длительность получения результатов [150]. При этом ложноотрицательные результаты ОТ-ПЦР могут наблюдаться у пациентов, уже имеющих компьютерно-томографические признаки COVID-19 [123]. Более того, течение коронавирусной пневмонии существенно не различается в группах с положительной ОТ-ПЦР и трехкратно отрицательной ОТ-ПЦР [14]. Поэтому для постановки диагноза следует учитывать клинико-рентгенологическую картину и лабораторные показатели, предпочтительно в динамике.

В соответствии клиническими рекомендациями регионального и международного уровня [36; 54], ключевыми методами лучевой диагностики COVID-19 являются рентгенография и компьютерная томография (КТ). Первая имеет низкую чувствительность [11; 21; 109], поэтому именно КТ играет «первую скрипку» в диагностике COVID-19 и его осложнений [18; 28; 31; 32; 37; 38; 43; 46; 48; 53].

Из-за своей высокоэффективности начавшееся применение КТ во время пандемии COVID-19 создало проблему повышенной радиационной нагрузки на население [24]. За первые шесть месяцев пандемии во момент нахождения в стационаре в целях динамического наблюдения пациенту могло быть выполнено от двух до шести КТ-сканирований, ввиду того что четкая тенденция к регрессии изменений служила одним из критериев для выписки пациента. Также при

подозрении на COVID-19 может быть выполнено несколько последовательных исследований с целью определения признаков заболевания [95; 113].

Существуют данные о вреде от воздействия ионизирующего излучения на человека и его связи с увеличением риска развития онкологических заболеваний [118]. В связи с этим в условиях пандемии все так же должен соблюдаться принцип ALARA (as low as reasonably achievable — как можно меньшее облучение пациента, но с максимальным возможным качеством диагностики), который был введен организацией International Commission of Radiological Protection [151]. На протяжении 2020 года китайское общество радиологов обосновало применение низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) для первичной лучевой диагностики проявлений COVID-19 [82]. Актуальность внедрения и использования методик низкодозной компьютерной томографии при COVID-19 озвучивалась на вебинаре, в котором приняли участие 1633 человек из ста стран - «COVID-19 and Chest CT: Protocol and Dose Optimization». Онлайн-голосованием было установлено, что целых 55% медицинских клиник используют стандартные протоколы сканирования (CTDIvol 5-10 мГр), протоколы с низкой дозой облучения (CTDIvol <5 мГр) используют всего 43%, а 2% из опрошенных даже используют высокодозные протоколы исследования (CTDIvol > 10 мГр) [81].

Поэтому в рамках настоящего диссертационного исследования крайне важным представляется обобщение доступной информации о способах добиться минимизации лучевой нагрузки и сохранения высокого уровня исследований при диагностике вирусных пневмоний с помощью компьютерной томографии на примере COVID-19.

Для литературного анализа современных публикаций (отечественных и зарубежных) в научных библиотеках eLIBRARY и PubMed мы использовали запросы: «low dose computed tomography COVID-19», а также «низкодозная компьютерная томография COVID-19». Отбирались публикации с 2020 по 2022 год. Все включенные работы проходили оценку актуальности через изучение названия и абстракта. В данном случае были отобраны только оригинальные

исследования и мета-анализы. Исключались: тезисы конференций, клинические случаи и обзоры литературы. При обнаружении более ранних, до 2020 года, но релевантных исследований с общими принципами снижения лучевой нагрузки при компьютерной томографии, такие работы тоже включались в список литературы данного обзора.

Для лучшего понимания результатов литературного обзора [7] целесообразно будет вначале разобрать показатели и способы для расчета дозы лучевой нагрузки при компьютерной томографии.

1.2 Способы расчета лучевой нагрузки при КТ

При компьютерной томографии поглощенная доза распределяется более однородно по сравнению с рентгенографией за счет ротационной геометрии [19].

Основной показатель дозы облучения в КТ — индекс дозы (computed tomography dose index, CTDI), который отображает суммарную дозу вдоль z-оси или продольной оси, а измеряется в милли-греях (мГр). Дополнительными метриками оценки дозы облучения являются CTDI 100, измеряемый в центре (CTDI 100c, center) и на периферии (CTDI 100p, periphery) фантома из полиметилметакрилата. CTDI 100 отображает линейное распределение дозы, при этом не учитывается топографическое строение тела. Взвешенный CTDI (CTDI_w, weighted), более полно характеризует дозу облучения, и рассчитывается по формуле $\frac{2}{3} \text{CTDI } 100p + \frac{1}{3} \text{CTDI } 100c$. Поскольку в практическом здравоохранении значительная часть компьютерных томографов представлены мультиспиральными моделями, необходимо использовать волюметрический томографический индекс дозы (CTDI_v, volumetric). CTDI_v равен CTDI_w, поделенному на питч-фактор, и является международным стандартизированным показателем. Он отображает лучевую нагрузку во время определенного исследования, но не равняется эффективной дозе облучения, получаемой пациентом. CTDI_v изменяется в зависимости от напряжения трубки, силы тока трубки, фильтрации пучка излучения, питча, времени вращения гентри, поэтому его можно использовать в качестве суррогатной точки для сравнения лучевой нагрузки различных томографов и протоколов сканирования [67].

Другим важнейшим параметром для оценки лучевой нагрузки при проведении КТ является DLP (продукт доза-длина, dose length product). Он учитывает протяженность сканирования и равняется CTDI_v (мГр), умноженному на длину области сканирования по z-оси (см), а измеряется в мГр*см. DLP отображает общий уровень облучения, полученный пациентом при КТ-исследовании и существенно облегчает сравнение полученной пациентами лучевой нагрузки при проведении одинаковых исследований [80].

Важно понимать, что данные показатели можно увидеть на экране рабочей станции рентгенолаборанта при проведении исследования и в последующем в DICOM-файлах, но они не отображают поглощенную или эффективную дозу. Они информируют о величине создаваемого томографом излучения и используются для сравнения параметров исследования.

Эффективная доза (ЭД) отображает риск развития у человека стохастических эффектов ионизирующего излучения, измеряется в миллизивертах (мЗв). К стохастическим эффектам относятся вероятность индукции злокачественной опухоли и генетических нарушений. Например, 1 зиверт соответствует повышению вероятности развития злокачественной опухоли на 4,1-6 процентов. Формула для расчета ЭД – эквивалентная доза для каждой ткани тела человека, умноженная на ее взвешивающий коэффициент с последующей суммацией полученных значений [64].

Size-specific dose estimate (SSDE, размер-специфичная оценка дозы) — показатель, предложенный в мае 2011 года Американской ассоциацией медицинских физиков [68]. Целью опубликованного исследования было определение коэффициенты пересчета CTDI_{vol} в истинные значения лучевой дозы в зависимости от размера тела пациента. Использовались 4 показателя размера: передне-задний размер, латеральный, сумма передне-заднего и латерального, эффективный диаметр (квадратный корень произведения передне-заднего и латерального диаметров). SSDE позволяет более точно оценить полученную дозу ионизирующего излучения и не зависит от размера тела пациента. При автоматическом изменении силы тока трубки в зависимости от

габаритов пациента SSDE прямо пропорционально увеличивается [67].

Таким образом, методология измерения лучевой нагрузки при компьютерной томографии хорошо изучены. Можно предположить, что с появлением первых дозиметрических характеристик начались разработка и использование протоколов низкодозной компьютерной томографии.

1.3 История применения НДКТ

Первое упоминание о НДКТ датируется январем 1984 года, когда были изучены возможности этого метода для пельвиометрии [138]. Одно из первых исследований, посвященных НДКТ — исследование Naidich et al. 1990-го года. Параметры стандартной КТ были 120 кВ, 140 мА, толщина среза 10 мм, время сканирования 2 секунды, для низкодозной КТ была изменена только сила тока трубки — уменьшена до 10 мА. Результаты исследования показали, что уменьшение силы тока не привело к ухудшению визуализации паренхимы легких [108]. Rusinek et al. в 1998 году оценивали возможность выявления очагов в легких с помощью НДКТ, параметры сканирования были следующие: толщина среза 10 мм, 120 кВ, 200 мАс для КТ, и 20 мАс для НДКТ. Чувствительность и специфичность КТ достигли 63% и 91%, а НДКТ – 60% и 80%. Авторы пришли к выводу, что НДКТ можно использовать для выявления легочных очагов [124].

Таким образом, на заре становления НДКТ основным способом снижения лучевой нагрузки было изменение силы тока трубки. Для осуществления задач диссертационного исследования необходимо провести подробное изучение методов уменьшения дозы лучевой нагрузки при КТ.

1.4 Способы уменьшения лучевой нагрузки при КТ

Напряжение трубки (tube voltage, kVp) — это её максимальное напряжение, которое обуславливает движение электронов от катода к аноду и определяет количество и качество рентгеновского излучения. Доказано, что уменьшение напряжения трубки приводит к уменьшению дозы лучевой нагрузки, но не в прямо пропорциональном отношении [134]. В исследовании Huda et al. показано, что радиационная доза соотносится с напряжением трубки как 1 при 80 кВ; 1,5 при 100 кВ; 2,5 при 120 кВ; 3,4 при 140 кВ [64]. Zarb et al.

показали, что снижение напряжения трубки на 14-17 процентов приводит к снижению дозы облучения на 32-38 процентов [153]. В свою очередь Kubo et al. утверждали, что уменьшение напряжения трубки необходимо при КТ исследовании детей и взрослых с массой тела менее 55 кг [89].

Сила тока трубки (tube current, mAs) — сила тока, подающегося на рентгеновскую трубку, определяющая частоту, с которой образуется рентгеновское излучение [134]. При уменьшении тока трубки прямо пропорционально уменьшается радиационная доза [122]. Например, уменьшение тока трубки на 50 процентов приводит к уменьшению лучевой нагрузки на 50 процентов [98]. Именно прямая зависимость «сила тока трубки – эффективная доза» делают этот параметр отправной точкой для создания низкодозного протокола.

С другой стороны, уменьшение тока трубки приводит к уменьшению квантового шума [86]. Шумность изображения обратно пропорциональна квадратному корню силы тока. С целью уменьшения шумности изображения применяются итеративная реконструкция и фильтры реконструкции.

Пандемия подтолкнула к разработке специализированных протоколов с измененной силой тока даже для томографов без итеративных реконструкций. Исследование Гомболевского В. А. и соавторов выявило разницу в плотности между «матовым стеклом» и неизменной легочной паренхимой -252 HU ($p < 0,001$), при этом максимальный диагностический индекс автоматической модуляции силы тока трубки для SURE Exposure 3D составил 36. Таким образом было получено снижение продукта «доза-длина» на 80 процентов [74].

Питч фактор (или просто питч, pitch) — отношение расстояния движения КТ стола к ширине пучка рентгеновского излучения. Для многосрезовых КТ изменение питч фактора не приводит к значительному изменению лучевой нагрузки. Mahesh et al. показал, что величина лучевой нагрузки равняется 9,92, 9,94, 10,12 мГр при питч факторах 2, 4, 8 соответственно [104]. «При увеличении питча увеличивается шум на изображениях и компьютерный томограф автоматически увеличивает ток трубки для предотвращения ухудшения качества

изображений практически на всех современных многосрезовых КТ» [7 С. 28]. Таким образом, если применять постоянную силу тока, то доза лучевой нагрузки будет уменьшаться при увеличении питч фактора.

Другой способ уменьшения шума на изображениях — использование различных фильтров реконструкции (convolution kernel) [40]. Они могут применяться как к исходным необработанным («сырым») данным, так и к реконструированным изображениям. В исследовании Khoramian et al. были показаны эффекты пяти фильтров на отношение «сигнал-шум» и пространственное разрешение при КТ головного мозга [85]. Диапазон фильтров реконструкции включал Н10, Н30, Н40, Н50, Н70, где Н указывал на область сканирования (head, голова), а числа – на уровень сглаживания или повышения резкости. Авторы продемонстрировали, что от Н10 до Н70 уровень шума на изображениях увеличивается от 2,61 до 19,59, но пространственное разрешение, наоборот, повышается до 1,04 мм.

«Основным же способом снижения «шума» являются итеративные реконструкции, позволяющие проводить КТ-исследования с более низкими дозами облучения и аналогичным соотношением «сигнал–шум» по сравнению со стандартной методикой реконструкции данных» [7 С. 28] – фильтрацией обратной проекции (ФОП) [35; 61; 136]. И совсем передовым следует признать использование нейронных сетей, обученных на полнодозных исследованиях, для реконструкции низкодозных изображений [66; 90; 131; 132]. Перейдем же к краткому описанию исследований, в которых рассматривалось использование итеративной реконструкции при КТ.

Yangawa et al. изучил эффекты адаптивной статистической итеративной реконструкции (ASIR, adaptive statistical iterative reconstruction) в работе системы компьютерного распознавания (CAD система, computer-aided detection system) очагов легких [147]. Были выполнены КТ (120 кВ, 100 мАс) и НДКТ с тремя разными комбинациями методов реконструкции: 0 процентов (только ФОП), 50 процентов (ФОП и ASIR), 100 процентов (только ASIR). В результате была отмечена большая чувствительность при использовании только ASIR,

эффективная доза для НДКТ составила 2,67 мЗв.

«Результаты проведенного анализа литературы указывают на отсутствие единого четко определенного низкодозного протокола для COVID-19. Выявлено, что снижение дозы лучевой нагрузки достигается преимущественно с помощью изменений напряжения трубки (кВ), силы тока трубки (мАс), использования итеративных реконструкций, оловянного фильтра. В ряде исследований, включенных в обзор, отмечены методологические недостатки в отношении результатов – не упоминаются дозиметрические показатели (CTDI, DLP, SSDE, эффективная доза)» [7 С. 28].

Далее автором настоящего диссертационного исследования будут приведены основные результаты использования НДКТ в диагностике патологии легких, включая временной промежуток до пандемии коронавирусной инфекции.

В исследование Dangis et al. [77] было включено 192 пациента, использовались следующие параметры протокола сканирования: напряжение трубки 100 кВ, сила тока трубки 20 мАс, питч фактор 1,2, время вращения гентри 0,5 секунды. Средняя эффективная доза составила 0,56 мЗв. В результатах авторы отмечают, что при этих параметрах диагностика происходит быстро, точно, воспроизводимо.

Radpour et al. рекомендовал иные параметры НДКТ: напряжение трубки 100-120 кВ, сила тока 50-100 мАс, питч 0,8-1,5, толщина среза 1-3 мм. В заключениях сказано, что низкодозная КТ может быть предпочтительнее ПЦР, особенно при низкой доступности лабораторной верификации [121].

Kalra et al. указывали, что у части пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией есть кашель или одышка, поэтому предпочтительнее использовать более короткое время вращения гентри (0,5 сек и менее) и питч более чем 1:1. Также рекомендовано использование автоматической модуляции силы тока трубки, потому что при этом автоматически учитывается телосложение пациента [81].

Kang et al. тоже рекомендовали использование НДКТ в диагностике и

определении тактики лечения коронавирусной пневмонии [82]. Используемые параметры: напряжение 100 кВ, оловянный фильтр (Siemens), итеративная реконструкция с CTDIvol 0,4 мГр против 3,4 мГр при стандартном протоколе. Эффективная доза и DLP при КТ были 1,8074 мЗв и 129,1 мГр см, при НДКТ – 0,203 мЗв и 14,5 мГр см, а качество изображений статистически значимо не различалось. В этом исследовании приведены результаты только для двух пациентов на одном из наиболее современных сканеров.

Tofighi et al. установили, что при НДКТ лучевая нагрузка была 50% меньше, чем при КТ, но эффективность методик сканирования для выявления очагов матового стекла и зон консолидации при COVID-19-ассоциированной пневмонии была сопоставимой [140].

КТ по протоколу с силой тока 25 или 40 миллиампер-секунд (мАс) обеспечивает высокое качество изображений при уменьшении лучевой нагрузки [155]. Рутинное выполнение КТ легких с током трубки 50 мАс имеет результаты, не уступающие результатам КТ с током трубки 150 мАс при определении очагов матового стекла, эмфиземы, очагов легких, сотового легкого, аневризмы аорты, кальцификации коронарных артерий, плеврального выпота, лимфаденопатии, образований средостения [88].

С целью уменьшения шума на изображениях НДКТ можно использовать методику итеративной реконструкции полученных данных. Именно с помощью него удастся получить изображения высокого качества, почти не отличающиеся от изображений обычной КТ, с низким уровнем шума при низкой дозе облучения [112; 126; 137].

Отдельно стоит отметить исследование Tabatabaei et al. [139]. В нем изучались результаты КТ пациентов старше 50-ти лет с симптомами COVID-19 и положительным ПЦР. Первым этапом выполнялась КТ (150 мАс). При наличии рентгенологических признаков COVID-19 сразу выполнялась низкодозная КТ (30 мАс). Таким образом было отобрано 20 пациентов. Полученные 40 КТ исследований были направлены рентгенологам, которых просили оценить каждую долю легкого, по шкале от 0 до 2, где 0 – нормальная паренхима, 1 –

неясный результат, 2 – признаки коронавирусной пневмонии. Значения всех пяти долей суммировались, и получалось общее значение от 0 до 10. Результаты показали, что не существует различий между КТ и НДКТ в диагностике коронавирусной пневмонии, подтвержденной ПЦР. В каждом из 20 исследований низкодозной КТ были выявлены признаки коронавирусной пневмонии, так же, как и в КТ-исследованиях. Препятствием для выполнения исследований с таким дизайном являются этические соображения — высокая лучевая нагрузка при выполнении нескольких КТ исследований.

В статье Christe et al. [67] чувствительность НДКТ была меньше обычной КТ при определении зон матового стекла – 77% и 89%, соответственно, тогда как при выявлении зон консолидации чувствительность была одинаковой.

В статье Li et al. использовались параметры 120 кВ, 30 мАс [97]. Субъективное качество изображения почти не отличалось от качества изображений при КТ, а лучевая нагрузка снижена на две трети.

В исследовании Zali et al. [53] проведена корреляция между данными НДКТ-исследований 27824 пациентов и ОТ-ПЦР. Параметры НДКТ: напряжение трубки 100-120 кВ, сила тока трубки 50-100 мАс, толщина среза 1-3 мм, питч фактор 0,8-1,5.

В исследовании Steuwe et al. средняя эффективная доза при НДКТ составила 1,3 мЗв, индекс массы тела пациентов 26.6 кг/м² [135]. Чувствительность метода для выявления признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии достигла 100%, специфичность – 78%. Ни одного случая COVID-19-ассоциированной пневмонии не было пропущено при НДКТ.

В статье Shulze-Hagen M. et al. чувствительность НДКТ – 95%, специфичность – 91,4% [130]. По результатам было предложено систематичное использование НДКТ в дополнение к ПЦР, потому что это помогает выполнять первичную диагностику быстрее.

Niang et al. сообщили о DLP 59 мГр*см для НДКТ, при DLP для КТ – 348 мГр*см [110].

Long B. в письме в редакцию отмечает, что чувствительность и

специфичность НДКТ достигают 95% и 91% [99].

Serdar Aslan et al. получил результаты DLP 20,4 мГр, ЭД 0,28 мЗв (КТ 260 мГр, 3,64 мЗв) [57]. Параметры сканирования: 80 кВ, 35-50 мАс, время вращения гентри 0,75 сек, питч 1,5, толщина среза 3 мм. Чувствительность и специфичность НДКТ: 90,4% и 64,2%, соответственно.

Andrea Agostini et al. получили впечатляющий результат эффективной дозы, равный 0,28 мЗв (КТ 3,28 мЗв) [51]. Среднее отношение «сигнал-шум» для паренхимы легких составило 12,2 HU. В другой статье автора эффективная доза была снижена до 0,39 мЗв, использовался спектральный фильтр и итеративная реконструкция ADMIRE [52].

В работе Finance et al. выполнено 2065 НДКТ со следующими параметрами: коллимация детектора 0,625 мм, FOV 500 мм, матрица 512x512, питч 1,375, скорость вращения гентри 0,35 сек, 120 кВ, 45 мАс, толщина среза 1,2 мм [71].

В исследовании Karakas et al. – 80 кВ, 40 мАс, время вращения гентри 0,5 сек, толщина среза 5 мм, время экспозиции 3,53 сек. Чувствительность КТ составила 94%, НДКТ – 90% [84].

Hamper et al. проанализировали результаты субмилизивертовой КТ с помощью количественной оценки отношения «сигнал-шум», «контраст-шум» и субъективной оценки врачей-экспертов [77]. Средняя эффективная доза составила 0,5 мЗв, CTDIvol 0,9 мГр, DLP 35 мГр*см, эксперты успешно выявили признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии во всех случаях.

Greffier et al. включили в исследование 380 пациентов, эффективная доза для НДКТ составила 0,2 мЗв (КТ – 1,66 мЗв), чувствительность индекс-теста 98,9% [76]. Использовался уже существующий протокол для экстренного сканирования органов грудной клетки у пациентов с одышкой или тупыми травмами грудной клетки. Напряжение 100 кВ и 120 кВ для пациентов с ИМТ > 35 кг/м² (автоматический выбор напряжения трубки Care kV), сила тока трубки 10 мАс (автоматическая модуляция силы тока трубки CareDose 4D), питч 1,7, мягкий фильтр (I130f, медиастинальный), толщина среза 1 мм, для уменьшения

шума – итеративная реконструкция ADMIRE. Субъективно рентгенологи оценили качество изображений как отличное в 71% случаев, хорошее – 26%, удовлетворительное – 3%. CTDIvol 0,39 мГр (КТ – 2,79 мГр). DLP 14,2 мГр*см (КТ – 118,6 мГр*см).

Thomas Leger et al. установили четкую корреляцию между шкалой клинической тяжести COVID-19 NEWS (National Early Warning Score) и данными НДКТ [94].

В исследовании Gianluca Argentieri et al. средняя эффективная доза НДКТ – 0,219 мЗв, по сравнению с 0,073 мЗв при рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции, при этом признаки коронавирусной пневмонии выявлены в 10 из 12 и 8 из 12 случаев, соответственно [56]. Таким образом, выполнение НДКТ пациентам с клиническими признаками и отрицательным ПЦР может повысить точность диагностики на ранних стадиях заболевания.

Д.А. Филатова и соавт. провели исследование, в котором выполняли пациентам сначала первичную КТ со стандартными параметрами сканирования, а для динамического наблюдения – НДКТ. Для низкодозного протокола напряжение тока трубки составляло 100 или 110 кВ, а сила тока трубки модулировалась автоматически в диапазоне 40-120 мА [45]. Лучевая нагрузка при НДКТ была меньше в три раза, а эффективность выявления признаков и динамики вирусной пневмонии не ухудшились.

Kalra et al. по результатам обзора литературы предложили низкодозные протоколы для оценки COVID-19-ассоциированных изменений легких для ряда современных компьютерных томографов от различных производителей с использованием алгоритмов итеративной реконструкции [81].

Таким образом, на основании исследований, изложенных выше, параметры КТ при диагностике COVID-19 можно оптимизировать с целью уменьшения лучевой нагрузки. НДКТ следует рассматривать как быстрый, безопасный и надежный инструмент для диагностики вирусной пневмонии в условиях соответствующей эпидемиологической обстановки. Однако, следует остановиться на ограничениях её применения.

1.5 Ограничения применения НДКТ

Ограничением использования НДКТ органов грудной клетки в рутинной практике, в том числе для диагностики COVID-19, может являться ожирение ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) из-за поглощения жировой тканью рентгеновского излучения [87]. Это важно учитывать при диагностике коронавирусной пневмонии, потому что ожирение является фактором риска тяжелого течения заболевания. В исследовании по разработке низкодозного протокола КТ для диагностики коронавирусной пневмонии с помощью фантома с утолщающими пластинами был обнаружен пороговый уровень индекса шума, достаточный для выявления очагов матового стекла [74].

Второе ограничение – худшие результаты КТ-ангиографии для диагностики легочной тромбоэмболии, частого жизнеугрожающего осложнения [102]. Однако, в другом исследовании была показана информативность КТ со сниженным током трубки и использованием меньшего объема контрастного препарата в диагностике легочной тромбоэмболии [83]. Также варианты снижения лучевой и йодной нагрузки для КТ-ангиографии подробно изучены на примере предоперационного планирования вмешательства на аорте и аортальном клапане [23].

Третьим ограничением применения как НДКТ, так и КТ является неспецифичность паттерна «матового стекла», который может встречаться и при других заболеваниях, например, гриппе, пневмоцистной пневмонии [49; 114].

Четвертым ограничением применения НДКТ является сложность внедрения нового протокола сканирования в алгоритмы действий медицинских работников [1]. Вопрос критериев выбора НДКТ-протокола при сканировании должен быть четко и понятно разъяснен, включая риски и пользу от использования нестандартной методики сканирования, в том числе с точки зрения формирования заключения [39].

В этой главе были представлены литературные сведения о «способах уменьшения лучевой нагрузки при компьютерной томографии и исследования органов грудной клетки в частности, позволяющие сохранить качество

изображения, потенциально достаточное для надёжного выявления широкого спектра патологий, включая признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии» [7 С. 28]. Снижение радиационной нагрузки является оправданным подходом для уменьшения возможного вреда пациенту и получения актуальной диагностической информации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Работа разделена на ретроспективный этап с использованием тест-объекта и проспективный этап с использованием разработанного протокола НДКТ на базе двух медицинских учреждений амбулаторно-поликлинического звена.

В исследование включено две группы пациентов, первая численностью 22 пациента, вторая численностью 230 пациентов. 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 при КТ ОГК и наличия положительного результата ОТ-ПЦР [74]. Во вторую группу набраны 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», регистрационный номер в базе данных «ClinicalTrials» NCT04379531 25-04-2020 [63]. Проведение исследования одобрено Независимым этическим комитетом Московского Регионального Отделения Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (МРО РОРР), №03/2020.

Критерии включения для первой группы пациентов: возраст старше 18 лет, направление на КТ ОГК от лечащего врача с подозрением на пневмонию, наличие участков «матового стекла», положительный результат ОТ-ПЦР, индекс массы тела от 25 до 30 кг/м². Критерии невключения: возраст меньше 18 лет, беременность или кормление грудью, металлоконструкции или инородные тела в области сканирования, состояние после оперативного вмешательства на органах грудной клетки, онкологическое заболевание в анамнезе, артефакты от дыхания или движения. Объем выборки составил 22 пациента (59.1% мужчин, 40.9% женщин), со следующими средними 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 для второй группы пациентов: 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). Ввиду низкой доступности реагентов было принято решение исключить наличие положительного результата ОТ-ПЦР из критериев включения для второй группы пациентов в исследовании. Критерии невключения: возраст меньше 18 лет, беременность или кормление грудью, металлоконструкции или инородные тела в области сканирования, состояние после оперативного вмешательства на органах грудной клетки, онкологическое заболевание в анамнезе, артефакты от дыхания или движения. Объем выборки составил 230 пациентов (44,4% мужчин, 55,6% женщин), со следующими средними 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.

Общая блок-схема проведения диссертационного исследования представлена на рисунке 1.

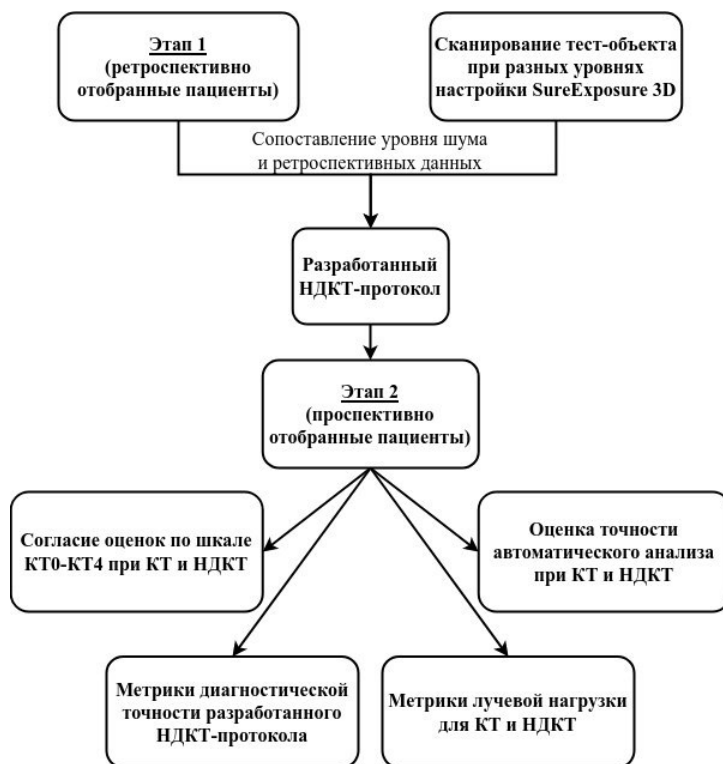


Рис. 1. Блок-схема проведения диссертационного исследования.

2.2 Тест-объект (фантом грудной клетки) и разработка НДКТ для COVID-19

Для разработки протокола низкодозной КТ для COVID-19 нами было проведено исследование на тест-объекте (фантоме грудной клетки). В качестве гипотезы было выдвинуто предположение, что при пересечении значения шума на томографическом срезе (выраженном через стандартное отклонение) и денситометрической разницы «нормальная легочная ткань - инфильтративные вирусные изменения», визуализация вирусной пневмонии будет затруднена или невозможна.

Ключевое решение при создании низкодозных протоколов

При разработке низкодозного протокола для COVID-19 в ходе фантомного исследования было принято решение модифицировать только параметры системы автоматического контроля тока трубки (mAs) ввиду прямо пропорционального взаимоотношения «mAs – contrast-to-noise ratio» [75], в отличие от нелинейного взаимоотношения «kV – contrast-to-noise ratio» [106]. Используемый подход позволяет точнее определить порог уровня шума, после которого визуализация зон «матового стекла» будет затруднена. Следует отметить, что в ходе проведения обзора литературы установлено, что при разработке низкодозного протокола со значительно сниженной лучевой нагрузкой («ультра-НДКТ») на передовых аппаратах КТ целесообразно использование комбинации «высокий kV – низкий mAs» [101].

Для проведения фантомного исследования с целью разработки протокола низкодозной КТ с определением порогового значения автоматического контроля экспозиции, ниже которого уровень шума может помешать визуализации проявлений коронавирусной пневмонии, использовался 64-срезовый томограф Aquilion 64 (Canon Medical Systems, Япония) [74]. Использовались стандартная система реконструкции полученных изображений методом FBP (filtered back-projection) и система автоматического контроля экспозиции SureExposure 3D. Последняя модулирует ток рентгеновской трубки КТ в продольном (z-ось) и угловом (x- и y-оси) направлениях согласно заданному оператором уровню

качества изображений, выраженному через стандартное отклонение (standard deviation, SD), и общую рентгеновскую плотность пациента [105].

Фантомное исследование было выполнено в три этапа. На первом этапе были привлечены врачи-рентгенологи и медицинский физик, на втором и третьем этапах были привлечены врачи-рентгенологи.

Первый этап: сканирование антропоморфного фантома

На первом этапе разработки протокола НДКТ выполнены последовательные КТ-сканирования антропоморфного фантома PH-1 Multipurpose Chest Phantom N1 (Kyotokagaku, Япония). «С целью достижения эквивалентности пациентам с индексом массы тела, равным 29 килограмм на квадратный метр, дополнительно использовались утолщающие пластины (рисунок 2)» [74 С. 2].



Рис. 2. Фотография антропоморфного фантома PH-1 (Kyotokagaku, Япония, https://www.kyotokagaku.com/en/products_introduction/ph-1/).

Нами производилось изменение стандартного протокола сканирования органов грудной клетки, предоставленного производителем компьютерного томографа. С целью получения широкого спектра изображений различного качества, то есть отношения шума к сигналу, выполнено сканирование на 25 настройках система автоматического контроля экспозиции для стандартных срезов толщиной 5,0 мм: 10 (по умолчанию), 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 54, 58, 62, и 68. Все прочие параметры собственно сканирования оставались неизменными: 120 kV, время вращения трубки 0,5 секунды, направление сканирования от головы к ногам, модуляция по

осям XY – включена, коллимация 65 x 0,5 миллиметров, время сканирования (в среднем) 6 секунд. Дополнительно фиксировались параметры лучевой нагрузки – CTDIvol (mGy) и DLP (mGy x cm).

Реконструкция изображений была идентичной для стандартного и низкодозного протоколов компьютерной томографии.

«Параметры реконструкции:

- матрица 512 x 512, поле обзора (D-FOV) – 350 мм, длина сканирования – 300 мм, ядро (фильтр) реконструкции – FC07 (мягкотканый), толщина среза – 5,0 мм, инкремент – 5,0 мм, число изображений – 60;

- матрица 512 x 512, поле обзора (D-FOV) – 350 мм, длина сканирования – 300 мм, ядро (фильтр) реконструкции – FC07 (мягкотканый), толщина среза – 1,0 мм, инкремент – 1,0 мм, число изображений – 300;

- матрица 512 x 512, поле обзора (D-FOV) – 350 мм, длина сканирования – 300 мм, ядро (фильтр) реконструкции – FC51 (легочный), толщина среза 1,0 мм, инкремент – 1,0 мм, число изображений – 300» [6 С. 111-112].

Для объективной оценки качества изображений, полученных при разных параметрах системы автоматического контроля экспозиции, использовано программное обеспечение RadiAnt DICOM Viewer 5.5.1 (Medixant, Польша), OsiriX 10.0 Lite (Pixmeo SARL, Швейцария), и Syngo.via VB20 (Siemens Healthineers, Германия). В каждом исследовании выполнено измерение уровня шума (стандартного отклонения) путем выделения области интереса (region of interest) легких округлой формы площадью один квадратный сантиметр на уровне Th11-Th12, что эмпирически соответствует зоне интереса с потенциально наибольшим шумом на изображении. Измерения проводились врачом-рентгенологом с опытом работы 10 лет.

Второй этап: ретроспективный денситометрический анализ изменений легочной паренхимы при COVID-19

На втором этапе разработки протокола НДКТ для определения рентгеновской плотности COVID-19-ассоциированных участков матового стекла (ground-glass opacity) нами был выполнен ретроспективный анализ

отобранных, согласно критериям включения и исключения, исследований КТ ОГК по стандартному протоколу.

Параметры сканирования нижеследующие:

- индекс системы автоматического контроля экспозиции SureExposure 3D составляет 10 для срезов толщиной 5,0 мм
- исследование на глубине вдоха без контрастного усиления
- реконструкция срезов толщиной 1,0 мм с интервалом 0,8 мм
- фильтры реконструкции – FC07 (мягкотканый) и FC51 (легочный)

Мы использовали следующее программное обеспечение для измерения плотности участков матового стекла: (1) Единый радиологический информационный сервис (ЕРИС) на базе AGFA HealthCare Enterprise Imaging (Agfa-Gevaert Group, Бельгия), (2) RadiAnt DICOM Viewer 5.5.1 (Medixant, Польша), (3) OsiriX 10.0 Lite (Pixmeo SARL, Швейцария), и (4) Syngo.via VB20 (Siemens Healthineers, Германия). В каждом КТ-исследовании выполнено 5 измерений округлой формы площадью один квадратный сантиметр для участков матового стекла и 5 аналогичных измерений для неизменной легочной паренхимы. Оценка производилась на срезах толщиной 1,0 мм при фильтре реконструкции FC51 (легочный), поскольку последний ассоциирован с большим уровнем шума на изображениях и представляет собой «худший» сценарий. Измерения проводились врачом-рентгенологом с опытом работы 10 лет.

Третий этап: определение оптимального порога системы автоматического контроля экспозиции

На третьем этапе разработки протокола НДКТ для COVID-19 были использованы результаты первого и второго этапов исследования. Посредством сопоставления уровня шума на изображениях, выраженного в виде стандартного отклонения, с результатами денситометрического анализа матовых стекол возможно определение порогового значения уровня SureExposure 3D, выше которого уровень шума на изображениях будет затруднять визуализацию матовых стекол при COVID-19-ассоциированной пневмонии.

2.3 Дизайн исследования по валидации разработанного протокола НДКТ для COVID-19

Для проведения проспективного исследования с целью валидации разработанного протокола низкодозной КТ использовались 64-срезовые компьютерные томографы Aquilion 64 (Canon Medical Systems, Япония) на базе двух амбулаторных медицинских организаций г. Москвы. Использовались стандартный протокол и разработанный нами специализированный низкодозный протокол для COVID-19.

Определение согласия оценок степени тяжести COVID-19 между КТ и НДКТ

Для выполнения этой задачи исследования были выдвинуты две гипотезы:

- 1) оценка исследования по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4, присвоенная экспертами одному и тому же пациенту, не отличается между стандартным и низкодозным протоколами компьютерной томографии, реконструированными с использованием легочного и мягкотканного фильтров;
- 2) согласованность оценок КТ0-КТ4, выставленных экспертами с различным уровнем опыта, не зависит от выбора фильтра реконструкции и протокола сканирования.

За одно посещение кабинета компьютерной томографии каждому пациенту выполнялось два последовательных сканирования по стандартному и низкодозовому протоколам на глубине вдоха. Исследования выполнялись последовательно в положении лежа, зона сканирования от купола диафрагмы до верхушки легкого за одну задержку дыхания. Пациента не снимали со стола между сканированиями. От выполнения плетизмографии для обеспечения одинакового объема легких между сканированиями было решено отказаться из-за большого потока пациентов, связанного с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой.

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 на срезах 5,0 мм равен 10 HU (стандартное отклонение);

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

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.

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

Интерпретацию изображений выполняли десять экспертов (врачей-рентгенологов с опытом работы от 3 до 25 лет), прошедших дополнительное обучение для описания исследований с признаками COVID-19. Онлайн-доступ к случайно выбранному набору анонимизированных исследований предоставлялся с помощью программного обеспечения FAnToM версии 1.2 (Москва, Россия) [107]. Изображение интерфейса программы представлено на рисунке 3. Каждая из четырех серий изображений (стандартная компьютерная томография, мягкотканый фильтр; стандартная компьютерная томография, легочный фильтр; низкодозная компьютерная томография, мягкотканый фильтр; низкодозная томография, легочный фильтр) была независимо проанализирована и оценена по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4 двумя экспертами, которым не были доступны данные относительно представленной им серии (проведено «заслепление»). Расчет объема выборки производился по методике Walter et al. [142], для этого за минимально допустимый уровень согласия между оценками экспертов было принято значение, равное 0,6 (60%), а для ожидаемого уровня согласия для каждого из четырех протоколов – 0,7 (70%). Каждую серию оценивали два эксперта, поэтому для достижения 80% статистической достоверности (statistical power)

при уровне значимости 5% требуется включение в исследование 205,4 субъектов. С учетом многоцентрового характера исследования эта цифра была увеличена на 10% и составила 230 субъектов.

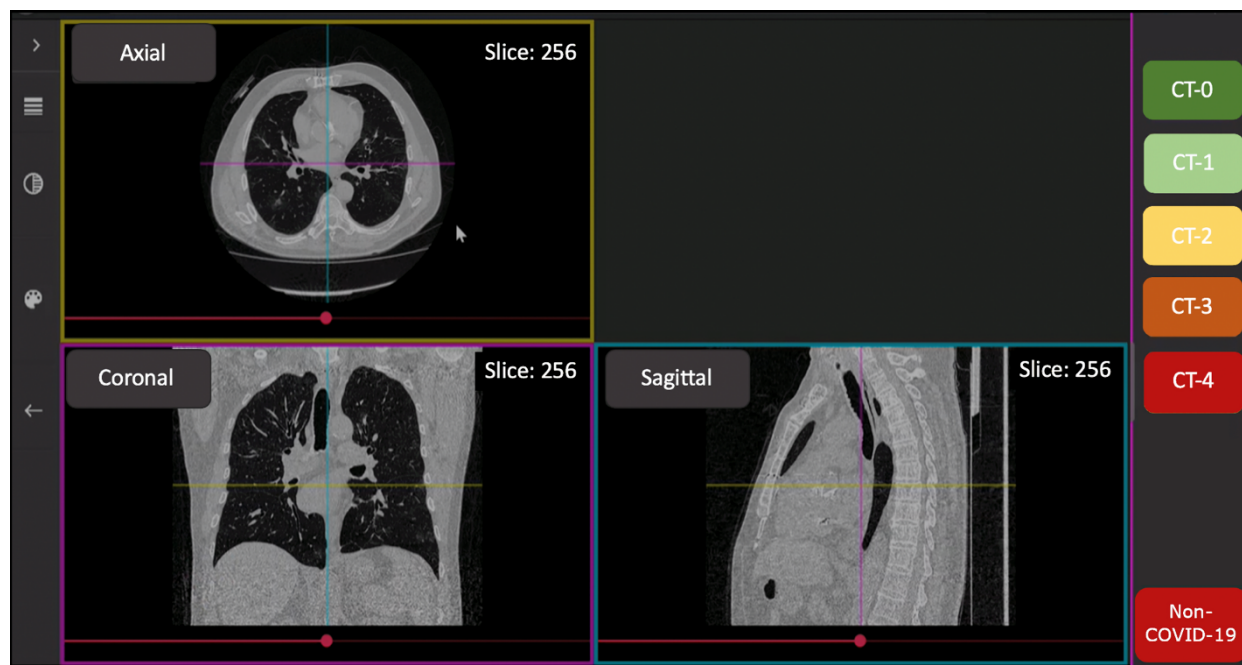


Рис. 3. Веб-интерфейс программного обеспечения FAnToM для оценки изменений легких. Доступна мультипланарная реконструкция одной из четверых случайно выбранной реконструкций исследования с возможностью оценки степени тяжести по шкале КТ0-КТ4.

Определение метрик диагностической точности для НДКТ

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 – КТ. Поскольку каждая серия реконструкций была оценена двумя экспертами по шкале, содержащей пять категорий, для определения метрик диагностической точности требовалось проведение бинаризации данных. Нами предложено два варианта бинаризации данных КТ для получения «золотого стандарта» (ground truth):

- 1) Максимизация чувствительности, то есть способности метода корректно определять лиц с заболеванием; для этого при бинаризации данных КТ-исследование считалось содержащим патологию, если оба

эксперта выставили оценку выше КТ0;

- 2) Максимизация специфичности, то есть способности метода корректно определять лиц без заболевания; для этого при бинаризации данных КТ-исследование считалось не содержащим патологию, если оба эксперта выставили оценку, равную КТ0.

Таким же способом были бинаризованы данные индекс-теста, т.е. НДКТ. В дальнейшем 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.

Анализ снижения лучевой нагрузки на пациентов при использовании разработанного протокола

Оценка лучевой нагрузки для фантомного и проспективного исследования была проведена методами описательной статистики посредством сравнения произведения «доза-длина», а для проспективного исследования – дополнительная оценка эффективной дозы между протоколами сканирования.

Влияние индекса массы тела на согласие оценок при КТ и НДКТ

Дополнительно с целью оценки влияния индивидуальных особенностей пациента, выраженных в виде индекса массы тела, на согласованность оценок врачей-рентгенологов при использовании визуальной полуколичественной шкалы КТ0-КТ4 выполнено ретроспективное исследование, основанное на данных исследования «LDCT in COVID-19 Pneumonia: a Prospective Moscow Study», NCT04379531 25-04-2020.

Мы изучали влияние конституциональных особенностей пациента, выраженных через индекс массы тела пациента, на качество интерпретации исследований при COVID-19 с использованием КТ и НДКТ по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4.

Критерии, по которым включали в исследования: это были пациенты из двух государственных московских поликлиник в возрастной группе старше 18 лет с симптомами ОРВИ и подозрением на COVID-19-ассоциированную

пневмонию.

В исследовании не принимали участие: все те, у кого не было необходимых антропометрических или КТ-данных, беременные и кормящие женщины, а также пациенты, у которых были инородные предметы в области сканирования.

Всем пациентам, проходящим обследование, в рамках одного посещения было проведено два исследования органов грудной клетки - одно по стандартному протоколу и второе исследование по низкодозному протоколу. Последующее описание результатов исследований компьютерной томографии проводили десять экспертов с многолетним опытом работы (от 3 до 25+ лет), которые прошли дополнительное обучение интерпретации вирусной, т.е. COVID-19-ассоциированной, пневмонии. Так же применялось модифицированное программное обеспечение FAnTom [107], которое использовалось для оценки степени тяжести заболевания по шкале КТ0-КТ4. Результаты компьютерно-томографических и низкодозных компьютерно-томографических исследований, реконструированные в лёгочном и мягкотканном фильтрах, распределяли среди врачей случайным образом с условием, чтобы все полученные данные независимо и слепо просматривали два специалиста.

Применимость разработанного протокола для анализа алгоритмом компьютерного зрения

Для оценки влияния повышенного уровня шума на изображениях при НДКТ на диагностическую точность алгоритмов компьютерного зрения у пациентов, имеющих COVID-19, нами выполнено ретроспективное исследование с использованием данных работы «Low-dose Computed Tomography in COVID-19 Pneumonia: a Prospective Moscow Study», NCT04379531 от 25 апреля 2020 года.

Полуавтоматический анализ данных исследований компьютерной томографии и низкодозной компьютерной томографии легочной паренхимы по порогам плотности при вирусной, COVID-19-ассоциированной пневмонии выполняли на модулях Lung CT Segmenter и Lung CT Analyzer, версий 2.36

программы 3D Slicer [70] на операционной системе Windows. Использовалась версия программы 4.11.20210226 revision 29738 built 2021-03-01. Сама платформа 3D Slicer [70], и, в меньшей степени, её расширения Lung CT Segmenter и Analyzer являются признанными мировым сообществом инструментами для анализа изображений – сегментации маски легких и последующим выявлением отличающихся участков в паренхиме на основе параметров значений КТ-плотности (HU) [65], заданных пользователем. Мы использовали изображения, реконструированные с фильтром FC07, поскольку легочный фильтр может исказить количественный анализ [73].

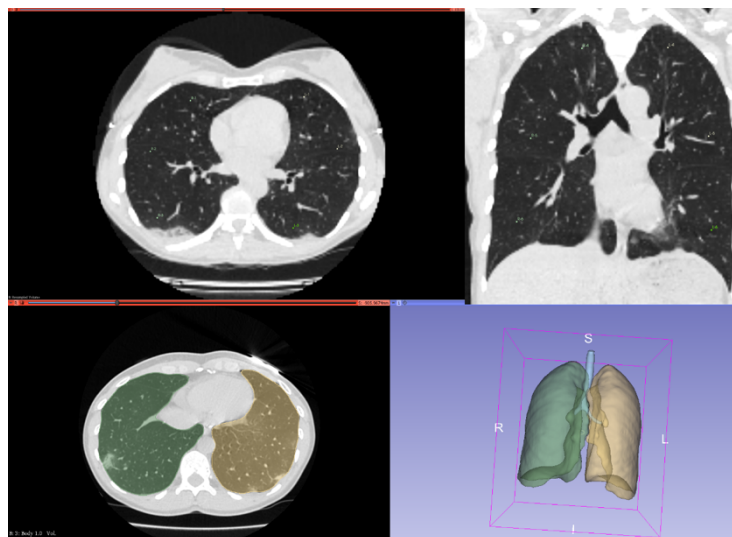
В Lung CT Analyzer определяются различные компоненты паренхимы легких, отличающиеся по стандартными значениями КТ-плотности, а до этого маска легких подготавливается в Lung CT Segmenter, которая требует от пользователя расставить до семи «меток».

На рисунке 4 приведен пример работы с названными выше расширениями. Полученные результаты использовались в статистическом анализе, который сопоставлял величины поражения легочной ткани между разработанным протоколом низкодозной компьютерной томографии и стандартным протоколом компьютерной томографии.

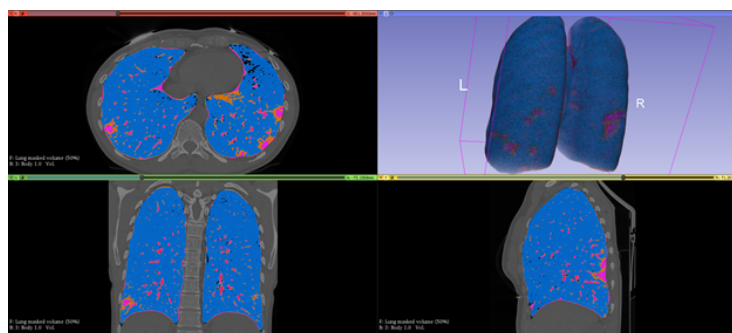
При этом из обработки данным алгоритмом исключались исследования с ошибками при сегментировании для стандартного КТ-протокола, а так же пациенты, у которых не находили признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии (КТ0).

2.4 Методология статистического анализа для каждого из этапов диссертационного исследования

При исследовании тест-объекта для предоставления основных результатов использовалась описательная статистика. Для сравнения денситометрических показателей участков матового стекла и нормальной легочной ткани использовался t-тест. Все анализы проводились с помощью программы Stata14 при двустороннем уровне значимости 0,05.



А



Б

Рис. 4. Пример полуавтоматической сегментации лёгких на изображениях КТ (А) и автоматической сегментации пораженной легочной ткани по заданным порогам плотности (Б).

В проспективном исследовании для статистического анализа использовались данные всех субъектов, включенных в исследование (full-analysis set, FAS). Для описания данных, представляющих собой числовые переменные (возраст или масса тела) приведено количество непропущенных значений, среднее арифметическое и стандартное отклонение [63]. Для качественных и категориальных переменных (пол, оценка КТ0-КТ4), представлен процент субъектов в каждой категории.

Уровень согласия оценок экспертов при интерпретации данных стандартной компьютерной томографии с фильтром FC51 (КТ_лёг), стандартной компьютерной томографии с фильтром FC07 (КТ_мягк), низкодозной компьютерной томографии с фильтром FC51 (НДКТ_лёг), и низкодозовой

компьютерной томографии с фильтром FC07 (НДКТ_мягк) оценивался с помощью показателей процентного согласия (percentage agreement, PA) и каппы Коэна.

Для проверки первой гипотезы (оценка исследования по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4, присвоенная экспертами одному и тому же пациенту, не отличается между стандартным и низкодозным протоколами компьютерной томографии, реконструированными с использованием легочного и мягкотканного фильтров) выполнено сравнение парных данных по оценке КТ0-КТ4 у одного и того же пациента при интерпретации КТ_лёг, КТ_мягк, НДКТ_лёг, НДКТ_мягк. Проверка первой гипотезы была осуществлена посредством метрики процентного согласия. Мы разделили данные на четыре подгруппы, каждая из которых соответствовала используемому протоколу, после чего был произведен расчет PA между экспертами для каждого случая в каждом подмножестве. Эти индивидуальные показатели были использованы для расчета среднего PA для каждого из четырех протоколов компьютерной томографии и последующего сравнения протоколов с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок (Wilcoxon signed-rank). Корреляция между оценками КТ0-КТ4, присвоенными экспертами одному и тому же пациенту, также оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для проверки второй гипотезы (согласованность оценок КТ0-КТ4, выставленных экспертами с различным уровнем опыта, не зависит от выбора фильтра реконструкции и протокола сканирования) использованы данные об уровне согласия для каждой пары экспертов в четырех подгруппах (КТ_лёг, КТ_мягк, НДКТ_лёг, НДКТ_мягк). Пара экспертов включалась в статистический анализ, если интерпретировала от 3 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.

Также проводилась количественная оценка уровня согласия посредством анализа разницы между оценками КТ0-КТ4, выставленными экспертами. Сравнение проводилось с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок. Нормальность распределения данных во всех случаях проверялась с помощью графика Q-Q и теста Шапиро-Уилка.

Дополнительно проводилось построение четырехпольных таблиц для определения метрик диагностической точности НДКТ по сравнению с КТ для выявления признаков вирусной пневмонии.

Все сравнения в проспективном исследовании проводились при уровне статистической значимости 0,05. Для статистического анализа использовали программы Stata 14 (StataCorp, College Station, США), caret, dplyr, ggplot и irr для R 3.6.3 (Вена, Австрия).

В ретроспективном исследовании оценки влияния индекса массы тела на надежность шкалы КТ0-КТ4, согласие оценок, выставленных экспертами каждому из пациентов, мы оценивали по двум формулам для протоколов КТ_лёг, КТ_мягк, НДКТ_лёг, НДКТ_мягк. Полученные ранее данные были ранжированны по значениям ИМТ: избыточная масса тела, где ИМТ равен 25 кг/м² или более этого, а также где ИМТ менее 25 кг/м²[117].

Обработка данных оценок согласия экспертов для подгруппы проводилась средствами R, на программном обеспечении версии 4.0.4, с использованием пакетов dplyr, ggplot, также применялся irr для R 3.6.3 (Вена, Австрия) и представляет собой среднее значение и стандартное отклонение.

Было предложено два варианта трактовки разногласий для расчета согласия в процентах:

1. Взвешенная классификация, которая учитывает величину разности оценок, поэтому результат варьируется с шагом 25% в диапазоне от 0 до 100%. При такой оценке согласие 0% соответствует расхождению на все четыре категории, согласие 25% соответствует расхождению на три категории, а на 50% и на 75% – на две и на одну категорию соответственно, 100% согласие соответствует единому мнению. Ввиду особого клинического значения

расхождения мнений экспертов между категориями КТ1-КТ2 и КТ2-КТ3 таким случаям присваивали взвешенное значение согласия 50%, приравнивая их к расхождению на две категории, требующему пересмотра [25].

2. В бинарной классификации при любом различии между оценками экспертов присваивается 0%, а при отсутствии каких либо отличий между оценками согласию соответственно присваивается значение в 100%

На первом этапе одностороннего дисперсионного анализа (One way ANOVA) для оценки наличия значимых различий средних между полученными группами, с помощью критерия Левена проводили статистический анализ равенства дисперсий исследуемых групп. После этого, с учетом информации о равенстве дисперсий, проводили дисперсионный анализ равенства средних. Согласие между рентгенологами рассматривалось в качестве зависимой переменной при дисперсионном анализе, в свою очередь ИМТ (в виде бинарной классификации, т. е. избыточная или нормальная масса тела), а также протокол КТ (стандартной или низкодозный) были независимыми переменными. Во всех сравнениях использовался статистический уровень значимости 0,05.

Исследование надежности полуавтоматического анализа легочной паренхимы по данным, полученным при использовании НДКТ, проводилось с помощью открытого программного обеспечения, а именно с помощью R 4.2.0. В собственно статистический анализ включались пары результатов низкодозной компьютерной томографии с признаками COVID-19-ассоциированной пневмонии, после успешной обработки в 3D Slicer. Количественные показатели представлены медианой (Me) и межквартильным промежутком [Q1; Q3] или, в противном случае, средним значением (M), а так же стандартным отклонением (SD) (при нормальном распределении). С помощью критерия Шапиро-Уилка выполнялась проверка нормальности распределения данных. Нами был использован парный t-критерий Стьюдента, применимый для нормально распределенных количественных показателей, а также критерий Уилкоксона, применимый при отсутствии нормальности в распределения количественных показателей, для корректного сравнения данных по абсолютному объему,

объему всей сегментированной легочной ткани, и проценту пораженной легочной ткани при компьютерной томографии и низкодозной компьютерной томографии, реконструированных с использованием мягкотканного фильтра. В исследовании использован статистический уровень значимости 0,05 (двусторонний).

В этой главе подробно описаны гипотезы, методология ретроспективного этапа исследования на тест-объекте и проспективного этапа исследования с целью валидации разработанного протокола. Благодаря этому сформированный подход к оптимизации компьютерной томографии может быть применен для других систем органов или патологических состояний.

ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО ПРОТОКОЛА НДКТ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ COVID-19

3.1 Разработка протокола НДКТ для COVID-19

3.1.1 Результаты исследования с применением тест-объекта (фантома)

Блок-схема исследования представлена на рисунке 5. Согласно приведенному рисунку, на первом этапе (1) мы выполняли сканирование тест-объекта при разных вариантах настройки системы автоматической модуляции тока трубки и (2) измеряли уровень шума на полученных изображениях инструментом «круг» площадью 1 см^2 на уровне Th11-Th12 (пять измерений на легкое, десять на исследование); на втором этапе мы провели ретроспективный анализ КТ-исследований, выполненных в амбулаторных медицинских учреждениях г. Москвы, с определением дельты между нормальной тканью легкого и зонами «матового стекла», характерными для вирусной пневмонии; на третьем этапе выполнено определение порогового значения системы автоматической модуляции тока трубки, выше которого будет происходить перекрытие уровня шума и дельты «легочная ткань-матовое стекло», способное затруднить визуализацию ранних COVID-19-ассоциированных изменений.

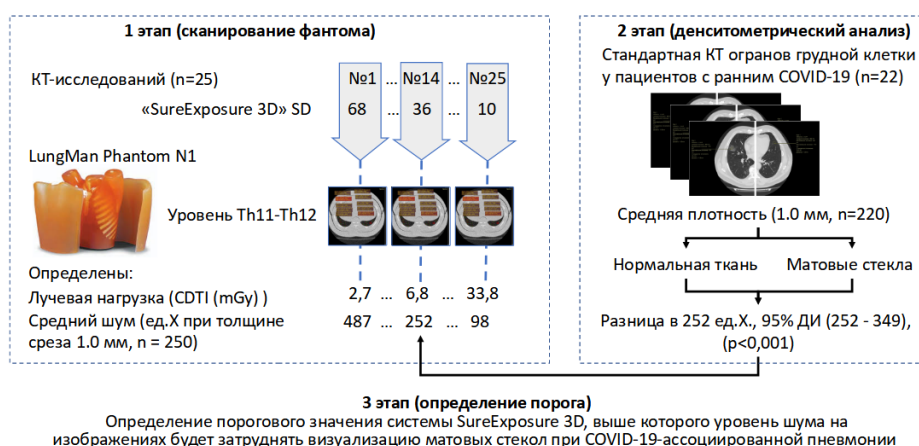


Рис. 5. Блок-схема проведения исследования на тест-объекте (фантоме).

В каждом исследовании было выполнено пять измерений уровня шума (стандартного отклонения) для каждого легкого, при этом для дальнейшего

анализа использовалось среднее значение. Анализ выполнен для реконструкций томографического изображения с легочным фильтром FC51, поскольку именно для них характерен большой уровень шума. Средние значения SD, CTDI и DLP приведены на рисунке 6. Согласно приведенному рисунку, при увеличении DLP происходило уменьшение среднего шума на изображениях и, соответственно, на графике можно визуальнo определить диапазон порогового значения системы автоматической модуляции тока трубки для создания низкодозного протокола (до 32).

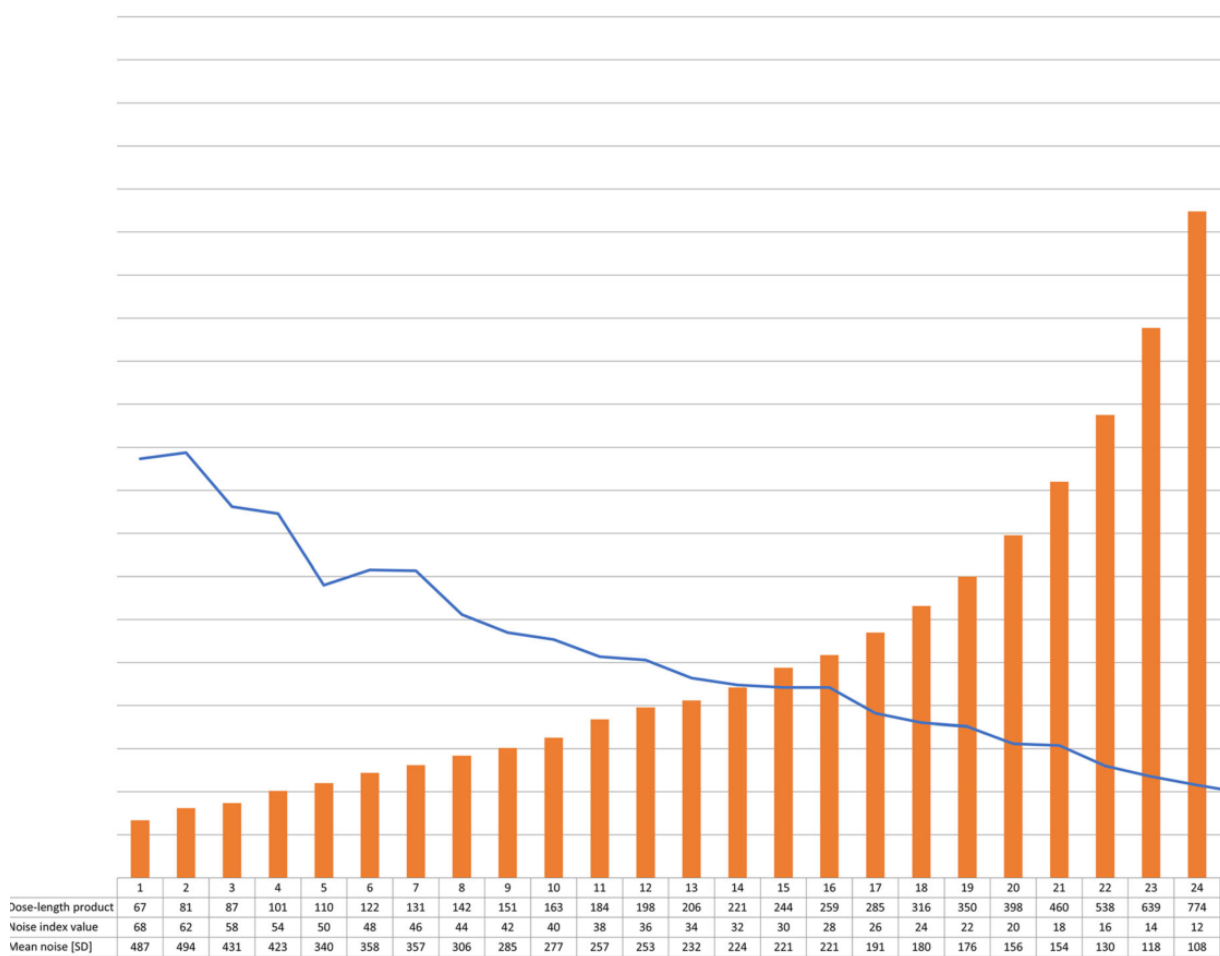


Рис. 6. Сравнение 25 настроек системы SureExposure3D и значений шума на уровне позвонков Th11-12 (при толщине среза 1,0 мм) для тест-объекта с эквивалентом индекса массы тела 29 кг/м². Значения DLP выделены оранжевым цветом, средние значения стандартного отклонения – синим.

Всего получено 250 измерений для 25 проведенных сканирований на разных значениях системы автоматического контроля тока трубки. На

следующем этапе проведен денситометрический анализ клинических компьютерно-томографических изображений грудной клетки у 22 пациентов с лабораторно-верифицированным COVID-19. Средние значения плотности в единицах Хаунсфилда были оценены с помощью десяти измерений для каждого пациента: пять для областей матового стекла и пять для нормальной легочной паренхимы. Общее количество измерений для фильтра реконструкции FC51 (легочный) составило двести двадцать (220).

Результаты статистического анализа полученных данных с точки зрения средней плотности в HU, уровня стандартного отклонения в HU и 95% доверительного интервала для зон инфильтрированной и нормальной паренхимы представлен таблице 1. Минимальная разница между неизменной и патологической тканью составила 252 HU (95% доверительный интервал 252-349), $p < 0,001$.

Полученные данные были использованы для определения порогового SureExposure 3D в следующей фазе. Целью этой фазы было определение порогового значения системы автоматического контроля экспозиции (при стандартной толщине среза, равной 5,0 мм), выше которого разница между зонами матового стекла и нормальной легочной паренхимой при использовании фильтра FC51 у пациентов с ранним COVID-19 будет незаметной ввиду перекрытия денситометрических показателей зон матового стекла и повышенного шума на изображениях. Используя пороговое значение в 252 единицы Хаунсфилда, установлено соответствие индексу SureExposure 3D, равному 36.

Таблица 1. Результаты ретроспективного денситометрического анализа 22 клинических случаев верифицированного COVID-19.

Измерения	Средние значения	Стандартное отклонение	95% ДИ	p-значение
Участки матового стекла	-616,6	99,0	-662,9; -570,2	
Нормальная легочная паренхима	-917,0	37,5	-934,5; -899,5	
Разница между областям	-300,5	-	-349,2; -251,7	<0,001

Использование этой настройки соответствует снижению лучевой нагрузки на 80% при сканировании фантома, CTDI составил до 6,8 мГр, DLP составил до 198,2 мГр*см.

Сравнение компьютерных томограмм стандартного и разработанного низкодозного протоколов на примере сканирований тест-объекта приведено на рисунке 7. Согласно приведенному рисунку, даже при использовании легочного фильтра FC51, связанного с пониженным отношением «сигнал-шум», при использовании установленного нами порогового значения системы модуляции тока трубки ($SD=36$), визуализация структур тест-объекта находилась на приемлемом уровне как для томографических срезов уровня Th11 - Th12, так и базальных отделов легких, имитирующих сердце, так и базальных отделов легких.

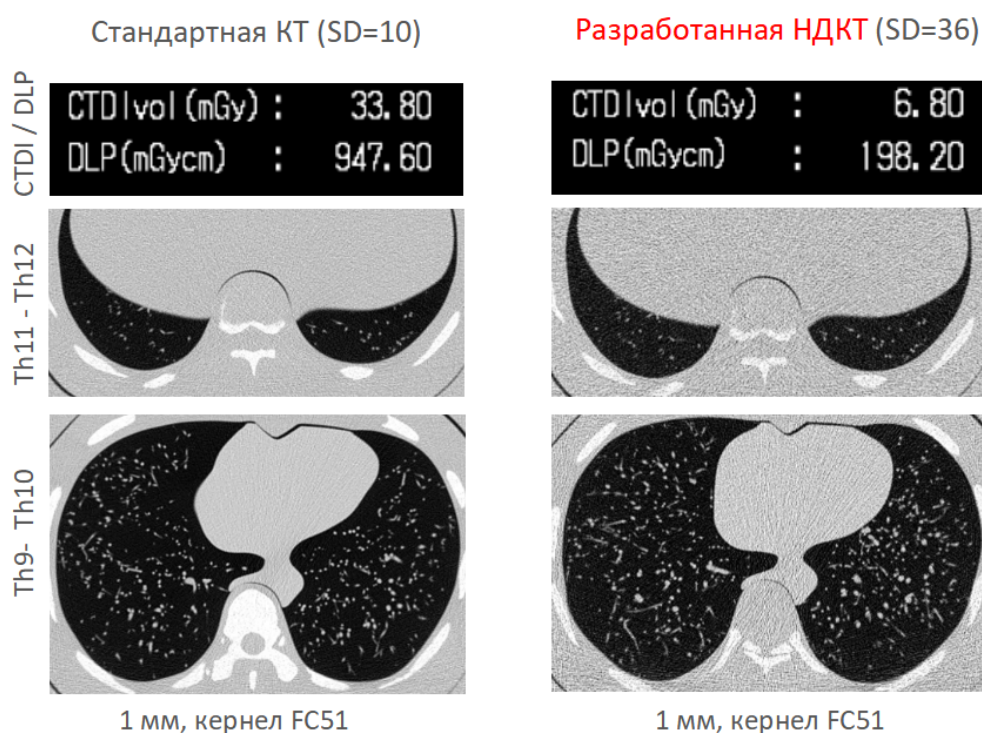


Рис. 7. Сравнение стандартного и разработанного низкодозного протоколов с использованием тест-объекта (фантома).

3.1.2 Обсуждение методологических аспектов создания специализированного протокола сканирования

В исследовании с использованием антропоморфного фантома грудной клетки установлена возможность применения предоставленной производителем

компьютерного томографа системы автоматической модуляции тока трубки при индексе шума 36 (при стандартной толщине среза, равной 5,0 мм) с легочным фильтром, толщине реконструированного среза 1,0 мм без использования итеративной реконструкции для определения зон матового стекла в базальных отделах легких на уровне Th11-Th12 позвонков у пациентов с эквивалентом индекса массы тела 29 кг/м^2 и подозрением на COVID-19-ассоциированную пневмонию.

Исследование Sakane et al. [127] по оценке биологических эффектов низкодозной КТ грудной клетки продемонстрировало статистически значимое повреждение дезоксирибонуклеиновых кислот при стандартной КТ с эффективной дозой 5,0 мЗв по сравнению с низкодозной КТ с эффективной дозой 1,5 мЗв. Это в очередной раз подтверждает необходимость разработки протоколов с пониженной дозой облучения, ведь во время пандемии COVID-19 и, возможно, на длительное время после нее, использование КТ привело к тому, что все большее количество людей, включая молодое население, подверглось воздействию ионизирующего излучения. Имеются основания предполагать, что КТ можно использовать у пациентов с клинически подозреваемым или известным заболеванием при ограниченных ресурсах [81]. При этом с учетом важности использования принципа ALARA исследователи систематизировали и предложили протоколы КТ-сканирования органов грудной клетки для оценки COVID-19 с использованием флагманских томографов различных производителей и применением итеративных реконструкций, позволяющих еще сильнее уменьшить лучевую нагрузку при сохранении диагностического качества изображения. С одной стороны, можно заметить, что рекомендации по оптимизации низкодозной компьютерной томографии остаются, во многом, неизменными ввиду отсутствия изменений фундаментальных физических законов каждые пять или десять лет. С другой стороны, в исследовании Kang et al. [82] представлен протокол сканирования при подозрении на COVID-19 для компьютерного томографа с алгоритмами итеративной реконструкции. Этот протокол снижает дозу облучения до 0,203 мЗв, что составляет порядка лишь

одной восьмой от эффективной дозы стандартного протокола компьютерной томографии, предоставляемого производителем сканера. Однако следует помнить, что доступность таких сканеров может быть и, с большой вероятностью, будет ограничена. Это послужило обоснованием для проведения настоящего исследования, направленного, в том числе, на изучение потенциала для снижения эффективной дозы у сканеров без алгоритмов итеративной реконструкции [79].

При патоморфологическом исследовании для COVID-19-ассоциированной пневмонии характерны выраженные повреждения эндотелия и широко распространенные тромбозы в сочетании с микроангиопатиями [50]. По этой причине можно предположить, что фантомные исследования могут помочь в создании специализированных протоколов для выявления вирусных пневмоний. Базальные отделы легких скелетотопически соответствуют уровню Th11-Th12 позвонков и, в контексте получения и анализа компьютерно-томографических изображений, сочетают в себе высокий уровень шума и типичную локализацию для матовых стекол при COVID-19-ассоциированной пневмонии [96]. Специализированные протоколы низкодозной компьютерной томографии должны позволить дифференцировать эти изменения легочной паренхимы даже в самом начале вирусной пневмонии, в том числе COVID-19-ассоциированной.

По этой причине при разработке нового низкодозового протокола рекомендуется ориентироваться на денситометрические показатели, характерные для начальной фазы заболевания [145]. Yu et al. изучили эти показатели на ранней стадии (0-3 дня) и средняя плотность матовых стекол при COVID-19-ассоциированной пневмонии составила -462 единицы Хаунсфилда [152]. Пик плотности на гистограмме при денситометрическом анализе был отмечен между -500 и -700 единицами Хаунсфилда. Эти данные сопоставимы с результатами, полученными нами в рамках первого этапа изучения тест-объекта и клиническому исследованию пациентов, прошедших КТ-диагностику в медицинских организациях амбулаторно-поликлинического звена. В своём проспективном исследовании Schulze-Hagen et al. показали точность НДКТ в

диагностике COVID-19 у пациентов с неспецифическими клиническими симптомами, при этом чувствительность методики достигла 94,7%, специфичность – 91,4%, а площадь под кривой (AUC) – 0,959 [130]. Средняя лучевая нагрузка составила до 1,7 мЗв для пациента весом 75 килограмм. Следует отметить, что подобные зарубежные работы, несмотря на актуальность и значительный практический интерес, фокусируются именно на подтверждении наличия семиотических признаков, характерных для целевого заболевания, иными словами – подтверждения вероятности COVID-19, например, с использованием шкалы CO-RADS [119], а не оценке степени тяжести заболевания с целью дальнейшей медицинской сортировки большого потока пациентов или индивидуализированной тактики ведения больного.

В рамках фантомного исследования по разработке низкодозного протокола для визуализации признаков вирусной пневмонии на примере COVID-19 использовалась толщина срезов, равная 1,0 мм. Такое решение принято в связи с тем, что Американская коллегия радиологов (American College of Radiology) установила верхний порог толщины среза в 1,5 мм для компьютерной томографии высокого разрешения. Поэтому разработанный протокол однозначно подпадает под критерии исследования высокого разрешения. Обоснование выбора фильтра реконструкции не было целью фантомного исследования, хотя и существуют определенные опасения относительно того, одинаково хорошо ли подходят различные фильтры реконструкции для оценки легких при низкодозной и полnodозной компьютерной томографии. Для проведения исследования и создания низкодозного протокола сканирования выбран легочный фильтр, поскольку он, во-первых, связан с большим уровнем шума, что обеспечивает определенный допуск с точки зрения визуализации признаков заболевания, а, во-вторых, этот фильтр рекомендован Флейшнеровским обществом (Fleischner Society) для оценки легочных узлов размерами до 10 мм на основании ранее проведенных исследований [59].

Следует отметить, что выполненная работа по созданию специализированного низкодозного протокола имеет ряд ограничений. Во-

первых, учитывая фантомный характер исследования, то есть использование тест-объектов, полученные результаты необходимо подтвердить в проспективном клиническом исследовании. Во-вторых, интерпретация клинических изображений на втором этапе исследования проводилось только одним врачом-рентгенологом, что могло внести систематические ошибки (bias), хотя большое количество измерений, вероятно, способствовало снижению степени выраженности возможной погрешности. В-третьих, антропометрический фантом Lungman N1 по достаточно очевидным для любого стороннего наблюдателя причинам не имеет возможности регулировать глубину вдоха и создавать таким образом дыхательные артефакты.

Таким образом, в ходе исследования определен порог автоматического контроля тока трубки для визуализации начальных признаков вирусной пневмонии на примере COVID-19 со сниженной почти в пять раз лучевой нагрузкой. Следующая часть диссертационной работы посвящена многоцентровой проспективной валидации разработанного протокола НДКТ для COVID-19 с позиции согласия между оценками разных экспертов при использовании шкалы КТ0-КТ4.

3.2 Клиническая валидация разработанного протокола НДКТ для COVID-19

3.2.1 Уровень согласия между оценками экспертов по шкале КТ0-КТ4 при разных протоколах и фильтрах реконструкции компьютерной томографии

Общий объем выборки для проспективного исследования по валидации разработанного низкодозного протокола составил 230 пациентов из двух учреждений амбулаторно-поликлинического звена, 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 тяжести COVID-19 в выборке составило 45%, 32%, 17%, 5% и 1% для категорий КТ0, КТ1, КТ2, КТ3 и КТ4, соответственно.

Для стандартного протокола компьютерной томографии по результатам проспективного исследования получены следующие показатели лучевой

нагрузки: средний CTDIvol 14 ± 4 мГр, средний DLP 591 ± 192 мГр*см, средняя эффективная доза 10 ± 3 мЗв. Для протокола низкодозной компьютерной томографии средний CTDIvol 4 ± 3 мГр, средний DLP 184 ± 118 мГр*см, а средняя эффективная доза 3 ± 2 мЗв, соответственно.

Для низкодозного протокола CTDIvol был в $3,6 \pm 0,64$ раза ниже по сравнению со стандартным протоколом сканирования. Каждый эксперт в ходе проспективного исследования по методологии, представленной в разделе 2.3. настоящей работы, независимо интерпретировал 184 случайно отобранных случая. В среднем, каждая пара экспертов провела анализ и оценку $7,3 \pm 1,1$ случаев каждого протокола сканирования.

Дополнительно выполнена проверка гипотезы об отсутствии статистически значимых различий между эффективной дозой, полученной пациентами при компьютерной томографии и низкодозной компьютерной томографии с использованием языка R [8]. При анализе нормальности распределения данных об эффективной дозе с помощью теста Шапиро-Уилка, для компьютерной томографии распределение было ненормальным ($p < 0,01$), для низкодозной компьютерной томографии – также ненормальным ($p < 0,01$). Для сравнения рядов связанных совокупностей данных по эффективной дозе для КТ и НДКТ использован тест Уилкоксона, получены статистически значимые различия ($p < 0,01$).

По данным статистического анализа получены следующие результаты в отношении выдвинутых для проведения проспективного валидационного исследования гипотез:

Гипотеза 1. Оценка исследования по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4, присвоенная экспертами одному и тому же пациенту, не отличается между стандартным и низкодозным протоколами компьютерной томографии, реконструированными с использованием легочного и мягкотканного фильтров. Каждый случай был представлен экспертам в одной из четырех реконструкций, клинический пример приведен на рисунке 8. Согласие между оценками экспертов для сопоставленных данных представлено в таблице

2. Из приведенных данных следует, что наибольшее согласие между экспертами наблюдалось для протокола НДКТ_лёг, в то время как протокол НДКТ_мягк имел наименьшее значение процентного согласия.

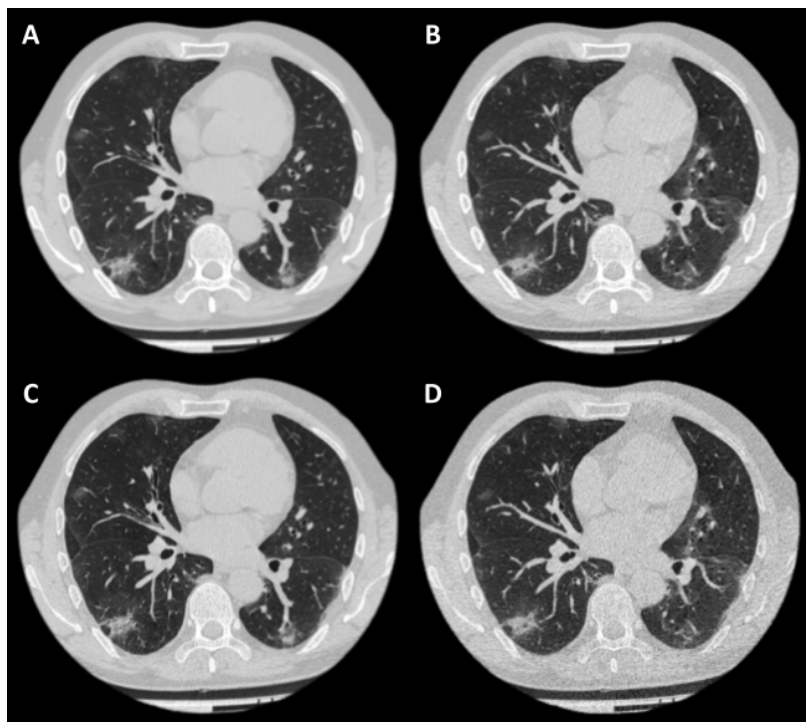


Рис. 8. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями. Пациент М., 57 лет, индекс массы тела - 24,05 кг/м². А - КТ_мягк, В - НДКТ_мягк, С - КТ_лёг, D - НДКТ_лёг. При использовании разработанного протокола НДКТ визуализация двусторонних базальных участков «матового стекла» не затруднена.

Таким образом, протоколы НДКТ_лёг и НДКТ_мягк были единственной парой со статистически значимой разницей, для которой тест Уилкоксона отверг гипотезу 1.

Гипотеза 2. Согласованность оценок КТ0-КТ4, выставленных экспертами с различным уровнем опыта, не зависит от выбора фильтра реконструкции и протокола сканирования. Не было обнаружено значительной корреляции между уровнем опыта эксперта и средним значением процентного согласия для КТ_лёг (коэффициент ранговой корреляции $\rho = -0,01$, $p = 0,97$), КТ_мягк ($\rho = -0,43$, $p = 0,22$), НДКТ_лёг ($\rho = -0,13$, $p = 0,72$) и НДКТ_мягк ($\rho = -0,24$, $p = 0,49$).

Следует отметить, что для мягкотканного фильтра коэффициенты

корреляции Спирмена указывают на то, что опытные врачи-рентгенологи несколько чаще не соглашались со своим коллегой при использовании этого метода реконструкции.

Таблица 2. Согласие между оценками экспертов, присвоенных одному и тому же пациенту (сопоставленные данные) при использовании разных протоколов сканирования и фильтров реконструкции [63 С. 11].

	КТ_лёгк (1)	КТ_мягк (2)	НДКТ_лёгк (3)	НДКТ_мягк (4)
Процентное согласие, %	71.74±45.12	66.52±47.29	74.35±43.77	65.65±47.59
ρ Спирмена	0.78, p<0.001	0.77, p<0.001	0.82, p<0.001	0.75, p<0.001
р-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				

В соответствии с результатами, полученными при проверке гипотезы 1, протоколы с использованием легочного фильтра имели более высокое среднее согласие между экспертами по сравнению с протоколами, реконструированными с использованием мягкотканного фильтра, как по показателям процентного согласия, так и по значениям каппы Коэна (таблица 3). Однако эта разница не была статистически значимой в соответствии с результатами теста Уилкоксона.

При анализе полученных результатов установлено, что каппа Коэна не является оптимальной метрикой для количественной оценки согласия между экспертами в отношении оценок КТ0-КТ4. Например, для некоторых пар экспертов наблюдались трудно интерпретируемые различия между процентным согласием (percentage agreement) и значениями каппы Коэна. Эта разница отражена в р-значениях при сравнении процентного согласия или значений каппы Коэна по всем протоколам.

Для дальнейшей и углубленной оценки согласия между экспертами были изучены различия между оценками КТ0-КТ4, присвоенными экспертами. Распределение случаев разницы в оценке степени тяжести поражения легочной паренхимы приведено на рисунке 9.

Таблица 3. Средняя согласованность между экспертами в проспективном валидационном исследовании [63 С. 11].

Эксперт	Опыт, лет	КТ_лёгк (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, РА/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)					

Для всех четырех протоколов распределение различий было ненормальным с положительным куртозисом. Большинство различий ($69,6 \pm 4,2\%$) были нулевыми, в то время как $27,6 \pm 3,8\%$, $2,3 \pm 0,5\%$, $0,4 \pm 0,6\%$ и $0,2 \pm 0,3\%$ оценок отличались на одну, две, три и четыре категории, соответственно.

В соответствии с результатами, полученными для гипотез 1 и 2, наиболее надежным протоколом был протокол НДКТ_лёг, а протоколом с наибольшим количеством несоответствий был протокол НДКТ_мягк. Хотя разница между протоколами не была статистически значимой, это наблюдение можно считать интересным, поскольку оно еще раз подчеркивает незначительное преимущество

легочного фильтра реконструкции над альтернативными протоколами.

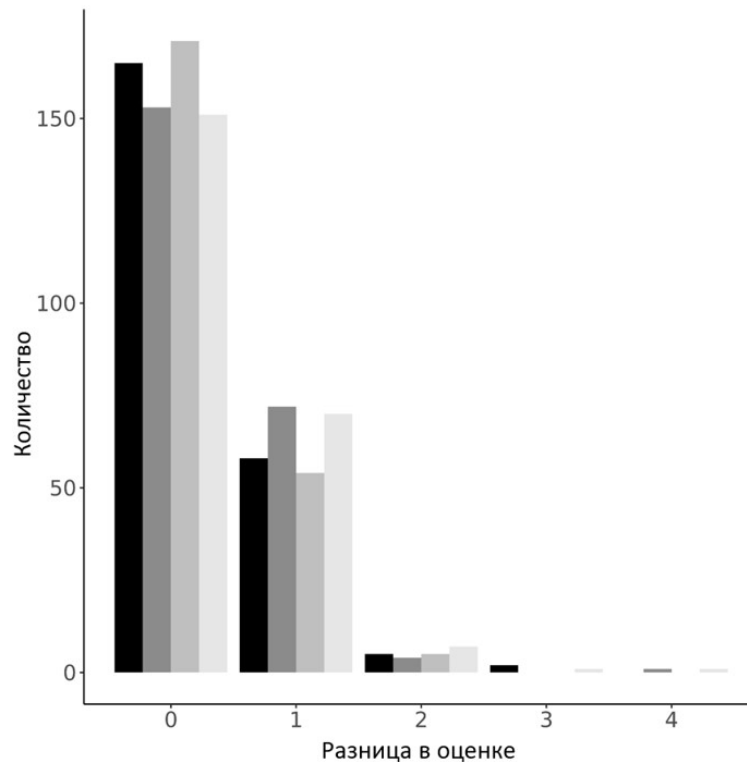


Рис. 9. Распределение случаев разницы в оценке степени поражения легочной паренхимы по шкале КТ0-КТ4 для четырех протоколов сканирования; градациям от темного к светлому отмечены НДКТ_лёг, НДКТ_мягк, КТ_лёг, КТ_мягк.

3.2.2 Метрики диагностической точности разработанного протокола по сравнению со стандартным протоколом при различных сценариях

При максимизации чувствительности в ходе бинаризации референс-теста получены следующие показатели: для комбинации КТ_мягк и 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 (таблица 4); для КТ_лёг и 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 (таблица 5). При максимизации специфичности в ходе бинаризации референс-теста получены следующие показатели: для комбинации КТ_мягк и НДКТ_мягк точность составила 0,78 (95% ДИ: 0,72-0,83),

чувствительность 0,71, специфичность 0,82, прогностическое значение положительного результата 0,64 и прогностическое значение отрицательного результата 0,86 (таблица 6); для КТ_лёг и НДКТ_лёг составила точность 0,83 (95% ДИ: 0,78-0,88), чувствительность 0,82, специфичность 0,84, прогностическое значение положительного результата 0,72 и прогностическое значение отрицательного результата 0,90 (таблица 7).

Таблица 4. Четырехпольная таблица для пары КТ_мягк и НДКТ_мягк при максимизации чувствительности.

Протокол сканирования	КТ_мягк	
НДКТ_мягк	0	1
0	103	9
1	9	109

Таблица 5. Четырехпольная таблица для пары КТ_лёг и НДКТ_лёг при максимизации чувствительности.

Протокол сканирования	КТ_лёг	
НДКТ_лёг	0	1
0	106	7
1	5	112

Таблица 6. Четырехпольная таблица для пары КТ_мягк и НДКТ_мягк при максимизации специфичности.

Протокол сканирования	КТ_мягк	
НДКТ_мягк	0	1
0	51	28
1	21	130

Таблица 7. Четырехпольная таблица для пары КТ_лёг и НДКТ_лёг при максимизации специфичности.

Протокол сканирования	КТ_лёг	
НДКТ_лёг	0	1
0	63	24
1	13	130

3.2.3 Характеристики разработанного протокола и сравнение с международным опытом в аспекте особенностей клинического использования

В ходе проспективного исследования проведена оценка согласия экспертов при интерпретации данных компьютерной томографии по стандартному и низкодозному протоколам с мягкотканым и легочным фильтрами по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4 [63]. Наиболее надежным протоколом с точки зрения процентного согласия (percentage agreement) был НДКТ_лёг, а протоколом с наибольшим количеством несоответствий был НДКТ_мягк. Эти два протокола были единственной парой, для которых статистический анализ установил значимые расхождения в согласии между экспертами. Мы не выявили значительной корреляции между уровнем опыта врачей-рентгенологов и средним значением процентного согласия для всех четырех оцениваемых протоколов. Если оценивать полученные данные с точки зрения лучевой нагрузки, то CTDIvol и другие метрики были в три раза ниже для низкодозного протокола по сравнению со стандартным протоколом компьютерной томографии. С точки зрения метрик диагностической точности наилучшие результаты 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. На основании результатов проспективного исследования получены два патента [12; 26].

Предложенный протокол низкодозной компьютерной томографии для вирусной пневмонии на примере COVID-19 с мягкотканым и легочным фильтрами позволил значительно снизить лучевую нагрузку, получаемую

пациентом в ходе обследования без отрицательного влияния на точность оценки степени тяжести поражения легочной паренхимы разными экспертами по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4, одобренной на территории Российской Федерации и некоторых стран СНГ. В отличие от ранее проведенных исследований, разработка и валидация низкодозного протокола с учетом воспроизводимости результатов в отношении используемой системы оценки степени тяжести не проводилась. Если же вернуться к обсуждению применимости протокола для выявления исключительно признаков наличия коронавирусной инфекции, а не относительной категоризации её степени тяжести, то к аналогичному выводу пришли Samir et al. в проспективном исследовании при сравнении экспериментальной низкодозной компьютерной томографии с током трубки 22 мАс и рутинно используемой авторами методики низкодозной компьютерной томографии. Для экспериментального протокола получено превосходное согласие между экспертами (96–100%) и точность 90,38–93,84% в визуализации признаков COVID-19 [129]. Tabatabaei et al. получили аналогичные результаты на небольшой выборке из 20 пациентов с коэффициентом внутриклассовой корреляции 0,98-0,99 для выявления COVID-19-ассоциированной пневмонии при использовании протокола с напряжением трубки 30 мАс, а эффективная доза при этом составила 1,80 мЗв [139]. Такая эффективная доза не будет ассоциирована с повреждением дезоксирибонуклеиновых кислот тканей тела пациентов [127]. Следует обратить внимание на то, что в обоих исследованиях для выявления признаков пневмонии использовалась бинарная классификация без оценки степени тяжести. Насколько известно, ни в одном из предыдущих исследований не сравнивались стандартный и низкодозовый протоколы компьютерной томографии с различными ядрами реконструкции и использованием полуколичественной шкалы для выявления поражений легких при подозрении на COVID-19-ассоциированную пневмонию.

Что касается выбора ядра реконструкции, полученные в ходе валидационного исследования результаты согласуются с данными Kwee et al.,

которые рекомендовали использовать для оценки легочной ткани у пациентов с коронавирусной инфекцией именно легочный фильтр [91]. Установленное в ходе проспективного исследования по валидации разработанного низкодозного протокола незначительное преимущество НДКТ_лёг также согласуется с рекомендациями Флейшнеровского общества (Fleischner Society) по легочным узлам [59; 103].

Следует отметить, что уровень шума на изображениях является одним из косвенных факторов, определяющих диагностическую эффективность компьютерной томографии. Этот параметр оказывает прямое влияние на качество изображения для описывающего исследование врача-рентгенолога и связан с уровнем лучевой нагрузки, которому подвергается пациент при проведении исследования. При использовании стандартных протоколов сканирования у пациентов с избыточным весом нередко наблюдается снижение качества изображения из-за более высокого уровня шума. Это особенно актуально при реализации специализированных протоколов сканирования [58; 115].

Имеющиеся данные об использовании НДКТ у пациентов с избыточным весом противоречивы. Например, по данным Ohana et al., низкодозная компьютерная томография имеет ограниченный потенциал по сравнению со стандартной КТ для диагностики интерстициальной пневмонии у пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$) [111]. Поэтому пока можно говорить о возможности применения низкодозного протокола с легочным фильтром только у пациентов с нормальным индексом массы тела. Надежность же стандартного и разработанного низкодозного протоколов компьютерной томографии с мягкотканым и легочным фильтрами требует дополнительного изучения.

Помимо золотого стандарта медицинской визуализации, компьютерной томографии и низкодозной компьютерной томографии, для выявления COVID-19-ассоциированной пневмонии можно использовать рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование легких и магнитно-резонансную томографию легких [71]. УЗИ легких получило признание в качестве безопасной

альтернативы компьютерной томографии, не сопряженной с воздействием ионизирующего излучения [20; 30], однако практическая применимость сонографического исследования можно признать спорной. Проведенные ранее исследования продемонстрировали высокий уровень согласия между УЗИ- и КТ-исследованиями легких [143], в то время как другие авторы отмечают субъективность и операторозависимость УЗИ [30; 120]. Именно поэтому оно рекомендовано, в основном, для тяжелобольных пациентов, беременных женщин, детей [7]. Рентгенография органов грудной клетки широко доступна и не является операторозависимым методом. Ghosh et al. рекомендуют использовать рентгенографию в качестве первоначального метода визуализации при каждом подозрительном случае COVID-19 независимо от лабораторного статуса пациента [72]. Наконец, несколько исследований показали, что магнитно-резонансная томография органов грудной клетки перспективна для диагностики и оценки тяжести пневмонии, вызванной COVID-19 [17; 27; 41; 42; 141; 149]. При этом к ограничениям метода относятся низкая доступность, более длительное время исследования и высокая восприимчивость оборудования МРТ к контаминации [3; 4; 69].

Проведенное проспективное исследование по валидации разработанного протокола НДКТ для диагностики вирусной пневмонии на примере COVID-19 имеет ряд ограничений. Во-первых, мы проводили все сканирования на компьютерном томографе одной модели, которая, тем не менее, на момент написания статьи была наиболее распространенным аппаратом в парке оборудования амбулаторных медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы. Аналогичный протокол можно настроить на любом компьютерном томографе фирмы Canon. В это же время результаты проведенного исследования можно использовать в качестве стартовой точки для настройки НДКТ на сканере другого производителя. Для этого потребуется при работе с системой автоматического контроля экспозиции аппарата удерживать ориентировочный dose length product, отображаемый на рабочей станции рентгенолаборанта, в диапазоне от 58 до 294. Эти значения соответствуют

эффективной дозе, равной от 1 до 5 мЗв. Справедливости ради следует отметить, что адаптированные протоколы для других моделей и производителей, скорее всего, будут отличаться от предложенного для Canon Aquilion 64. Во-вторых, в ходе проспективного исследования по валидации разработанного протокола низкодозной томографии для COVID-19 не производилось сравнение отечественной визуальной полуколичественной шкалы КТ0-КТ4 с другими широко распространенными системами оценки изменений при COVID-19-ассоциированной пневмонии [119; 128; 148]. В-третьих, не была в достаточной степени изучена возможность подавления шума, ассоциированного с использованием низкодозного протокола, путем применения итеративных реконструкций или нейронных сетей, а также фильтрации пучка рентгеновского излучения за счёт оловянного фильтра. Применение оловянного фильтра еще не получило широкого распространения, но позволяет уменьшить эффективную дозу почти на 90% [82]. В будущем повышение распространенности аппаратов с итеративной реконструкцией или оловянным фильтром может послужить темой для дальнейших научных изысканий. В-четвертых, не проводился контроль одинакового вдоха и, соответственно, объема лёгких между сканированиями, например, за счет использования плетизмографии, АВС-системы или дополнительного инструктажа пациентов.

Таким образом, стандартный протокол КТ и разработанный протокол НДКТ, одинаково надежны для интерпретации исследований при COVID-19 с использованием визуальной полуколичественной шкалы КТ0-КТ4. Использование разработанного протокола НДКТ позволяет существенно снизить лучевую нагрузку по сравнению со стандартным протоколом. Следующая часть диссертационной работы посвящена изучению влияния индекса массы тела на согласие между оценками и, соответственно, надежность разработанного протокола НДКТ при анализе по шкале КТ0-КТ4.

3.2.4 Надёжность шкалы оценки КТ0-КТ4 при COVID-19 в зависимости от индекса массы тела пациента и протокола сканирования

Исследование выполнено на материалах второй когорты пациентов. В

отобранной когорте 230 пациентов. Нами получены данные КТ и НДКТ для каждого пациента, которые затем были реконструированы с использованием легочного и мягкотканного фильтров. Распределение по ИМТ среди пациентов составило: 69% с избыточным весом, 159 человек, и 31% без избыточного веса, 71 человек.

Для низкодозной компьютерной томографии с «жестким» кернелом среди пациентов с нормальным ИМТ наблюдался наиболее высокий показатель согласия оценок: 92,8% по взвешенной классификации и 83,5% по бинарной классификации, данные представлены в таблице 8 и на рисунке 10. Исследования низкодозной компьютерной томографии с «мягким» кернелом для пациентов с нормальным индексом массы тела оказались с наименьшим показателем согласия: 86,9% по взвешенной и 64,9% по бинарной классификациям соответственно.

Компьютерная томография с «жестким» кернелом была с наибольшим согласием для пациентов с повышенным ИМТ: по взвешенной классификации 88,4% и по бинарной классификации 71,2%. В свою очередь компьютерная томография с «мягким» кернелом для пациентов с повышенным ИМТ была с наименьшим согласием: по взвешенной классификации 86,4% и по бинарной классификации 64,4%

Проведение одностороннего дисперсионного анализа ANOVA помогло исследовать комбинаторику протоколов сканирования и фильтров реконструкции, а также возможную зависимость индекса массы тела пациентов и разницы оценок экспертов. Результаты анализа показали значения для взвешенной классификации: $p = 0,14$ для индекса массы тела и $p = 0,18$ для протокола, в свою очередь для бинарной классификации: $p = 0,18$ для индекса массы тела и $p = 0,13$ для протокола – что в свою очередь говорит о том, что средние значения согласованности во всех четырех протоколах как для пациентов в группе с избыточной ИМТ, так и для группы с нормальным ИМТ статистически незначимы.

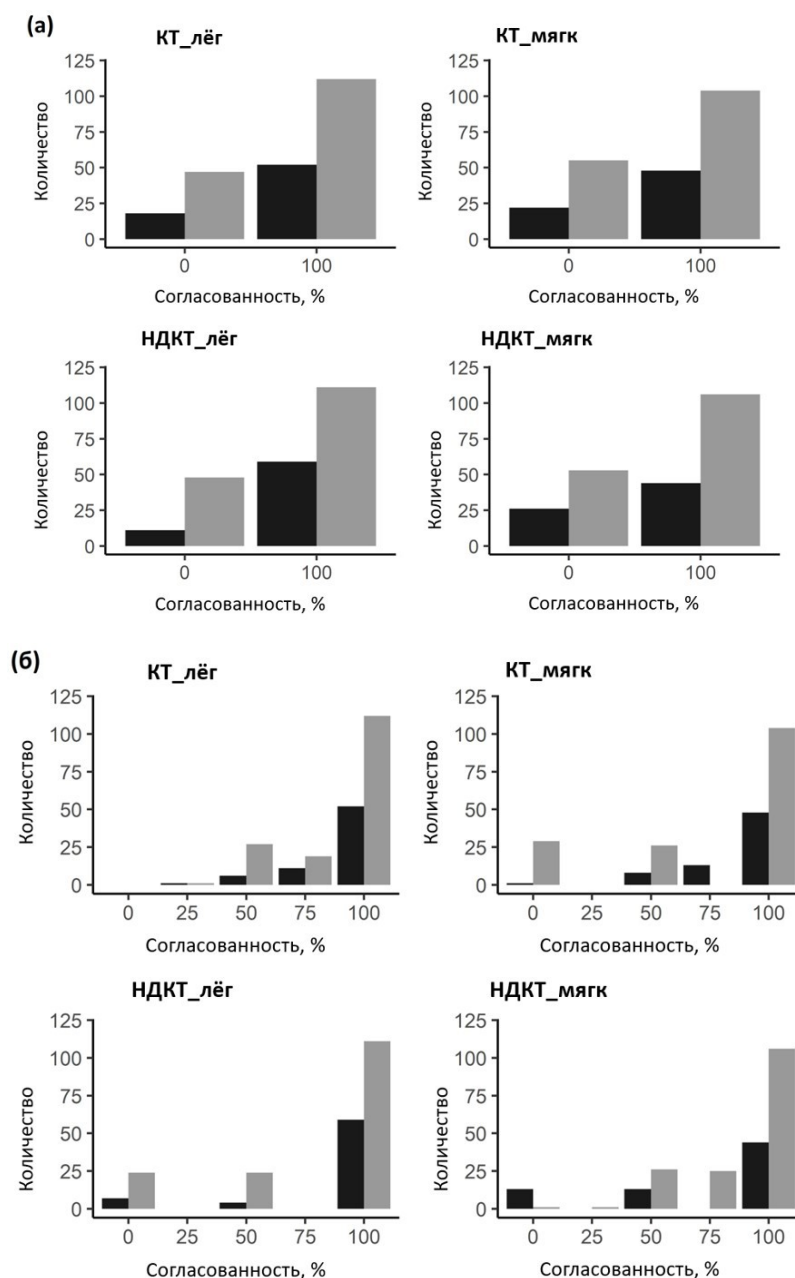


Рис. 10. Диаграмма согласованности экспертов при (а) бинарной и (б) взвешенной классификации для групп по ИМТ (серый цвет — группа избыточного веса, черный — группа нормального веса).

При проведении нами анализа критерия Левеля для различий взвешенной и бинарной классификаций мы сравнили отличия в оценках экспертов и влияния на это протоколов визуализации и индекса массы тела пациентов и сделали вывод в пользу гипотезы равенства дисперсий исследуемых групп.

В пользу отсутствия статистически значимой разницы при описании врачами-рентгенологами исследований для различных групп по ИМТ и методам визуализации говорят полученные нами расхождения между подгруппами с

помощью HSD-критерия Тьюки. Значение «0» включало в себя все пары доверительных интервалов – как для взвешенной классификации, так и для бинарной.

Таблица 8. Численные значения согласия между экспертами для бинарной (обычный шрифт) и взвешенной (полужирный шрифт) классификаций. Группа 1 – нормальный вес, группа 2 – избыточный вес [6 С. 113].

Показатель	КТ лёг		КТ мягк		НДКТ лёг		НДКТ мягк	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Среднее	72,2	71,2	69,1	64,4	83,5	67,4	64,9	65,9
SD	45,1	45,4	46,5	48,1	37,3	47,0	48,0	47,6
Среднее	89,4	88,4	88,4	86,4	92,8	88,3	86,9	86,4
SD	18,7	19,6	19,8	19,9	16,9	18,4	19,5	21,3

Индекс массы тела равный $26,24 \text{ кг/м}^2$ был определен нами как оптимальный порог для высокого уровня согласия. Данное значение было получено в результате ROC-анализа – проведенного в качестве дополнительного метода статистической обработки. Проведенный после этого дисперсионный анализ для данного порога показал отсутствие значимых статистических различий: 0,12 и 0,18 p-value для взвешенной классификации по ИМТ и протоколу, соответственно, 0,09 и 0,13 для бинарной классификации по ИМТ и протоколу, соответственно, а также для средних (аналогичные значения p) в рамках всех протоколов для исследуемых групп.

В ходе дополнительного анализа ИМТ были изучены подгруппы по степени его увеличения: «избыточный вес», «ожирение 1 степени», «ожирение 2 степени», «ожирение 3 степени» - это выбор был результатом установленной на предыдущих этапах статистической обработки смещенности исходной выборки пациентов в область ИМТ со значениями в диапазоне от 25 до 30 кг/м^2 – «избыточного веса». После проведения данного анализа было выявлено отсутствие значимых различий по всем протоколам для обоих типов классификации.

В результате дополнительного анализа нами было выделено 26 серий исследований, в которых расхождение оценок экспертов превышало одну

категорию по шкале КТ0-КТ. Причины расхождения дают возможность разделить эти серии на две группы.

Разность оценок в первой группе можно охарактеризовать как субъективную погрешность при оценке тяжести заболевания – эксперты ставили правильный диагноз - пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией, но при этом расходились в отношении объема поражений (оценка КТ1 и выше), таких серий было 15 (58%). На наш взгляд, данные различия могут быть обусловлены наличием проявлений темпоральных стадий COVID-19 пневмонии – более выражены изменения в базальных отделах легких. Так же играет некоторую роль направление просмотра исследований и предпочитаемая плоскость для старта интерпретации изображений (от верхушек легких и диафрагме или от диафрагмы к верхушкам легких и аксиальная/фронтальная/сагиттальная, соответственно). Восприятие степени тяжести могло искажаться экспертом при исследовании аксиальных срезов от диафрагмы легких к их верхушкам в сторону повышения оценки по шкале КТ0-КТ4. Потенциально минимизировать возможность завышения степени поражения паренхимы возможно при последовательном применении трехмерных или мультипланарных реконструкций, которые позволяют оценить изменения в легких «единовременно». Сложность объективной оценки картины повреждений подводят нас к необходимости исследования возможностей систем автоматического денситометрического анализа легочной ткани. Несмотря на то, что часть изменений на медицинских диагностических изображениях может быть пропущена из-за технических или физических ограничений метода визуализации, большинство расхождений в лучевой диагностике связано с неверной интерпретацией выявленных находок рентгенологами [44].

Вторая группа исследований характеризуется наличием ложноположительных результатов, которые и были выявлены нами после пересмотра этих серий 11 (42%). В таком случае один из врачей не подтверждал наличие пневмонии (КТ0). По нашей оценке, различия связаны с невозможностью описания в рамках классификации КТ0-КТ4 изменений,

вероятно не связанных с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией. Например, случаи гипостатических изменений базальных отделов легких на фоне тяжелой эпидемиологической обстановки. Одновременное применение классификаций KT0-KT4 и CO-RADS дает возможность избежать таких ошибок и расхождений мнений подобно тем, что были среди экспертов в данной группе результатов.

3.2.5 Диагностические возможности НДКТ для пациентов с избыточным весом при подозрении на патологию легких

После сравнительного ретроспективного анализа согласия оценок стандартной КТ и разработанного протокола НДКТ органов грудной клетки по шкале KT0-KT4 не были найдены статистически значимые зависимости фильтра реконструкции при вирус-ассоциированной пневмонии COVID-19 и habitus пациента [6].

Мы выяснили, что выбор протокола сканирования не должен учитывать ИМТ пациента в связи с отсутствием значимого влияния индекса массы тела на согласие оценок экспертов – такой вывод можно сделать даже с учетом ограничений исследования, перечисленных ниже.

В 2016 году Kubo et al сделали вывод о том, что протокол низкодозной компьютерной томографии (50 мАс) не уступает стандартному протоколу компьютерной томографии (150 мАс) и может быть использован наравне с ним в рутинной практике врачей с сохранением диагностической точности [88]. Сравнение проводили на основании анализа 118 серий изображений рутинных исследований органов грудной клетки тремя врачами-рентгенологами независимо друг от друга. Изображения имели срезы толщиной 2 мм и оценивали наличие изменений таких как: утолщение плевры, эмфизема, микроузелки, аневризма аорты, перикардальный и плевральный выпот, увеличение лимфатических узлов, ретикулярные изменения, сотовое легкое, матовые стекла, образования средостения, узелки (>5 мм), бронхоэктазы и кальцификация коронарных артерий. Важно отметить, что в этом исследовании оценивалась именно возможность врача-рентгенолога выявлять широкий спектр

патологических изменений при использовании низкодозного протокола, а не классифицировать степень тяжести находок во время пандемии COVID-19.

Следует отметить, что при НДКТ необходимо использовать методики шумоподавления, основными из которых являются итеративные реконструкции (ИР), о которых было сказано ранее [156]; это особенно актуально у лиц с ожирением вследствие более низкого качества изображения (соотношение «сигнал-шум») в сравнении со стандартным протоколом КТ [34].

В исследовании Филатовой и соавт. не проводили оценку влияния ИМТ на качество анализа изображений, но авторы заключили на основании проведенного сравнения низкодозной компьютерной томографии и стандартной компьютерной томографии при использовании в обоих случаях ИР на выборке из 151 больных COVID-19, что диагностически значимых потерь информации при использовании индекс-теста не было [45]. Вывод авторов состоит в том, что НДКТ в рутинной практике диагностики COVID-19 можно и нужно использовать. Полученные нами результаты относительно инвариантности согласия между врачами-рентгенологами к индексу массы тела пациента согласуются с этим заключением авторов.

Группы лиц с эмфиземой легких или с интерстициальной пневмонией при ИМТ > 25 кг/м² следует отметить отдельно, поскольку имеется ряд ограничений при применении медицинской визуализации с дозами облучения <0,3 мЗв в комбинации с ИР [93].

Таким образом, по результатам ретроспективного исследования установлено, что индекс массы тела пациента не влияет на интерпретацию данных стандартного протокола КТ и разработанного протокола НДКТ при вирусных пневмониях на примере COVID-19 по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4. Следующая часть диссертационной работы посвящена оценке возможности применения разработанного протокола НДКТ, имеющего повышенный уровень шума на изображении, для обработки алгоритмом компьютерного зрения, основанном на денситометрическом анализе.

3.2.6 Точность автоматического анализа при использовании разработанного протокола НДКТ

Нами были обработаны данные 230 пациентов, полученных в ходе валидационного исследования разработанного низкодозного протокола компьютерной томографии. При визуальном анализе 100 пациентов имели признаки COVID-19 и соответственно были включены в ретроспективный анализ. Программный пакет 3D Slicer показал высокую эффективность, успешно обработав 84 исследования пациентов (55 женщин и 29 мужчин). Основные показатели полуавтоматической сегментации легких при стандартном протоколе КТ и разработанном протоколе НДКТ приведены в таблице 9.

Таблица 9. Данные полуавтоматической сегментации легких при стандартном протоколе КТ и разработанном протоколе НДКТ [5 С. 118-119].

Параметр	Показатель
Объем пораженной легочной ткани, КТ, см ³	581.5 [454; 724.2]
Объем пораженной легочной ткани, НДКТ, см ³	531 [419.8; 726.2]
Объем всей сегментированной легочной ткани, КТ, см ³	4681±1251
Объем всей сегментированной легочной ткани, НДКТ, см ³	4388±1197.4
Процент поражения легочной ткани (объем пораженной ткани/объем легких), КТ, см ³	11.56 [8.1; 17.8]
Процент поражения легочной ткани (объем пораженной ткани/объем легких), НДКТ, см ³	12 [8; 18.6]

Мы получили статистически значимые различия при сопоставлении объема сегментированной легочной паренхимы в кубических сантиметрах для низкодозной компьютерной томографии и стандартного протокола компьютерной томографии с применением метрики парного t-критерия Стьюдента (при p-критерий <0,001, средняя разница показателей 292,9 см³ (95% ДИ: 220,4 – 365,5).

Также мы получили статистически значимую разницу при анализе абсолютных значений объема поражения легочной паренхимы в кубических сантиметрах при сравнении разработанного протокола НДКТ и стандартного протокола КТ с применением метрики критерия Уилкоксона (p-критерий <0,001, медиана разницы 30 см³ (95% ДИ: 11,550,0³).

Статистически значимых различий между низкодозной компьютерной томографией и стандартным протоколом компьютерной томографии при рассмотрении процента поражения легочной паренхимы, выраженного через отношение объема пораженной ткани к общему объему легких с использованием метрики критерия Уилкоксона выявлено не было (p -критерий = 0,95, медиана для разницы между группами -0,03 (95% ДИ: -0,54-0,48).

3.2.7 Оценка возможностей использования компьютерного зрения для анализа объема поражения при COVID-19 в зависимости от протокола сканирования

На данном этапе диссертационного исследования нами был применен метод полуавтоматической обработки данных полученных при КТ и НДКТ обследованиях с использованием программного продукта 3D Slicer [5] для определения возможности использования данных, полученных по созданной методике, для анализа алгоритмом компьютерного зрения. Было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий между методиками низкодозной компьютерной томографией и компьютерной томографией для объема пораженной ткани/объема легких (процента поражения легочной ткани). Таким образом, можно сделать вывод о возможности использования полуавтоматического алгоритма компьютерного зрения на основе открытого программного обеспечения для обработки данных НДКТ с целью оперативного подсчёта относительных значений объема поражения легочной ткани. Подобный ассистент врача-рентгенолога может облегчить и ускорить интерпретацию исследований [33].

Литературный анализ показал отсутствие исследований, сравнивающих результаты алгоритма компьютерного зрения напрямую между стандартным и низкодозным протоколами сканирования. Мы сделали вывод о том, что проведённое нами исследование, которое рассматривает сравнение точности полуавтоматической сегментации объема пораженной ткани пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией при использовании разных протоколов КТ, является актуальным.

Если касаться исследований схожей тематики, то можно сравнить наше исследование, где расширения Lung CT Analyzer и Lung CT Segmenter были использованы на выборке большого размера для прямого сравнения низкодозной компьютерной томографии и компьютерной томографии с работой Bumm et al., где данные модули были апробированы на 12 (3 женщины, 9 мужчин) исследованиях, выполненный по стандартному КТ-протоколу у пациентов с умеренной и тяжелой формами COVID-19-ассоциированной пневмонии. Авторы отметили возможность использования этих модулей при работе с инфильтрацией легких любой этиологии [65].

Продемонстрированная в нашем исследовании надежность получаемых по разработанному протоколу низкодозной компьютерной томографии данных в отношении сегментации поврежденной ткани легких при пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, позволяет говорить о возможности маршрутизации пациентов с использованием НДКТ в клинической практике. В публикации Lanza et al. использовался 3D Slicer для полуавтоматической сегментации и количественного анализа данных компьютерной томографии (quantitative CT) с целью определения необходимости назначения оксигенной терапии при коронавирусной инфекции. В исследовании пороговые значения денситометрического анализа в HU делились на пораженную (от -500 до 100 HU) и нормальную (от -501 до -900 HU) ткань. При среднем возрасте 66 лет в выборке приняли участие 222 пациента (59 женщин и 163 мужчин). Предиктором для интубации служил объем поражения паренхимы легких больше 23% ($p < 0.001$) [92].

В исследовании Zhang et al с помощью системы анализа uAI Intelligent Assistant Analysis System на основе машинного обучения была проведена оценка стандартных исследований компьютерной томографии у пациентов с признаками COVID-19 [154]. Выборка составила 2460 пациентов (1250 мужчин и 1210 женщин) средний возраст 58 лет. Установлено, что данное программное обеспечение позволяет точно выявить и определить степень тяжести COVID-19-ассоциированной пневмонии. При этом известно, что точность работы

алгоритмов машинного обучения зависит от выбранного фильтра реконструкции [78], и, вероятно, отношения сигнал-шум. В нашем исследовании, в отличие от вышеуказанного, изучено влияние сниженного отношения сигнал-шум при НДКТ на сегментацию легочной ткани пороговым методом.

Наконец, в исследовании Berta et al. на 55 пациентах (14 женщин, 41 мужчин), средний возраст 56 лет, авторы получили при независимой оценке четырьмя специалистами лучевой диагностики наиболее средние значения качества автоматической сегментации на программном комплексе 3D Slicer и QUIBIM. А при использовании 3D Slicer с дополнением Chest Imaging Platform и еще трех инструментов для автоматической сегментации компьютерной томографии при COVID-19 и последующим анализом алгоритмами сегментации с расчетом коэффициента Дайса, стало понятно, что ни одна из использованных программ не смогла обеспечить надежной и полностью автоматической разметки результатов медицинских исследований [62].

Важным ограничением настоящего исследования является исключение из исследования пациентов без признаков вирусной пневмонии (КТ0), а так же ограничения в исследовании: малый размер выборки пациентов, ретроспективный дизайн, использование только одной программы для сегментации.

Надежность данных разработанного протокола низкодозной компьютерной томографии при использовании полуавтоматического подсчета количества пораженной ткани легких в 3D Slicer сопоставима со стандартным протоколом компьютерной томографии – такой мы сделали вывод из проведенного нами сравнения точности для полуавтоматической сегментацией ткани легких между КТ и НДКТ при коронавирусной инфекции.

3.3 Критическая оценка особенностей применения низкодозной компьютерной томографии в рутинной клинической практике

В ходе проведенного диссертационного исследования был разработан и валидирован специализированный протокол низкодозной компьютерной томографии, позволяющий значительно снизить лучевую нагрузку на пациента

при сохранении высокого качества диагностики и оценки степени тяжести COVID-19-ассоциированной пневмонии. Важно отметить, что применение подобных специализированных протоколов НДКТ в повседневной клинической практике, как правило, сопряжено с определенными трудностями. Во-первых, важно решить, следует ли использовать специализированный протокол при первичной диагностике, опираясь на комбинацию клинико-лабораторных данных и предтестовую вероятность наличия заболевания? С одной стороны, такой подход оправдан в условиях пандемии и высокой распространенности целевого заболевания, например, при скрининге рака легкого 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 не был валидирован. Таким образом, использование специализированного протокола НДКТ возможно (1) для динамического наблюдения у пациентов с выявленной вирусной пневмонией и (2) после проведения дополнительных исследований с целью подтверждения возможности использования разработанного протокола для надежного выявления очагов легких, участков сотового легкого, аневризмы аорты, кальцификации коронарных артерий, плеврального выпота, лимфаденопатии, образований средостения. Данные проведенных ранее исследований указывают на высокую вероятность возможности универсального применения НДКТ для диагностики заболеваний органов грудной клетки [88]. Во-вторых, использование НДКТ предполагает обучение рентгенолаборантов и формированием блок-схем выбора протокола сканирования, по аналогии с протоколами КТ-коронарографии, варьирующимся в зависимости от индекса массы тела пациента и частоты сердечных сокращений. Следует предположить, что данный тренд получит свое дальнейшее развитие ввиду постепенного перехода медицинских организаций на телемедицинский вариант оказания диагностических услуг, при котором лаборант проводит исследование без непосредственного участия врача-рентгенолога. В-третьих, широкое использование НДКТ предполагает настройку и адаптацию протокола

сканирования во всем парке оборудования медицинской организации или даже населенного пункта. Это требует дополнительных затрат сил и средств. В-четвертых, использование адаптированного под конкретного производителя и аппарат протокола НДКТ строго по показаниям обученным медицинским персоналом не исключает полностью риск возникновения диагностических ошибок. Блок-схема возможного использования разработанной методики НДКТ представлена на рисунке 11.

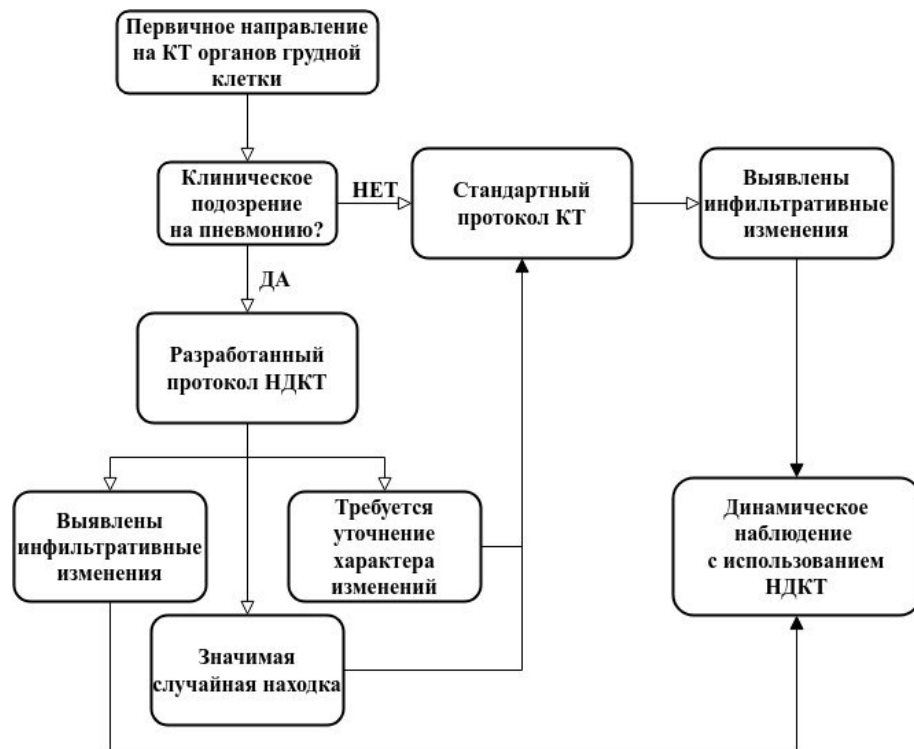


Рис. 11. Алгоритм клинического применения разработанной методики в клинической практике.

Ввиду приведенных выше трудностей разработка и повсеместное внедрение НДКТ, как для диагностики вирусной пневмонии, так и для выявления заболеваний других органов и систем, зависит от тесного взаимодействия медицинских физиков, врачей-рентгенологов, врачей-клиницистов, рентгенолаборантов, администраторов, а также организаторов здравоохранения. При соответствующей методологической и организационной поддержке результаты проведенного диссертационного исследования могут быть внедрены в работу любого отделения лучевой диагностики.

Ниже приведены клинические случаи, иллюстрирующие успехи использования разработанной методики НДКТ для диагностики COVID-19-ассоциированных изменений любой степени тяжести, от КТ0 до КТ4 у пациентов самой разной комплекции.

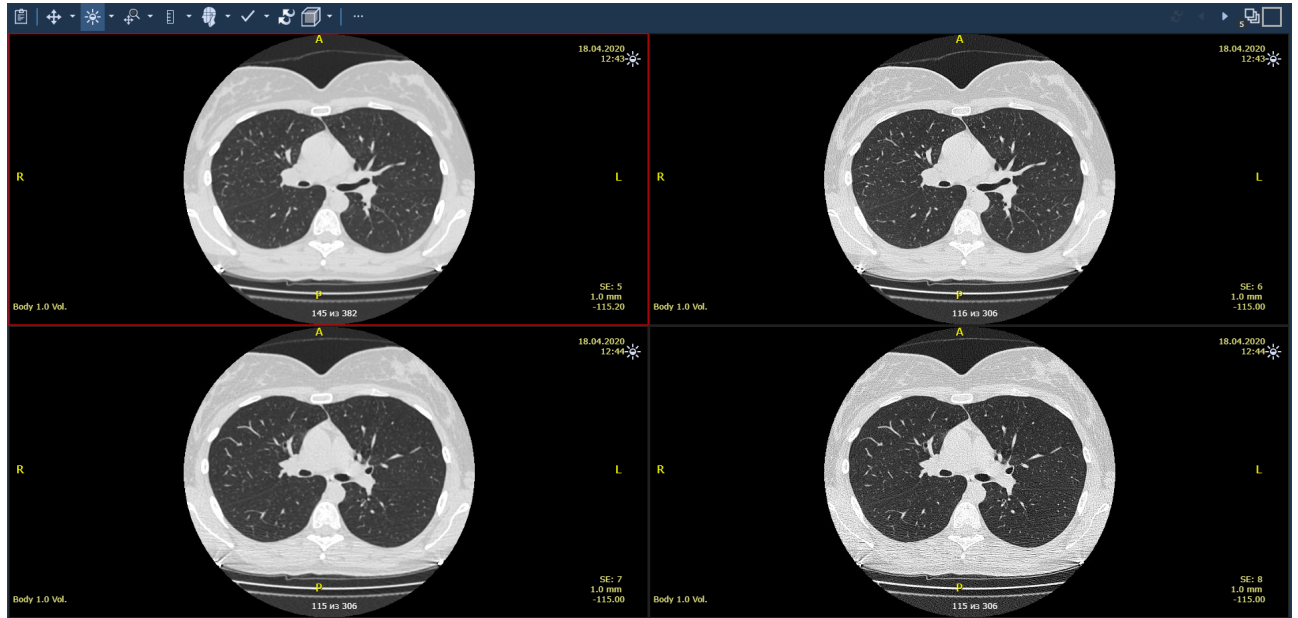


Рис. 12. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями (ЕРИС-ЕМИАС). Пациентка Ж., 36 лет, индекс массы тела - 19,03 кг/м² (норма). Верхний ряд изображений – КТ_мягк, КТ_лёг; нижний ряд изображений НДКТ_мягк, НДКТ_лёг. Признаков вирусной пневмонии не выявлено (КТ0).

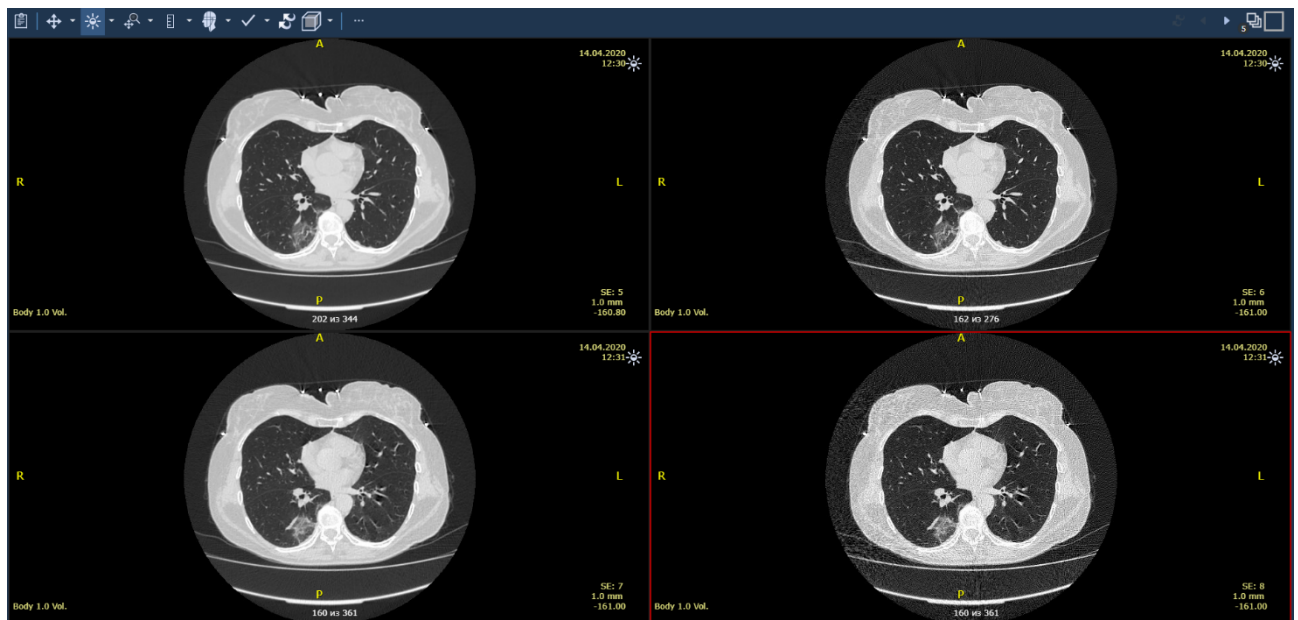


Рис. 13. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями (ЕРИС-ЕМИАС). Пациентка Ж., 60 лет, индекс массы тела - 22,31 кг/м² (норма). Верхний ряд изображений – КТ_мягк, КТ_лёг; нижний ряд изображений НДКТ_мягк, НДКТ_лёг. В нижней доле правого легкого определяется неоднородный участок уплотнения легочной паренхимы по типу «булыжной мостовой» (КТ1).

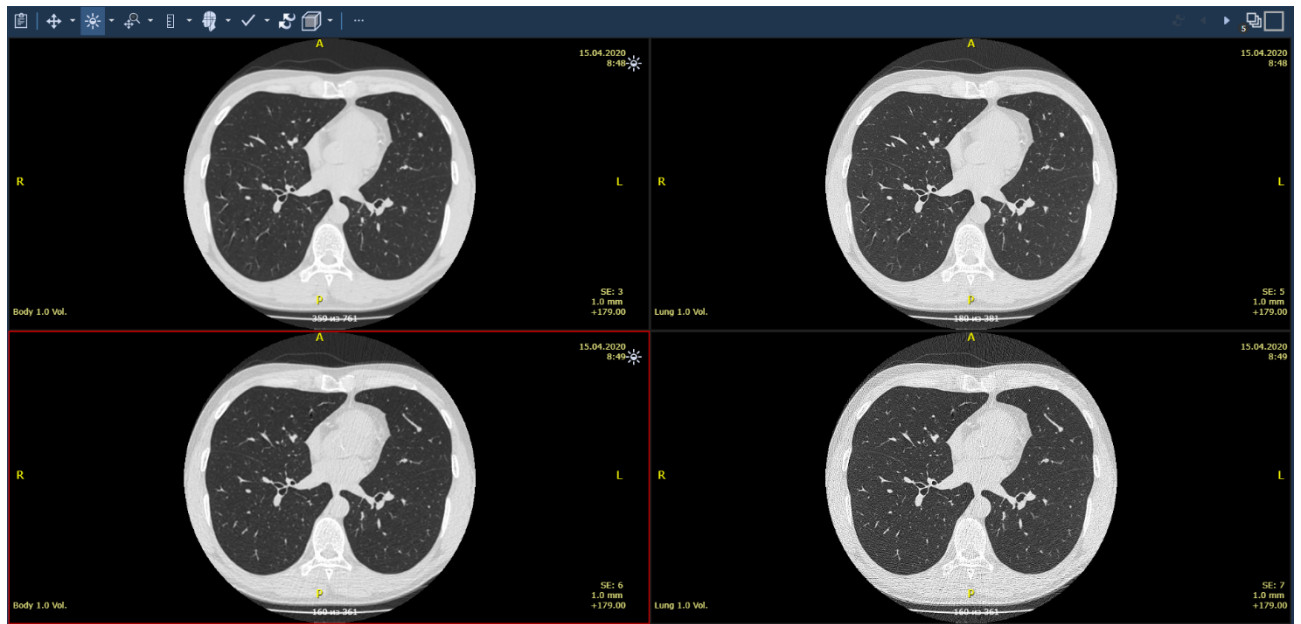


Рис. 14. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями (ЕРИС-ЕМИАС). Пациент М., 40 лет, индекс массы тела - $25,06 \text{ кг/м}^2$ (на верхней границе нормы). Верхний ряд изображений – КТ_мягк, КТ_лёг; нижний ряд изображений НДКТ_мягк, НДКТ_лёг. Признаков вирусной пневмонии не выявлено (КТ0).

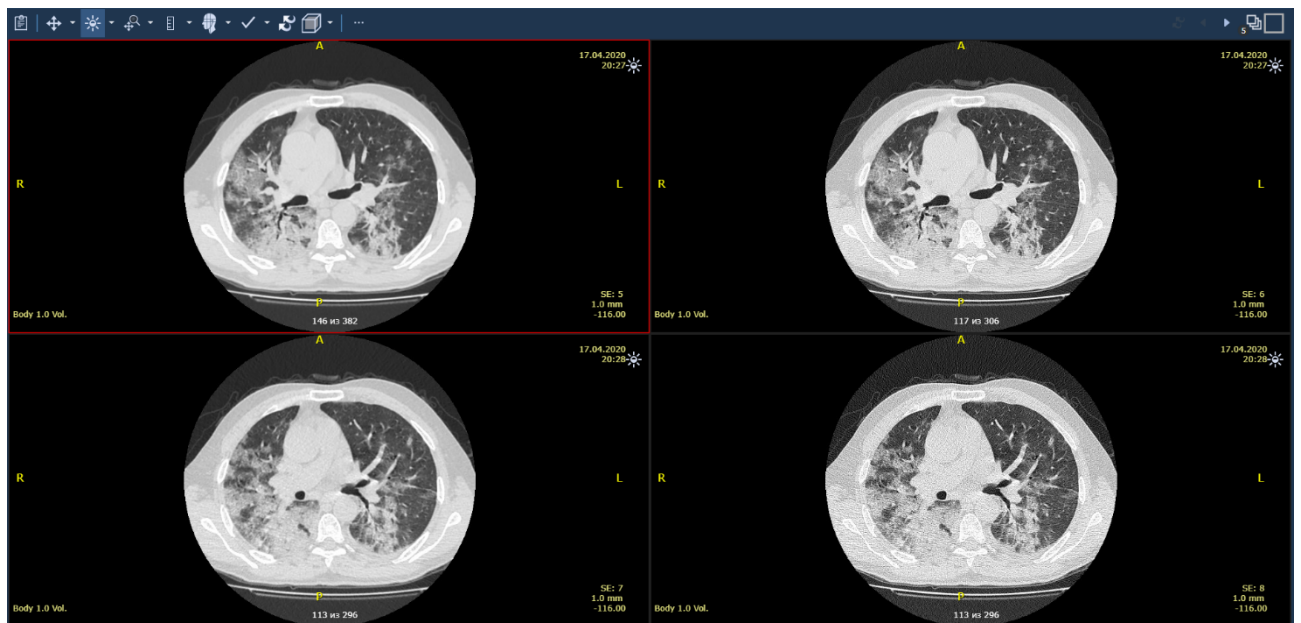


Рис. 15. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями (ЕРИС-ЕМИАС). Пациент М., 54 года, индекс массы тела - $27,68 \text{ кг/м}^2$ (избыточный вес). Верхний ряд изображений – КТ_мягк, КТ_лёг; нижний ряд изображений НДКТ_мягк, НДКТ_лёг. Распространенные двусторонние участки матового стекла и булыжной мостовой (КТ4).

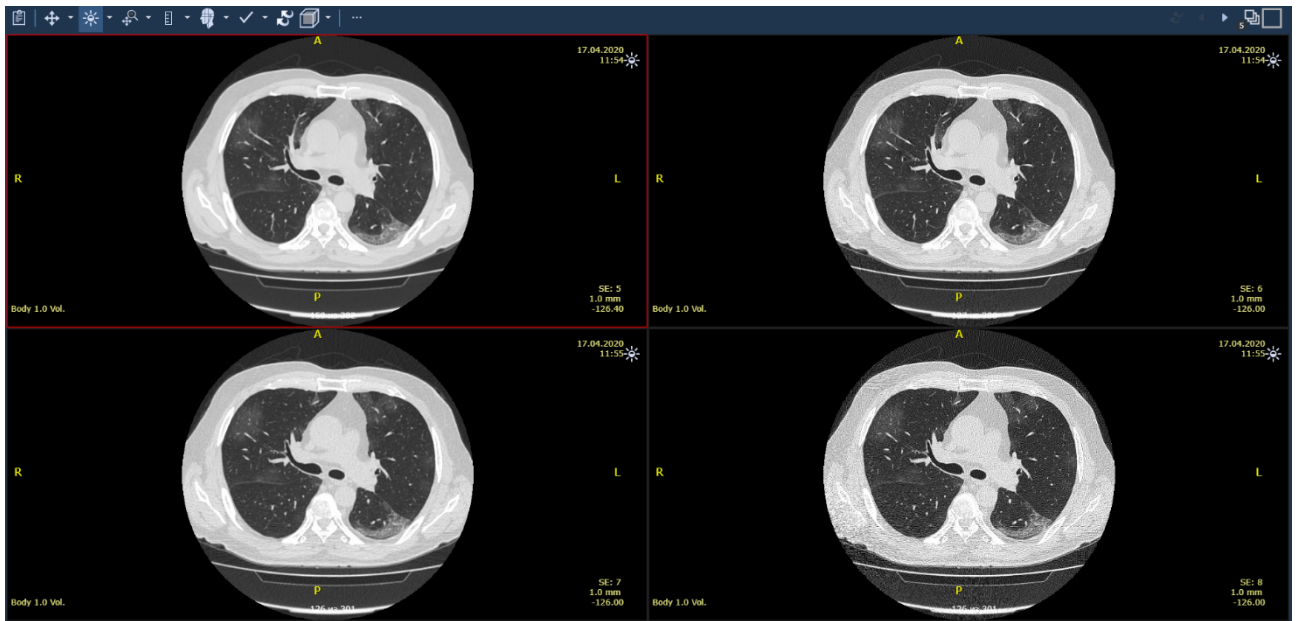


Рис. 16. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями (ЕРИС-ЕМИАС). Пациент М., 70 лет, индекс массы тела - $29,02 \text{ кг/м}^2$ (избыточный вес). Верхний ряд изображений – КТ_мягк, КТ_лёг; нижний ряд изображений НДКТ_мягк, НДКТ_лёг. Единичные двусторонние участки матового стекла (КТ2).

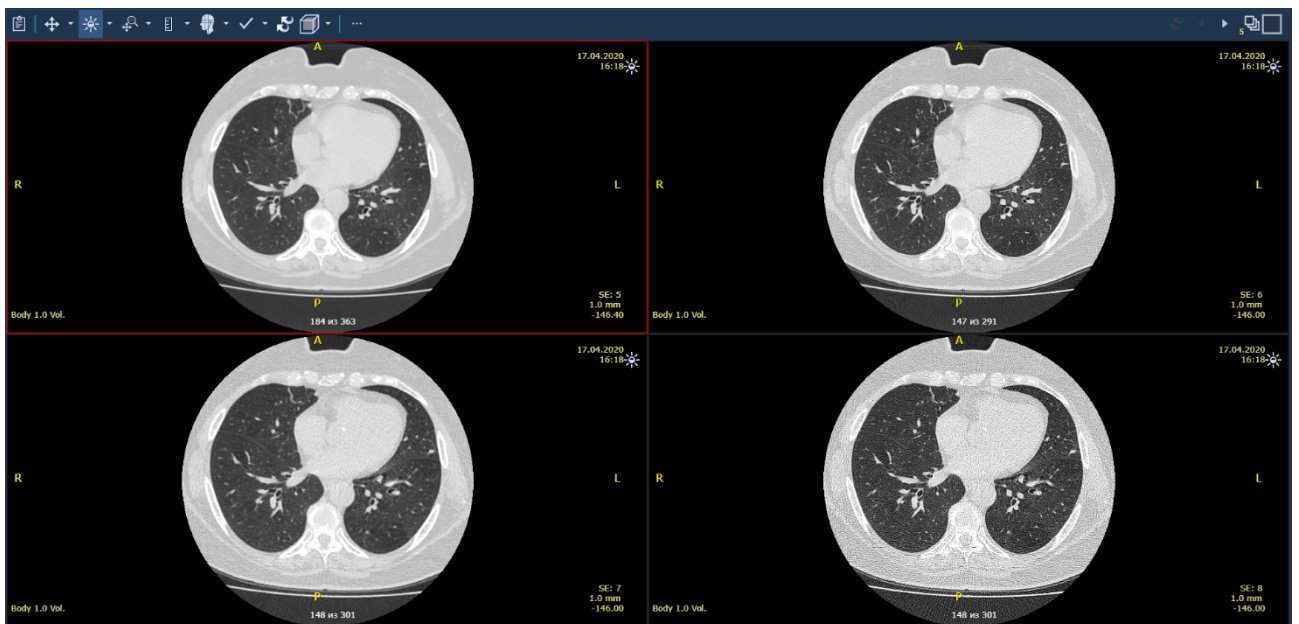


Рис. 17. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями (ЕРИС-ЕМИАС). Пациентка Ж., 74 года, индекс массы тела - $31,64 \text{ кг/м}^2$ (ожирение 1 степени). Верхний ряд изображений – КТ_мягк, КТ_лёг; нижний ряд изображений НДКТ_мягк, НДКТ_лёг. Признаков вирусной пневмонии не выявлено (КТ0), обращает на себя внимание «мозаичная» пневматизация паренхимы, связанная, вероятно, с легочной гипертензией (диаметр легочного ствола составил 38 мм).

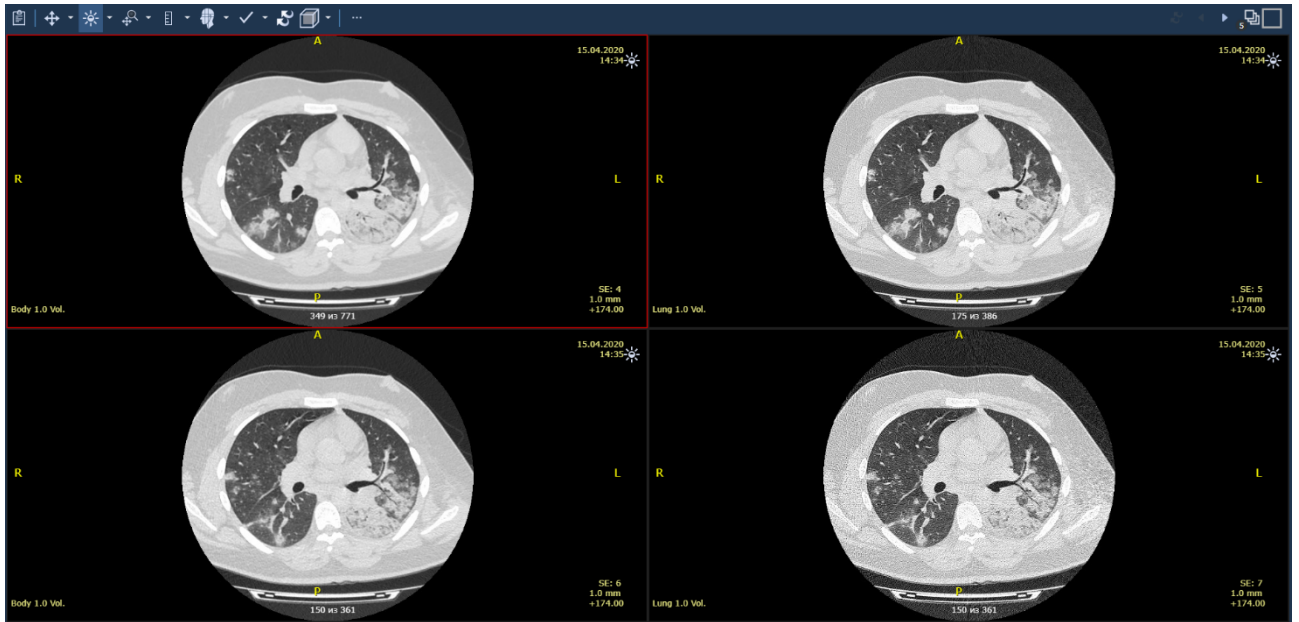


Рис. 18. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями (ЕРИС-ЕМИАС). Пациентка Ж., 24 года, индекс массы тела - 33,31 кг/м² (ожирение 1 степени). Верхний ряд изображений – КТ_мягк, КТ_лёг; нижний ряд изображений НДКТ_мягк, НДКТ_лёг. Распространенные двусторонние участки уплотнения легочной ткани, слева с формированием зон обширной консолидации и признаком «воздушной бронхографии» (КТЗ).

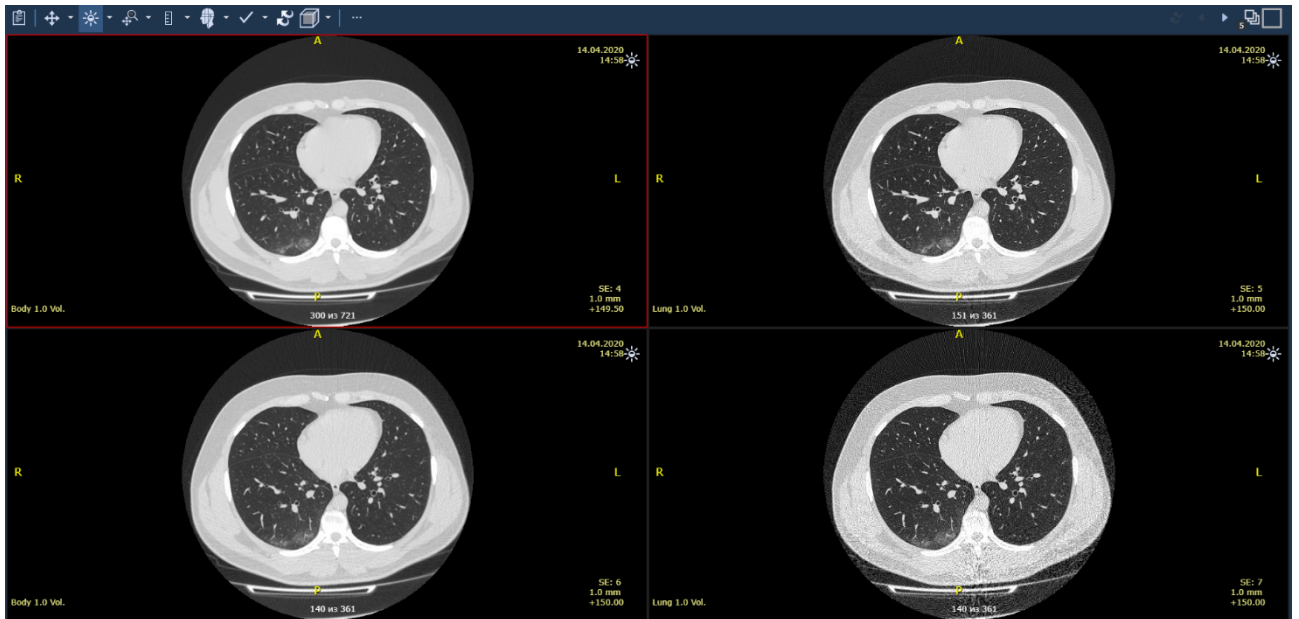


Рис. 19. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями (ЕРИС-ЕМИАС). Пациент М., 32 года, индекс массы тела - 37,74 кг/м² (ожирение 2 степени). Верхний ряд изображений – КТ_мягк, КТ_лёг; нижний ряд изображений НДКТ_мягк, НДКТ_лёг. Слабовыраженные правосторонние базальные участки матового стекла (КТ1)

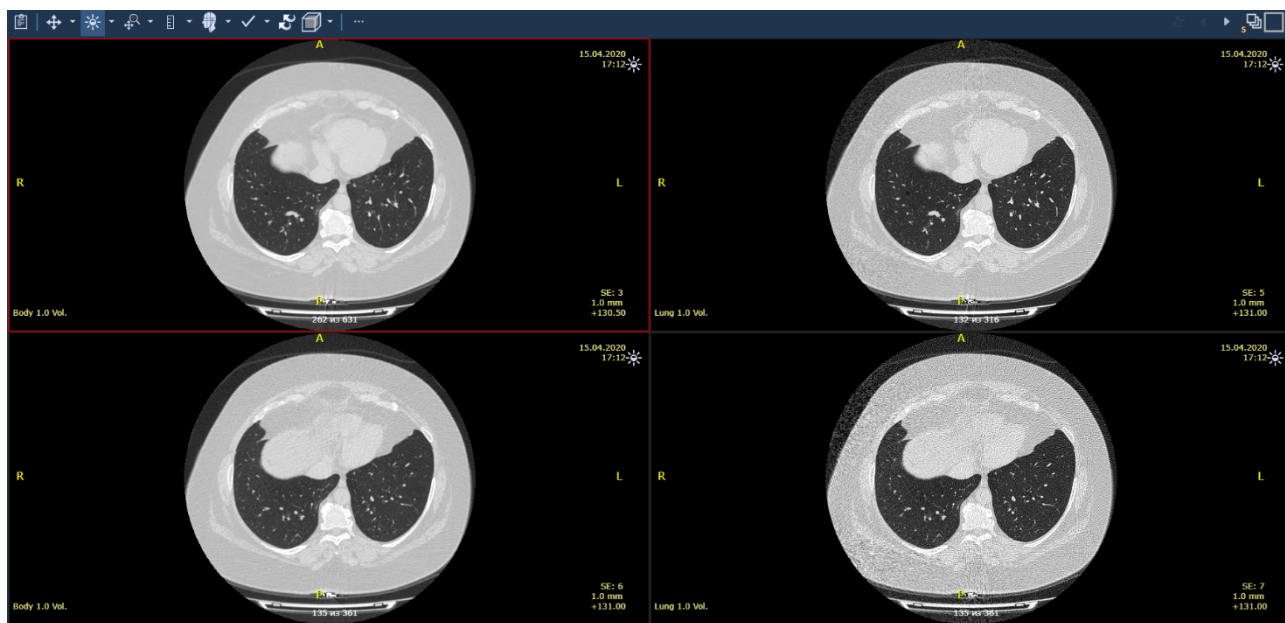


Рис. 20. Пример клинического случая с четырьмя реконструкциями (ЕРИС-ЕМИАС). Пациентка Ж., 55 лет, индекс массы тела - $44,62 \text{ кг/м}^2$ (ожирение 3 степени). Верхний ряд изображений – КТ_мягк, КТ_лёг; нижний ряд изображений НДКТ_мягк, НДКТ_лёг. Признаков вирусной пневмонии не выявлено (КТ0).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно компьютерно-томографическая визуализация совершенствуется благодаря развитию методов уточняющей диагностики: количественной компьютерной томографии, перфузионной компьютерной томографии, двухэнергетической компьютерной томографии, радиомического анализа, и в некоторых случаях, технологий искусственного интеллекта. Последующая оптимизация заключается, в частности, в разработке низкодозных протоколов, позволяющих получить достаточную диагностическую информацию при уменьшении потенциального вреда для пациента. Несмотря на стремительное развитие компьютерной томографии, интерпретация полученных данных всё ещё во многом опирается на экспертный анализ патологических признаков, при этом одному рентгенологическому симптому часто соответствуют несколько болезней. Так, участок «матового стекла» при компьютерной томографии органов грудной клетки может соответствовать инфекционным процессам, хроническим интерстициальным заболеваниям, поражению альвеол, злокачественным новообразованиям, последствиям перенесенного воспаления или контузии лёгкого. Поэтому работу врача-рентгенолога сложно представить без сопоставления клинико-лабораторных и рентгенологических данных. Дальнейшее подтверждение поставленного таким образом диагноза требует, как правило, дополнительных лабораторных или инструментальных методов, например, биопсии.

Для вируса SARS-CoV-2, вызвавшего 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, отмечались следующие недостатки: высокая частота ложноположительных результатов, ограниченная доступность и длительность получения результатов [150].

Поэтому в российских и международных рекомендациях для постановки диагноза COVID-19 при наличии симптомов заболевания, неблагоприятной эпидемиологической обстановке и низкой доступности ОТ-ПЦР предложено

использование методов лучевой диагностики. В том числе для таких клинических сценариев Всемирной организацией здравоохранения в МКБ-10 добавлен код U07.2 (коронавирусная инфекция, вирус не идентифицирован). Практически сразу после начала пандемии были установлены наиболее часто наблюдаемые компьютерно-томографические признаки COVID-19: двусторонние периферические участки изменений по типу «матового стекла» и «булыжной мостовой» с апикобазальным градиентом.

Помимо компьютерной томографии для выявления COVID-19-ассоциированной пневмонии можно использовать рентгенографию, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию [71]. Однако каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. УЗИ легких было признано безопасной альтернативой КТ, не сопряженной с воздействием ионизирующего излучения. При этом практическую применимость такого исследования можно считать спорной. Некоторые работы показывают высокий уровень согласия между результатами УЗИ- и КТ-исследований легких [143], в то время как другие отмечают субъективность и операторозависимость ультразвукового исследования [120], поэтому оно в первую очередь рекомендовано для тяжелобольных пациентов, беременных женщин, детей [9]. Рентгенография органов грудной клетки широко доступна и не является операторозависимым методом, поэтому её можно использовать в качестве метода первой линии при подозрении на COVID-19 вне зависимости от лабораторного статуса пациента [72]. В то же время этот метод обладает достаточно низкой чувствительностью [125], особенно по сравнению с компьютерной томографией. Наконец, магнитно-резонансная томография представляется перспективной для безопасной диагностики и оценки тяжести пневмонии, вызванной COVID-19 [41; 42; 141; 149]. При этом к её ограничениям относятся низкая доступность, длительное время исследования и высокая восприимчивость оборудования к контаминации [69].

С учетом вышеперечисленных недостатков других методов лучевой диагностики, в ходе прошедшей пандемии именно компьютерная томография

получила наибольшее распространение для оценки как наличия, так и степени выраженности патологических изменений, характерных для вирусной пневмонии [24]. Однако увеличение использования компьютерной томографии во время пандемии создало проблему повышенной радиационной нагрузки на население. Во-первых, в ранних версиях отечественных методических рекомендаций четкая тенденция к регрессии изменений при контрольной компьютерной томографии служила одним из критериев к выписке, что могло приводить к неоправданному проведению дополнительных исследований. Во-вторых, при наличии клинических симптомов и отрицательном результате первой компьютерной томографии пациенту могли назначаться повторные исследования. Опубликованные работы по радиационной безопасности показывают, что коллективная доза от медицинского облучения в 2020 году резко увеличилась на 30%, каждая вторая компьютерная томография органов грудной клетки была выполнена в связи с COVID-19, а на одного заболевшего приходилось от двух до трех исследований [29].

Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ) еще в начале пандемии провело опрос и вебинар по оптимизации протокола компьютерной томографии для диагностики COVID-19. В опубликованной по результатам опроса статье сделан акцент на использовании низкодозного протокола [81]. Такой подход согласуется с ключевым положением радиационной безопасности – принципом оптимизации, который предполагает изменение эффективной дозы в зависимости от медицинской цели, или, в случае диагностики, сохранении облучения на минимальном уровне, необходимом для выполнения поставленной клинической задачи (As Low As Reasonably Achievable, ALARA) [55; 151].

В исследованиях по оценке низкодозной компьютерной томографии 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 выявления

патологических изменений по сравнению с золотым стандартом. Однако 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, которое позволяет оценить надежность системы классификации. Для COVID-19-ассоциированной пневмонии не проводилось изучение воспроизводимости оценок степени тяжести заболевания по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4, выставленных разными врачами-рентгенологами, даже для стандартного протокола сканирования.

Поиску оптимального решения вышеперечисленных проблем посвящено данное диссертационное исследование. Его целью было определение эффективности низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки для выявления признаков вирусных пневмоний на примере COVID-19 в сравнении со стандартной методикой.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- Разработать с помощью специализированного тест-объекта грудной клетки методику НДКТ для визуализации проявлений вирусной пневмонии на примере COVID-19 и провести экспериментальное сравнение данных КТ и НДКТ;
- Изучить в проспективном исследовании согласие врачей-рентгенологов в оценке степени тяжести COVID-19 по шкале КТ0-КТ4 при КТ и НДКТ, определить метрики диагностической точности НДКТ, оценить снижение лучевой нагрузки на пациентов при НДКТ;
- Изучить пригодность данных НДКТ для обработки алгоритмом компьютерного зрения при оценке степени тяжести COVID-19;
- Разработать рекомендации по использованию НДКТ для визуализации вирусной пневмонии на примере COVID-19.

Для решения поставленных задач в диссертационное исследование

включены две группы пациентов. 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 компьютерной томографии органов грудной клетки и наличия положительного результата полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. 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 компьютерную томографию органов грудной клетки от лечащего врача с подозрением на пневмонию, наличие участков матового стекла, положительный результат полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, индекс массы тела от 25 до 30 кг/м². Критерии невключения: возраст меньше 18 лет, беременность или кормление грудью, металлоконструкции или инородные тела в области сканирования, состояние после оперативного вмешательства на органах грудной клетки, онкологическое заболевание в анамнезе, артефакты от дыхания или движения.

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). Ввиду низкой доступности реагентов было принято решение исключить наличие положительного результата ОТ-ПЦР из критериев включения для второй группы пациентов в диссертационном исследовании. Критерии невключения: возраст меньше 18 лет, беременность или кормление грудью, металлоконструкции или инородные тела в области сканирования, состояние после оперативного вмешательства на органах грудной клетки, онкологическое заболевание в анамнезе, артефакты от дыхания или движения.

Для решения первой и второй задач проведено трёхэтапное исследование на тест-объекте (фантоме) органов грудной клетки. На первом этапе выполнены последовательные сканирования антропоморфного фантома PH-1 Multipurpose Chest Phantom N1 (Kyotokagaku, Япония) на 25 настройках системы автоматического контроля тока трубки для срезов толщиной 5,0 мм, параметр уровня шума выставлен от 12 до 68 HU. Остальные параметры сканирования были неизменными. В каждом исследовании на тест-объекте 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 проведен ретроспективный денситометрический анализ поражения легких при COVID-19 ассоциированной пневмонии у 22 пациентов с лабораторно-верифицированным диагнозом. В каждом исследовании выполнено пять измерений округлой формы площадью один квадратный сантиметр для участков матового стекла и пять аналогичных измерений для неизменной легочной паренхимы. Оценка производилась на срезах толщиной 1,0 мм при фильтре реконструкции FC51 (легочный), поскольку последний ассоциирован с большим уровнем шума на изображениях и представляет собой «худший» сценарий в отношении визуализации матового стекла при низкодозной компьютерной томографии. На третьем этапе фантомного исследования 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.

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 22 пациентов с лабораторно-верифицированным COVID-19. При анализе полученных данных минимальная разница в плотности между нормальной легочной тканью и зонами матового стекла составила 252 HU (95% доверительный интервал 252-349), $p < 0,001$. Используя пороговое значение в 252 HU, установлено соответствие индексу системы автоматического контроля тока трубки, равному 36 HU. При большем уровне шума на изображении 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 ядра FC51, связанного с пониженным отношением «сигнал-шум», визуализация структур тест-объекта (фантома) находится на приемлемом уровне как на уровне сердца, так и базальных отделов легких.

Таким образом, в ходе решения первой задачи диссертационного исследования определен порог уровня шума системы автоматического контроля тока трубки для визуализации начальных признаков вирусной пневмонии на примере COVID-19 и проведено экспериментальное визуальное сравнение данных КТ и НДКТ при исследовании тест-объекта [74].

Для решения второй задачи проведено зарегистрированное на Clinical Trials проспективное многоцентровое исследование «LDCT in COVID-19 Pneumonia: a Prospective Moscow Study».

Нами были выдвинуты ключевые две гипотезы:

- 1) Оценка исследования по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4, присвоенная экспертами одному и тому же пациенту, не отличается между

стандартным и низкодозным протоколами компьютерной томографии, реконструированными с использованием легочного (КТ_лёг, НДКТ_лёг) и мягкотканного (КТ_мягк, НДКТ_мягк) фильтров;

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

За одно посещение кабинета компьютерной томографии каждому пациенту выполнялось два последовательных сканирования по стандартному и низкодозному протоколам на глубине вдоха. Исследования выполнялись последовательно в положении лежа, зона сканирования от купола диафрагмы до верхушек легких за одну задержку дыхания. Пациента не снимали со стола между сканированиями. Интерпретацию изображений выполняли 10 врачей-рентгенологов с опытом работы от 3 до 25 лет, обученных описанию 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) [107]. 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»).

Проверка первой гипотезы проспективного исследования была осуществлена только 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. Для проверки второй гипотезы использованы данные 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 – КТ. Поскольку каждая серия реконструкций была оценена двумя экспертами по шкале, содержащей пять категорий, для определения метрик 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.

Оценка лучевой нагрузки между КТ и НДКТ была проведена методами описательной статистики посредством сравнения произведения «доза-длина» 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/м²) и избыточная масса тела (равно или более 25 кг/м²). Оценку наличия статистически значимых различий средних для полученных групп проводили методом одностороннего дисперсионного анализа (One way ANOVA).

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_лёгк и НДКТ_лёг не была статистически значимой. Не было обнаружено значительной корреляции между уровнем опыта эксперта и средним значением процентного согласия для каждого из четырех протоколов сканирования.

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.

В отношении лучевой нагрузки при использовании НДКТ получены следующие результаты:

- при фантомном исследовании 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/м²;
- при проспективном исследовании средний DLP для стандартного протокола КТ составил 591 ± 192 мГр*см, для разработанного протокола НДКТ – 184 ± 118 мГр*см, что соответствует уменьшению лучевой нагрузки в

3,21 раза; при анализе нормальности распределения данных об эффективной дозе с помощью теста Шапиро-Уилка распределение было отличным от нормального ($p < 0,05$) для КТ; для НДКТ распределение также было отличным от нормального ($p < 0,05$); средняя эффективная доза для КТ составила 10 ± 3 мЗв, для НДКТ – 3 ± 2 мЗв ($p < 0,05$).

Таким образом, в ходе решения второй задачи диссертационного исследования показано, что при интерпретации исследований с признаками вирусной пневмонии на примере COVID-19 стандартный протокол КТ и разработанный протокол НДКТ одинаково надежны [63]. Установлено, что индекс массы тела пациента не влияет на интерпретацию данных по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4 [6]. Точность НДКТ для выявления признаков вирусной пневмонии на примере COVID-19 достигает 95% с небольшим преимуществом 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 [8].

Для решения третьей задачи выполнено ретроспективное исследование на материалах выполненного нами исследования «LDCT in COVID-19 Pneumonia: a Prospective Moscow Study». Из анализа исключались пациенты без признаков патологии (КТ0) и исследования с некорректной полуавтоматической сегментацией маски легочной ткани по данными стандартного протокола КТ.

Денситометрический анализ легочной паренхимы при COVID-19 по данными КТ и НДКТ выполняли с использованием 3D Slicer и модуля LungCTAnalyzer. Первый шаг для обработки данных включал применение Lung CT Segmenter, в котором 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 легких в Lung CT Analyzer для автоматического анализа по заданным стандартным порогам КТ-плотности.

В 100 случаях из 230 при визуальном анализе были выявлены признаки

COVID-19, далее в программе 3D Slicer были успешно сегментированы и проанализированы 84 пары 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. Однако, при анализе процента поражения легочной ткани, выраженного через объем пораженной ткани к общему объему легких, используемого и в клинической практике, с помощью метрики критерия Уилкоксона, статистически значимые различия между КТ и НДКТ не были выявлены [5].

Таким образом, в ходе решения третьей задачи установлено, что при полуавтоматическом расчете процента пораженной ткани по данным разработанного протокола НДКТ в 3D Slicer результаты сопоставимы со стандартным протоколом КТ. При этом использование процента пораженной лёгочной ткани согласуется с положениями клинических рекомендаций Министерства здравоохранения по коронавирусной инфекции, что указывает на перспективность применения технологий компьютерного зрения для анализа медицинских изображений в данном конкретном случае.

Для решения четвертой задачи диссертационного исследования проведена критическая оценка особенностей применения НДКТ 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 легкого 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 не был валидирован. Таким образом, использование разработанного нами специализированного протокола НДКТ возможно (1) для динамического наблюдения у пациентов с выявленной вирусной пневмонией и (2) после проведения дополнительных исследований с целью подтверждения возможности использования разработанного протокола для надежного выявления очагов легких, участков сотового легкого, аневризмы аорты, кальцификации коронарных артерий, плеврального выпота, лимфаденопатии, образований средостения. Во-вторых, использование НДКТ предполагает обучение рентгенолаборантов и формирование блок-схем выбора протокола сканирования, по аналогии с протоколами КТ-коронарографии, варьирующимся в зависимости от индекса массы тела пациента, частоты и регулярности сердечных сокращений. В-третьих, широкое использование НДКТ предполагает настройку и адаптацию протокола сканирования во всем парке оборудования медицинской организации или даже населенного пункта. В-четвертых, использование адаптированного под конкретного производителя и аппарат протокола НДКТ строго по показаниям обученным медицинским персоналом не исключает полностью риск возникновения диагностических ошибок.

Таким образом, в ходе решения четвертой задачи диссертационного исследования установлен ряд трудностей, ограничивающих разработку и повсеместное внедрение НДКТ, как для диагностики вирусной пневмонии, так и для выявления заболеваний других органов и систем. 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 для COVID-19 в клинической практике.

По итогам проведенной диссертационной работы поставленная цель исследования, определения эффективности низкодозной компьютерной

томографии органов грудной клетки для выявления признаков вирусных пневмоний на примере COVID-19 в сравнении со стандартной методикой, была достигнута.

Положения, вынесенные на защиту, подтвердились результатами выполненного исследования: определен порог настройки автоматического контроля тока трубки ($SD=36$ HU), с использованием которого был разработан протокол НДКТ для COVID-19. При клинической валидации протокола эффективная доза для НДКТ была 3 раза ниже, чем при КТ. Точность выявления признаков COVID-19 составляла до 95%. Согласованность оценок по шкале КТ0-КТ4 не различалась между НДКТ и КТ, вне зависимости от индекса массы тела пациента. Повышенный уровень шума при НДКТ не влиял на оценку процента поражения легочной паренхимы алгоритмом компьютерного зрения.

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 легочного 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 в 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 сканированиях 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П. 1. Результаты анализа парных исследований стандартной и низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки врачами-рентгенологами с оценкой по визуальной полуколичественной шкале КТ0-КТ4 до применения методов статистической обработки; категория «5» означает изменения легочной паренхимы невирусной этиологии.

№	Пол	Ле т	ИМТ	СТДИ КТ	СТДИ НДКТ	DLP КТ	DLP НДКТ	КТ 0-4	Фильтр	Врач 1	Врач 2
1	ж	49	27.36	15.3	3.8	634	156	1	FC07	2	1
1	ж	49	27.36	15.3	3.8	634	156	1	FC51	1	2
1	ж	49	27.36	15.3	3.8	634	156	0	FC07	1	2
1	ж	49	27.36	15.3	3.8	634	156	0	FC51	2	1
2	ж	45	20.57	6.5	3.4	272	157	1	FC07	0	5
2	ж	45	20.57	6.5	3.4	272	157	1	FC51	0	0
2	ж	45	20.57	6.5	3.4	272	157	0	FC07	0	0
2	ж	45	20.57	6.5	3.4	272	157	0	FC51	0	0
3	ж	62	27.72	15.4	4.4	614	176	1	FC07	1	1
3	ж	62	27.72	15.4	4.4	614	176	1	FC51	1	1
3	ж	62	27.72	15.4	4.4	614	176	0	FC07	1	1
3	ж	62	27.72	15.4	4.4	614	176	0	FC51	1	1
4	м	61	25.9	15.3	4.2	710	196	1	FC07	0	1
4	м	61	25.9	15.3	4.2	710	196	1	FC51	0	0
4	м	61	25.9	15.3	4.2	710	196	0	FC07	0	1
4	м	61	25.9	15.3	4.2	710	196	0	FC51	0	0
5	м	37	33.98	17.4	4.3	729	198	1	FC07	4	3
5	м	37	33.98	17.4	4.3	729	198	1	FC51	3	3
5	м	37	33.98	17.4	4.3	729	198	0	FC07	3	4
5	м	37	33.98	17.4	4.3	729	198	0	FC51	2	4
6	м	59	29.38	16.7	4.3	784	198	1	FC07	1	1
6	м	59	29.38	16.7	4.3	784	198	1	FC51	1	1
6	м	59	29.38	16.7	4.3	784	198	0	FC07	1	1
6	м	59	29.38	16.7	4.3	784	198	0	FC51	1	0
7	ж	55	33.46	17.9	4.4	833	206	1	FC07	2	1
7	ж	55	33.46	17.9	4.4	833	206	1	FC51	1	2
7	ж	55	33.46	17.9	4.4	833	206	0	FC07	2	2
7	ж	55	33.46	17.9	4.4	833	206	0	FC51	2	1
8	м	28	30.59	17	4.9	706	207	1	FC07	1	2
8	м	28	30.59	17	4.9	706	207	1	FC51	1	3
8	м	28	30.59	17	4.9	706	207	0	FC07	1	2
8	м	28	30.59	17	4.9	706	207	0	FC51	2	2
9	м	26	34.06	19.3	5.1	898	228	1	FC07	1	1
9	м	26	34.06	19.3	5.1	898	228	1	FC51	1	2
9	м	26	34.06	19.3	5.1	898	228	0	FC07	2	1
9	м	26	34.06	19.3	5.1	898	228	0	FC51	1	1
10	ж	57	28.69	17.2	5.5	731	229	1	FC07	0	0
10	ж	57	28.69	17.2	5.5	731	229	1	FC51	0	0

10	Ж	57	28.69	17.2	5.5	731	229	0	FC07	0	0
10	Ж	57	28.69	17.2	5.5	731	229	0	FC51	0	1
11	Ж	69	30.02	17.2	5.1	747	238	1	FC07	2	3
11	Ж	69	30.02	17.2	5.1	747	238	1	FC51	2	4
11	Ж	69	30.02	17.2	5.1	747	238	0	FC07	4	2
11	Ж	69	30.02	17.2	5.1	747	238	0	FC51	2	2
12	М	36	29.39	17.1	5.8	692	254	1	FC07	0	0
12	М	36	29.39	17.1	5.8	692	254	1	FC51	0	0
12	М	36	29.39	17.1	5.8	692	254	0	FC07	0	5
12	М	36	29.39	17.1	5.8	692	254	0	FC51	0	0
13	М	72	27.73	18.1	5.3	902	257	1	FC07	2	2
13	М	72	27.73	18.1	5.3	902	257	1	FC51	2	2
13	М	72	27.73	18.1	5.3	902	257	0	FC07	3	2
13	М	72	27.73	18.1	5.3	902	257	0	FC51	2	3
14	М	66	33.25	19.1	6.6	890	307	1	FC07	1	1
14	М	66	33.25	19.1	6.6	890	307	1	FC51	1	1
14	М	66	33.25	19.1	6.6	890	307	0	FC07	1	1
14	М	66	33.25	19.1	6.6	890	307	0	FC51	1	0
15	Ж	61	32.04	11.9	2.8	131	36	1	FC07	3	2
15	Ж	61	32.04	11.9	2.8	131	36	1	FC51	2	2
15	Ж	61	32.04	11.9	2.8	131	36	0	FC07	2	2
15	Ж	61	32.04	11.9	2.8	131	36	0	FC51	2	2
16	Ж	30	18.37	4.4	1.2	191	54	1	FC07	0	0
16	Ж	30	18.37	4.4	1.2	191	54	1	FC51	1	0
16	Ж	30	18.37	4.4	1.2	191	54	0	FC07	0	0
16	Ж	30	18.37	4.4	1.2	191	54	0	FC51	0	0
17	Ж	24	18.29	6	1.6	246	65	1	FC07	0	0
17	Ж	24	18.29	6	1.6	246	65	1	FC51	1	0
17	Ж	24	18.29	6	1.6	246	65	0	FC07	0	1
17	Ж	24	18.29	6	1.6	246	65	0	FC51	1	1
18	Ж	32	18.69	4.6	1.4	213	66	1	FC07	0	1
18	Ж	32	18.69	4.6	1.4	213	66	1	FC51	0	0
18	Ж	32	18.69	4.6	1.4	213	66	0	FC07	0	0
18	Ж	32	18.69	4.6	1.4	213	66	0	FC51	0	0
19	Ж	25	22.27	6	1.6	250	66	1	FC07	0	0
19	Ж	25	22.27	6	1.6	250	66	1	FC51	0	0
19	Ж	25	22.27	6	1.6	250	66	0	FC07	0	0
19	Ж	25	22.27	6	1.6	250	66	0	FC51	0	0
20	Ж	44	20.24	5.9	1.6	257	75	1	FC07	1	1
20	Ж	44	20.24	5.9	1.6	257	75	1	FC51	1	1
20	Ж	44	20.24	5.9	1.6	257	75	0	FC07	1	1
20	Ж	44	20.24	5.9	1.6	257	75	0	FC51	1	1
21	Ж	36	19.2	5.5	1.7	251	76	1	FC07	1	1
21	Ж	36	19.2	5.5	1.7	251	76	1	FC51	0	0
21	Ж	36	19.2	5.5	1.7	251	76	0	FC07	0	0
21	Ж	36	19.2	5.5	1.7	251	76	0	FC51	1	1
22	Ж	32	21.22	6.6	1.7	305	77	1	FC07	0	1
22	Ж	32	21.22	6.6	1.7	305	77	1	FC51	1	0
22	Ж	32	21.22	6.6	1.7	305	77	0	FC07	0	0
22	Ж	32	21.22	6.6	1.7	305	77	0	FC51	0	0

23	М	20	19.6	5.9	1.7	255	78	1	FC07	1	1
23	М	20	19.6	5.9	1.7	255	78	1	FC51	1	1
23	М	20	19.6	5.9	1.7	255	78	0	FC07	1	1
23	М	20	19.6	5.9	1.7	255	78	0	FC51	1	1
24	Ж	55	24.22	6.8	1.7	301	78	1	FC07	1	1
24	Ж	55	24.22	6.8	1.7	301	78	1	FC51	1	1
24	Ж	55	24.22	6.8	1.7	301	78	0	FC07	1	2
24	Ж	55	24.22	6.8	1.7	301	78	0	FC51	1	1
25	Ж	27	24.24	7.5	1.9	312	80	1	FC07	0	0
25	Ж	27	24.24	7.5	1.9	312	80	1	FC51	0	0
25	Ж	27	24.24	7.5	1.9	312	80	0	FC07	1	0
25	Ж	27	24.24	7.5	1.9	312	80	0	FC51	0	0
26	Ж	36	24.17	6.9	1.8	291	82	1	FC07	0	0
26	Ж	36	24.17	6.9	1.8	291	82	1	FC51	5	0
26	Ж	36	24.17	6.9	1.8	291	82	0	FC07	0	1
26	Ж	36	24.17	6.9	1.8	291	82	0	FC51	0	0
27	Ж	47	23.14	7.9	2	326	93	1	FC07	0	0
27	Ж	47	23.14	7.9	2	326	93	1	FC51	0	0
27	Ж	47	23.14	7.9	2	326	93	0	FC07	0	0
27	Ж	47	23.14	7.9	2	326	93	0	FC51	0	0
28	Ж	35	25.07	8.6	2.2	386	104	1	FC07	2	1
28	Ж	35	25.07	8.6	2.2	386	104	1	FC51	1	2
28	Ж	35	25.07	8.6	2.2	386	104	0	FC07	1	1
28	Ж	35	25.07	8.6	2.2	386	104	0	FC51	1	2
29	Ж	41	21.63	8.5	2.3	344	106	1	FC07	2	2
29	Ж	41	21.63	8.5	2.3	344	106	1	FC51	2	2
29	Ж	41	21.63	8.5	2.3	344	106	0	FC07	2	1
29	Ж	41	21.63	8.5	2.3	344	106	0	FC51	1	1
30	Ж	43	25.59	9.8	2.5	406	107	1	FC07	0	1
30	Ж	43	25.59	9.8	2.5	406	107	1	FC51	0	1
30	Ж	43	25.59	9.8	2.5	406	107	0	FC07	1	1
30	Ж	43	25.59	9.8	2.5	406	107	0	FC51	0	0
31	Ж	60	22.31	9.4	2.6	358	118	1	FC07	1	1
31	Ж	60	22.31	9.4	2.6	358	118	1	FC51	1	1
31	Ж	60	22.31	9.4	2.6	358	118	0	FC07	1	2
31	Ж	60	22.31	9.4	2.6	358	118	0	FC51	1	1
32	Ж	24	27.24	10.9	2.6	478	120	1	FC07	0	0
32	Ж	24	27.24	10.9	2.6	478	120	1	FC51	1	1
32	Ж	24	27.24	10.9	2.6	478	120	0	FC07	0	1
32	Ж	24	27.24	10.9	2.6	478	120	0	FC51	0	0
33	Ж	79	25	12.8	3	499	120	1	FC07	2	2
33	Ж	79	25	12.8	3	499	120	1	FC51	2	2
33	Ж	79	25	12.8	3	499	120	0	FC07	2	3
33	Ж	79	25	12.8	3	499	120	0	FC51	2	1
34	М	31	24.9	11.1	2.6	514	121	1	FC07	1	1
34	М	31	24.9	11.1	2.6	514	121	1	FC51	1	1
34	М	31	24.9	11.1	2.6	514	121	0	FC07	1	1
34	М	31	24.9	11.1	2.6	514	121	0	FC51	1	1
35	Ж	49	26.18	11	2.7	485	123	1	FC07	0	0
35	Ж	49	26.18	11	2.7	485	123	1	FC51	0	1

35	Ж	49	26.18	11	2.7	485	123	0	FC07	0	0
35	Ж	49	26.18	11	2.7	485	123	0	FC51	0	0
36	Ж	42	29.69	12.5	2.9	562	124	1	FC07	0	0
36	Ж	42	29.69	12.5	2.9	562	124	1	FC51	0	0
36	Ж	42	29.69	12.5	2.9	562	124	0	FC07	0	0
36	Ж	42	29.69	12.5	2.9	562	124	0	FC51	0	0
37	Ж	38	22.06	10.7	2.7	449	125	1	FC07	0	1
37	Ж	38	22.06	10.7	2.7	449	125	1	FC51	1	0
37	Ж	38	22.06	10.7	2.7	449	125	0	FC07	0	0
37	Ж	38	22.06	10.7	2.7	449	125	0	FC51	0	0
38	М	33	22.44	11.4	2.9	500	126	1	FC07	0	1
38	М	33	22.44	11.4	2.9	500	126	1	FC51	5	0
38	М	33	22.44	11.4	2.9	500	126	0	FC07	0	1
38	М	33	22.44	11.4	2.9	500	126	0	FC51	0	0
39	М	35	25.51	14.4	3.6	517	127	1	FC07	0	0
39	М	35	25.51	14.4	3.6	517	127	1	FC51	0	0
39	М	35	25.51	14.4	3.6	517	127	0	FC07	0	0
39	М	35	25.51	14.4	3.6	517	127	0	FC51	0	0
40	Ж	60	28.52	13.2	3.1	555	131	1	FC07	0	0
40	Ж	60	28.52	13.2	3.1	555	131	1	FC51	0	0
40	Ж	60	28.52	13.2	3.1	555	131	0	FC07	0	0
40	Ж	60	28.52	13.2	3.1	555	131	0	FC51	1	0
41	М	29	22.69	11.9	2.9	548	134	1	FC07	1	1
41	М	29	22.69	11.9	2.9	548	134	1	FC51	1	1
41	М	29	22.69	11.9	2.9	548	134	0	FC07	0	1
41	М	29	22.69	11.9	2.9	548	134	0	FC51	0	1
42	Ж	81	27.7	10.9	3	491	138	1	FC07	0	0
42	Ж	81	27.7	10.9	3	491	138	1	FC51	1	5
42	Ж	81	27.7	10.9	3	491	138	0	FC07	0	0
42	Ж	81	27.7	10.9	3	491	138	0	FC51	1	0
43	Ж	58	29.74	12	3.1	528	141	1	FC07	0	1
43	Ж	58	29.74	12	3.1	528	141	1	FC51	5	0
43	Ж	58	29.74	12	3.1	528	141	0	FC07	0	1
43	Ж	58	29.74	12	3.1	528	141	0	FC51	0	0
44	Ж	38	32.05	15.9	3.7	604	142	1	FC07	1	1
44	Ж	38	32.05	15.9	3.7	604	142	1	FC51	1	1
44	Ж	38	32.05	15.9	3.7	604	142	0	FC07	1	1
44	Ж	38	32.05	15.9	3.7	604	142	0	FC51	1	1
45	Ж	68	28.44	16.1	3.7	626	142	1	FC07	2	2
45	Ж	68	28.44	16.1	3.7	626	142	1	FC51	2	3
45	Ж	68	28.44	16.1	3.7	626	142	0	FC07	2	1
45	Ж	68	28.44	16.1	3.7	626	142	0	FC51	2	3
46	М	57	24.05	15.5	3.4	658	143	1	FC07	2	4
46	М	57	24.05	15.5	3.4	658	143	1	FC51	2	2
46	М	57	24.05	15.5	3.4	658	143	0	FC07	3	1
46	М	57	24.05	15.5	3.4	658	143	0	FC51	1	2
47	Ж	43	27.14	12	3.1	558	144	1	FC07	0	0
47	Ж	43	27.14	12	3.1	558	144	1	FC51	0	0
47	Ж	43	27.14	12	3.1	558	144	0	FC07	0	0
47	Ж	43	27.14	12	3.1	558	144	0	FC51	0	0

48	Ж	80	23.71	15.6	3.7	630	150	1	FC07	2	2
48	Ж	80	23.71	15.6	3.7	630	150	1	FC51	2	2
48	Ж	80	23.71	15.6	3.7	630	150	0	FC07	2	2
48	Ж	80	23.71	15.6	3.7	630	150	0	FC51	2	2
49	Ж	63	25.26	13.8	3.3	640	154	1	FC07	0	0
49	Ж	63	25.26	13.8	3.3	640	154	1	FC51	0	0
49	Ж	63	25.26	13.8	3.3	640	154	0	FC07	1	0
49	Ж	63	25.26	13.8	3.3	640	154	0	FC51	0	0
50	Ж	52	28.13	12.2	3.6	525	159	1	FC07	0	0
50	Ж	52	28.13	12.2	3.6	525	159	1	FC51	5	0
50	Ж	52	28.13	12.2	3.6	525	159	0	FC07	0	1
50	Ж	52	28.13	12.2	3.6	525	159	0	FC51	0	0
51	Ж	51	28.26	16.5	4	690	163	1	FC07	0	0
51	Ж	51	28.26	16.5	4	690	163	1	FC51	1	0
51	Ж	51	28.26	16.5	4	690	163	0	FC07	0	1
51	Ж	51	28.26	16.5	4	690	163	0	FC51	0	0
52	Ж	62	29.41	15.3	3.8	650	165	1	FC07	2	2
52	Ж	62	29.41	15.3	3.8	650	165	1	FC51	2	2
52	Ж	62	29.41	15.3	3.8	650	165	0	FC07	2	2
52	Ж	62	29.41	15.3	3.8	650	165	0	FC51	2	2
53	Ж	19	30.08	16.2	3.6	718	168	1	FC07	1	1
53	Ж	19	30.08	16.2	3.6	718	168	1	FC51	1	1
53	Ж	19	30.08	16.2	3.6	718	168	0	FC07	1	1
53	Ж	19	30.08	16.2	3.6	718	168	0	FC51	1	1
54	М	43	28.01	17.1	4.9	581	172	1	FC07	2	4
54	М	43	28.01	17.1	4.9	581	172	1	FC51	2	2
54	М	43	28.01	17.1	4.9	581	172	0	FC07	3	3
54	М	43	28.01	17.1	4.9	581	172	0	FC51	2	2
55	М	62	26.3	14.5	3.7	674	173	1	FC07	0	1
55	М	62	26.3	14.5	3.7	674	173	1	FC51	0	1
55	М	62	26.3	14.5	3.7	674	173	0	FC07	0	0
55	М	62	26.3	14.5	3.7	674	173	0	FC51	1	0
56	Ж	64	32.46	16.8	4.1	715	174	1	FC07	0	1
56	Ж	64	32.46	16.8	4.1	715	174	1	FC51	1	0
56	Ж	64	32.46	16.8	4.1	715	174	0	FC07	0	0
56	Ж	64	32.46	16.8	4.1	715	174	0	FC51	0	1
57	М	22	25.83	16.2	4.1	721	185	1	FC07	2	2
57	М	22	25.83	16.2	4.1	721	185	1	FC51	1	3
57	М	22	25.83	16.2	4.1	721	185	0	FC07	2	2
57	М	22	25.83	16.2	4.1	721	185	0	FC51	3	2
58	М	38	25.47	15.9	4	740	189	1	FC07	0	1
58	М	38	25.47	15.9	4	740	189	1	FC51	0	0
58	М	38	25.47	15.9	4	740	189	0	FC07	0	0
58	М	38	25.47	15.9	4	740	189	0	FC51	5	0
59	Ж	65	30.85	19.1	4.7	782	192	1	FC07	0	0
59	Ж	65	30.85	19.1	4.7	782	192	1	FC51	0	0
59	Ж	65	30.85	19.1	4.7	782	192	0	FC07	0	5
59	Ж	65	30.85	19.1	4.7	782	192	0	FC51	0	0
60	М	58	27.76	15.6	4.2	688	195	1	FC07	3	2
60	М	58	27.76	15.6	4.2	688	195	1	FC51	2	3

60	М	58	27.76	15.6	4.2	688	195	0	FC07	3	2
60	М	58	27.76	15.6	4.2	688	195	0	FC51	2	2
61	М	42	27.77	14.8	4.2	636	197	1	FC07	0	1
61	М	42	27.77	14.8	4.2	636	197	1	FC51	0	0
61	М	42	27.77	14.8	4.2	636	197	0	FC07	0	0
61	М	42	27.77	14.8	4.2	636	197	0	FC51	0	0
62	М	46	27.78	14.8	4.3	627	201	1	FC07	1	1
62	М	46	27.78	14.8	4.3	627	201	1	FC51	2	1
62	М	46	27.78	14.8	4.3	627	201	0	FC07	1	1
62	М	46	27.78	14.8	4.3	627	201	0	FC51	1	1
63	М	62	30.99	17.4	4.7	774	208	1	FC07	3	2
63	М	62	30.99	17.4	4.7	774	208	1	FC51	3	2
63	М	62	30.99	17.4	4.7	774	208	0	FC07	2	2
63	М	62	30.99	17.4	4.7	774	208	0	FC51	2	2
64	М	60	25.44	15.8	4.6	734	212	1	FC07	1	1
64	М	60	25.44	15.8	4.6	734	212	1	FC51	1	1
64	М	60	25.44	15.8	4.6	734	212	0	FC07	1	1
64	М	60	25.44	15.8	4.6	734	212	0	FC51	1	2
65	Ж	58	37.04	18.3	5.6	739	220	1	FC07	0	1
65	Ж	58	37.04	18.3	5.6	739	220	1	FC51	0	0
65	Ж	58	37.04	18.3	5.6	739	220	0	FC07	0	0
65	Ж	58	37.04	18.3	5.6	739	220	0	FC51	0	0
66	М	68	25.83	16.4	5.1	714	237	1	FC07	2	2
66	М	68	25.83	16.4	5.1	714	237	1	FC51	2	2
66	М	68	25.83	16.4	5.1	714	237	0	FC07	2	2
66	М	68	25.83	16.4	5.1	714	237	0	FC51	2	2
67	М	51	31.1	17.7	5.1	820	237	1	FC07	4	3
67	М	51	31.1	17.7	5.1	820	237	1	FC51	3	2
67	М	51	31.1	17.7	5.1	820	237	0	FC07	4	2
67	М	51	31.1	17.7	5.1	820	237	0	FC51	3	2
68	М	61	30.82	18	5.3	637	246	1	FC07	0	1
68	М	61	30.82	18	5.3	637	246	1	FC51	1	1
68	М	61	30.82	18	5.3	637	246	0	FC07	0	1
68	М	61	30.82	18	5.3	637	246	0	FC51	0	0
69	М	36	32.65	18.7	6.1	869	285	1	FC07	2	3
69	М	36	32.65	18.7	6.1	869	285	1	FC51	2	2
69	М	36	32.65	18.7	6.1	869	285	0	FC07	3	2
69	М	36	32.65	18.7	6.1	869	285	0	FC51	3	2
70	М	55	27.98	20	6.9	860	293	1	FC07	2	3
70	М	55	27.98	20	6.9	860	293	1	FC51	2	2
70	М	55	27.98	20	6.9	860	293	0	FC07	3	2
70	М	55	27.98	20	6.9	860	293	0	FC51	3	1
71	М	42	33.13	17.8	6.4	782	297	1	FC07	0	1
71	М	42	33.13	17.8	6.4	782	297	1	FC51	0	0
71	М	42	33.13	17.8	6.4	782	297	0	FC07	0	0
71	М	42	33.13	17.8	6.4	782	297	0	FC51	0	0
72	Ж	55	39.56	19.9	6.8	856	314	1	FC07	1	1
72	Ж	55	39.56	19.9	6.8	856	314	1	FC51	1	1
72	Ж	55	39.56	19.9	6.8	856	314	0	FC07	1	1
72	Ж	55	39.56	19.9	6.8	856	314	0	FC51	1	1

73	М	65	33.24	19.7	7	923	330	1	FC07	0	5
73	М	65	33.24	19.7	7	923	330	1	FC51	0	0
73	М	65	33.24	19.7	7	923	330	0	FC07	0	1
73	М	65	33.24	19.7	7	923	330	0	FC51	0	0
74	М	43	31.95	20.1	7.8	925	358	1	FC07	1	1
74	М	43	31.95	20.1	7.8	925	358	1	FC51	2	2
74	М	43	31.95	20.1	7.8	925	358	0	FC07	2	1
74	М	43	31.95	20.1	7.8	925	358	0	FC51	1	1
75	М	32	37.74	20.6	8	956	370	1	FC07	1	1
75	М	32	37.74	20.6	8	956	370	1	FC51	1	1
75	М	32	37.74	20.6	8	956	370	0	FC07	1	1
75	М	32	37.74	20.6	8	956	370	0	FC51	1	1
76	М	56	39.18	20.3	8	964	373	1	FC07	0	0
76	М	56	39.18	20.3	8	964	373	1	FC51	0	0
76	М	56	39.18	20.3	8	964	373	0	FC07	0	0
76	М	56	39.18	20.3	8	964	373	0	FC51	1	0
77	Ж	68	42.24	20.5	10.2	810	396	1	FC07	0	1
77	Ж	68	42.24	20.5	10.2	810	396	1	FC51	0	0
77	Ж	68	42.24	20.5	10.2	810	396	0	FC07	1	0
77	Ж	68	42.24	20.5	10.2	810	396	0	FC51	1	0
78	М	36	33.95	20.9	9.4	970	434	1	FC07	0	0
78	М	36	33.95	20.9	9.4	970	434	1	FC51	0	0
78	М	36	33.95	20.9	9.4	970	434	0	FC07	0	0
78	М	36	33.95	20.9	9.4	970	434	0	FC51	0	0
79	М	48	36.01	21	11.6	785	540	1	FC07	0	0
79	М	48	36.01	21	11.6	785	540	1	FC51	0	0
79	М	48	36.01	21	11.6	785	540	0	FC07	0	1
79	М	48	36.01	21	11.6	785	540	0	FC51	1	0
80	М	21	18.49	4.6	1.2	193	50	1	FC07	0	0
80	М	21	18.49	4.6	1.2	193	50	1	FC51	0	0
80	М	21	18.49	4.6	1.2	193	50	0	FC07	0	0
80	М	21	18.49	4.6	1.2	193	50	0	FC51	0	0
81	Ж	31	18.73	5.8	1.5	263	70	1	FC07	0	0
81	Ж	31	18.73	5.8	1.5	263	70	1	FC51	0	0
81	Ж	31	18.73	5.8	1.5	263	70	0	FC07	0	0
81	Ж	31	18.73	5.8	1.5	263	70	0	FC51	0	0
82	Ж	25	22.77	6.3	1.7	276	77	1	FC07	1	1
82	Ж	25	22.77	6.3	1.7	276	77	1	FC51	1	1
82	Ж	25	22.77	6.3	1.7	276	77	0	FC07	1	1
82	Ж	25	22.77	6.3	1.7	276	77	0	FC51	1	0
83	Ж	50	23.12	6.5	1.8	284	83	1	FC07	1	1
83	Ж	50	23.12	6.5	1.8	284	83	1	FC51	1	1
83	Ж	50	23.12	6.5	1.8	284	83	0	FC07	2	5
83	Ж	50	23.12	6.5	1.8	284	83	0	FC51	1	1
84	Ж	24	19.71	6.4	1.9	296	86	1	FC07	0	0
84	Ж	24	19.71	6.4	1.9	296	86	1	FC51	0	0
84	Ж	24	19.71	6.4	1.9	296	86	0	FC07	0	0
84	Ж	24	19.71	6.4	1.9	296	86	0	FC51	0	0
85	Ж	31	22.32	9.4	2.4	352	90	1	FC07	0	1
85	Ж	31	22.32	9.4	2.4	352	90	1	FC51	0	0

85	Ж	31	22.32	9.4	2.4	352	90	0	FC07	0	0
85	Ж	31	22.32	9.4	2.4	352	90	0	FC51	0	0
86	Ж	19	25.78	9	2.4	353	92	1	FC07	0	0
86	Ж	19	25.78	9	2.4	353	92	1	FC51	0	0
86	Ж	19	25.78	9	2.4	353	92	0	FC07	0	1
86	Ж	19	25.78	9	2.4	353	92	0	FC51	0	0
87	Ж	39	21.97	7.8	2.1	348	98	1	FC07	0	0
87	Ж	39	21.97	7.8	2.1	348	98	1	FC51	1	0
87	Ж	39	21.97	7.8	2.1	348	98	0	FC07	1	0
87	Ж	39	21.97	7.8	2.1	348	98	0	FC51	0	0
88	М	30	24.21	8.4	2.2	390	103	1	FC07	1	0
88	М	30	24.21	8.4	2.2	390	103	1	FC51	0	1
88	М	30	24.21	8.4	2.2	390	103	0	FC07	1	1
88	М	30	24.21	8.4	2.2	390	103	0	FC51	1	1
89	Ж	60	26.4	8.9	2.2	397	104	1	FC07	0	0
89	Ж	60	26.4	8.9	2.2	397	104	1	FC51	0	0
89	Ж	60	26.4	8.9	2.2	397	104	0	FC07	0	1
89	Ж	60	26.4	8.9	2.2	397	104	0	FC51	0	0
90	Ж	56	22.77	8.7	2.3	377	105	1	FC07	1	1
90	Ж	56	22.77	8.7	2.3	377	105	1	FC51	1	1
90	Ж	56	22.77	8.7	2.3	377	105	0	FC07	1	1
90	Ж	56	22.77	8.7	2.3	377	105	0	FC51	1	1
91	М	60	23.57	11.9	2.7	481	108	1	FC07	1	1
91	М	60	23.57	11.9	2.7	481	108	1	FC51	2	1
91	М	60	23.57	11.9	2.7	481	108	0	FC07	1	1
91	М	60	23.57	11.9	2.7	481	108	0	FC51	1	1
92	Ж	39	23.74	9.2	2.4	426	111	1	FC07	0	0
92	Ж	39	23.74	9.2	2.4	426	111	1	FC51	1	0
92	Ж	39	23.74	9.2	2.4	426	111	0	FC07	0	0
92	Ж	39	23.74	9.2	2.4	426	111	0	FC51	0	0
93	Ж	87	23.44	12.3	2.9	497	111	1	FC07	4	0
93	Ж	87	23.44	12.3	2.9	497	111	1	FC51	5	3
93	Ж	87	23.44	12.3	2.9	497	111	0	FC07	3	4
93	Ж	87	23.44	12.3	2.9	497	111	0	FC51	5	5
94	Ж	27	19.72	8.9	2.5	372	115	1	FC07	0	0
94	Ж	27	19.72	8.9	2.5	372	115	1	FC51	0	0
94	Ж	27	19.72	8.9	2.5	372	115	0	FC07	0	0
94	Ж	27	19.72	8.9	2.5	372	115	0	FC51	0	0
95	Ж	44	25.15	10.8	2.5	475	116	1	FC07	2	1
95	Ж	44	25.15	10.8	2.5	475	116	1	FC51	2	5
95	Ж	44	25.15	10.8	2.5	475	116	0	FC07	5	1
95	Ж	44	25.15	10.8	2.5	475	116	0	FC51	1	1
96	М	63	22.6	10.4	2.5	447	117	1	FC07	2	2
96	М	63	22.6	10.4	2.5	447	117	1	FC51	1	1
96	М	63	22.6	10.4	2.5	447	117	0	FC07	2	1
96	М	63	22.6	10.4	2.5	447	117	0	FC51	1	1
97	Ж	52	25.1	9.9	2.5	460	117	1	FC07	1	0
97	Ж	52	25.1	9.9	2.5	460	117	1	FC51	1	0
97	Ж	52	25.1	9.9	2.5	460	117	0	FC07	0	0
97	Ж	52	25.1	9.9	2.5	460	117	0	FC51	0	0

98	Ж	33	27.53	10.4	2.6	488	118	1	FC07	0	0
98	Ж	33	27.53	10.4	2.6	488	118	1	FC51	0	0
98	Ж	33	27.53	10.4	2.6	488	118	0	FC07	0	0
98	Ж	33	27.53	10.4	2.6	488	118	0	FC51	0	0
99	Ж	42	24.38	9.9	2.6	431	119	1	FC07	1	1
99	Ж	42	24.38	9.9	2.6	431	119	1	FC51	1	2
99	Ж	42	24.38	9.9	2.6	431	119	0	FC07	1	1
99	Ж	42	24.38	9.9	2.6	431	119	0	FC51	2	1
100	Ж	48	29.24	15.7	3.7	550	123	1	FC07	1	1
100	Ж	48	29.24	15.7	3.7	550	123	1	FC51	1	1
100	Ж	48	29.24	15.7	3.7	550	123	0	FC07	5	3
100	Ж	48	29.24	15.7	3.7	550	123	0	FC51	5	2
101	Ж	50	20.96	10.6	2.7	427	126	1	FC07	1	2
101	Ж	50	20.96	10.6	2.7	427	126	1	FC51	1	2
101	Ж	50	20.96	10.6	2.7	427	126	0	FC07	2	1
101	Ж	50	20.96	10.6	2.7	427	126	0	FC51	1	2
102	М	43	23.84	11.1	2.8	516	128	1	FC07	1	1
102	М	43	23.84	11.1	2.8	516	128	1	FC51	1	1
102	М	43	23.84	11.1	2.8	516	128	0	FC07	1	1
102	М	43	23.84	11.1	2.8	516	128	0	FC51	1	1
103	Ж	40	28.13	12.3	3.1	468	132	1	FC07	0	1
103	Ж	40	28.13	12.3	3.1	468	132	1	FC51	0	0
103	Ж	40	28.13	12.3	3.1	468	132	0	FC07	0	0
103	Ж	40	28.13	12.3	3.1	468	132	0	FC51	0	0
104	Ж	41	27.31	10.7	2.9	502	133	1	FC07	1	1
104	Ж	41	27.31	10.7	2.9	502	133	1	FC51	1	1
104	Ж	41	27.31	10.7	2.9	502	133	0	FC07	1	1
104	Ж	41	27.31	10.7	2.9	502	133	0	FC51	0	0
105	Ж	61	28.84	11.8	2.9	546	134	1	FC07	0	1
105	Ж	61	28.84	11.8	2.9	546	134	1	FC51	1	0
105	Ж	61	28.84	11.8	2.9	546	134	0	FC07	0	0
105	Ж	61	28.84	11.8	2.9	546	134	0	FC51	0	1
106	М	37	22.99	11	2.9	488	136	1	FC07	0	0
106	М	37	22.99	11	2.9	488	136	1	FC51	0	0
106	М	37	22.99	11	2.9	488	136	0	FC07	0	0
106	М	37	22.99	11	2.9	488	136	0	FC51	0	1
107	М	51	22.09	13	3	557	139	1	FC07	0	0
107	М	51	22.09	13	3	557	139	1	FC51	0	0
107	М	51	22.09	13	3	557	139	0	FC07	0	0
107	М	51	22.09	13	3	557	139	0	FC51	0	0
108	М	32	23.44	11	3	461	140	1	FC07	0	0
108	М	32	23.44	11	3	461	140	1	FC51	0	0
108	М	32	23.44	11	3	461	140	0	FC07	0	0
108	М	32	23.44	11	3	461	140	0	FC51	0	0
109	М	55	25.35	12.1	3	563	140	1	FC07	1	1
109	М	55	25.35	12.1	3	563	140	1	FC51	1	1
109	М	55	25.35	12.1	3	563	140	0	FC07	1	2
109	М	55	25.35	12.1	3	563	140	0	FC51	1	1
110	Ж	41	28.23	12.6	3	571	140	1	FC07	0	0
110	Ж	41	28.23	12.6	3	571	140	1	FC51	0	0

110	Ж	41	28.23	12.6	3	571	140	0	FC07	0	0
110	Ж	41	28.23	12.6	3	571	140	0	FC51	0	0
111	М	40	24.07	12.5	3	582	140	1	FC07	2	3
111	М	40	24.07	12.5	3	582	140	1	FC51	2	2
111	М	40	24.07	12.5	3	582	140	0	FC07	2	1
111	М	40	24.07	12.5	3	582	140	0	FC51	1	3
112	М	58	24.96	12.1	3.1	562	141	1	FC07	2	1
112	М	58	24.96	12.1	3.1	562	141	1	FC51	1	1
112	М	58	24.96	12.1	3.1	562	141	0	FC07	2	2
112	М	58	24.96	12.1	3.1	562	141	0	FC51	2	2
113	Ж	62	27.55	14.3	3.1	607	145	1	FC07	1	1
113	Ж	62	27.55	14.3	3.1	607	145	1	FC51	1	1
113	Ж	62	27.55	14.3	3.1	607	145	0	FC07	1	1
113	Ж	62	27.55	14.3	3.1	607	145	0	FC51	1	1
114	М	40	25.06	12.7	3.2	618	147	1	FC07	0	0
114	М	40	25.06	12.7	3.2	618	147	1	FC51	0	0
114	М	40	25.06	12.7	3.2	618	147	0	FC07	0	0
114	М	40	25.06	12.7	3.2	618	147	0	FC51	0	0
115	М	50	26.12	12.9	3.2	627	149	1	FC07	0	0
115	М	50	26.12	12.9	3.2	627	149	1	FC51	0	0
115	М	50	26.12	12.9	3.2	627	149	0	FC07	0	0
115	М	50	26.12	12.9	3.2	627	149	0	FC51	0	0
116	М	40	21.63	10.9	3.3	507	151	1	FC07	0	0
116	М	40	21.63	10.9	3.3	507	151	1	FC51	5	0
116	М	40	21.63	10.9	3.3	507	151	0	FC07	0	1
116	М	40	21.63	10.9	3.3	507	151	0	FC51	0	0
117	Ж	65	28.63	14.4	3.3	620	154	1	FC07	0	1
117	Ж	65	28.63	14.4	3.3	620	154	1	FC51	1	0
117	Ж	65	28.63	14.4	3.3	620	154	0	FC07	0	0
117	Ж	65	28.63	14.4	3.3	620	154	0	FC51	0	0
118	М	32	27.44	13	3.3	565	155	1	FC07	2	1
118	М	32	27.44	13	3.3	565	155	1	FC51	2	3
118	М	32	27.44	13	3.3	565	155	0	FC07	2	2
118	М	32	27.44	13	3.3	565	155	0	FC51	1	2
119	М	41	24.57	12.6	3.4	584	156	1	FC07	5	1
119	М	41	24.57	12.6	3.4	584	156	1	FC51	1	0
119	М	41	24.57	12.6	3.4	584	156	0	FC07	5	5
119	М	41	24.57	12.6	3.4	584	156	0	FC51	1	1
120	М	44	25.25	13.4	3.4	623	160	1	FC07	1	1
120	М	44	25.25	13.4	3.4	623	160	1	FC51	1	1
120	М	44	25.25	13.4	3.4	623	160	0	FC07	1	1
120	М	44	25.25	13.4	3.4	623	160	0	FC51	1	1
121	Ж	46	32.03	15.2	3.5	616	162	1	FC07	1	1
121	Ж	46	32.03	15.2	3.5	616	162	1	FC51	2	1
121	Ж	46	32.03	15.2	3.5	616	162	0	FC07	1	1
121	Ж	46	32.03	15.2	3.5	616	162	0	FC51	2	1
122	Ж	60	29.52	16	3.8	624	163	1	FC07	0	0
122	Ж	60	29.52	16	3.8	624	163	1	FC51	0	0
122	Ж	60	29.52	16	3.8	624	163	0	FC07	0	0
122	Ж	60	29.52	16	3.8	624	163	0	FC51	0	0

123	Ж	49	27.51	15.2	3.5	613	164	1	FC07	0	0
123	Ж	49	27.51	15.2	3.5	613	164	1	FC51	1	0
123	Ж	49	27.51	15.2	3.5	613	164	0	FC07	0	0
123	Ж	49	27.51	15.2	3.5	613	164	0	FC51	1	1
124	Ж	29	31.22	15.5	3.7	642	169	1	FC07	1	1
124	Ж	29	31.22	15.5	3.7	642	169	1	FC51	1	1
124	Ж	29	31.22	15.5	3.7	642	169	0	FC07	1	1
124	Ж	29	31.22	15.5	3.7	642	169	0	FC51	1	1
125	Ж	59	30.86	15.6	3.7	677	170	1	FC07	2	1
125	Ж	59	30.86	15.6	3.7	677	170	1	FC51	1	1
125	Ж	59	30.86	15.6	3.7	677	170	0	FC07	1	1
125	Ж	59	30.86	15.6	3.7	677	170	0	FC51	2	2
126	Ж	55	28.69	13.7	3.7	582	171	1	FC07	2	2
126	Ж	55	28.69	13.7	3.7	582	171	1	FC51	2	2
126	Ж	55	28.69	13.7	3.7	582	171	0	FC07	2	2
126	Ж	55	28.69	13.7	3.7	582	171	0	FC51	1	1
127	Ж	61	29.75	14.7	3.7	685	171	1	FC07	0	0
127	Ж	61	29.75	14.7	3.7	685	171	1	FC51	1	0
127	Ж	61	29.75	14.7	3.7	685	171	0	FC07	0	0
127	Ж	61	29.75	14.7	3.7	685	171	0	FC51	1	0
128	М	67	26.45	13.1	3.8	610	178	1	FC07	3	1
128	М	67	26.45	13.1	3.8	610	178	1	FC51	3	2
128	М	67	26.45	13.1	3.8	610	178	0	FC07	2	2
128	М	67	26.45	13.1	3.8	610	178	0	FC51	2	2
129	М	73	23.57	15.3	3.8	712	178	1	FC07	1	2
129	М	73	23.57	15.3	3.8	712	178	1	FC51	1	1
129	М	73	23.57	15.3	3.8	712	178	0	FC07	1	1
129	М	73	23.57	15.3	3.8	712	178	0	FC51	1	1
130	М	25	30.12	15	3.9	615	179	1	FC07	0	0
130	М	25	30.12	15	3.9	615	179	1	FC51	0	0
130	М	25	30.12	15	3.9	615	179	0	FC07	0	0
130	М	25	30.12	15	3.9	615	179	0	FC51	0	0
131	М	34	27.47	15.9	4	732	188	1	FC07	0	0
131	М	34	27.47	15.9	4	732	188	1	FC51	0	0
131	М	34	27.47	15.9	4	732	188	0	FC07	0	0
131	М	34	27.47	15.9	4	732	188	0	FC51	0	0
132	Ж	28	34.29	15.6	4.2	686	193	1	FC07	0	0
132	Ж	28	34.29	15.6	4.2	686	193	1	FC51	0	0
132	Ж	28	34.29	15.6	4.2	686	193	0	FC07	0	0
132	Ж	28	34.29	15.6	4.2	686	193	0	FC51	0	0
133	М	51	29.86	16	4.3	705	199	1	FC07	3	3
133	М	51	29.86	16	4.3	705	199	1	FC51	3	3
133	М	51	29.86	16	4.3	705	199	0	FC07	4	3
133	М	51	29.86	16	4.3	705	199	0	FC51	3	4
134	М	50	32.46	16.7	4.6	741	215	1	FC07	2	1
134	М	50	32.46	16.7	4.6	741	215	1	FC51	2	2
134	М	50	32.46	16.7	4.6	741	215	0	FC07	2	2
134	М	50	32.46	16.7	4.6	741	215	0	FC51	1	2
135	М	46	25.73	17.3	4.8	736	223	1	FC07	1	1
135	М	46	25.73	17.3	4.8	736	223	1	FC51	1	2

135	М	46	25.73	17.3	4.8	736	223	0	FC07	2	1
135	М	46	25.73	17.3	4.8	736	223	0	FC51	1	1
136	М	76	27.68	17.1	5.3	708	224	1	FC07	0	5
136	М	76	27.68	17.1	5.3	708	224	1	FC51	5	0
136	М	76	27.68	17.1	5.3	708	224	0	FC07	0	0
136	М	76	27.68	17.1	5.3	708	224	0	FC51	1	1
137	М	52	28.72	17.2	4.9	772	226	1	FC07	2	1
137	М	52	28.72	17.2	4.9	772	226	1	FC51	1	2
137	М	52	28.72	17.2	4.9	772	226	0	FC07	2	3
137	М	52	28.72	17.2	4.9	772	226	0	FC51	2	1
138	М	21	28.91	19.5	5.9	749	234	1	FC07	0	0
138	М	21	28.91	19.5	5.9	749	234	1	FC51	0	0
138	М	21	28.91	19.5	5.9	749	234	0	FC07	0	0
138	М	21	28.91	19.5	5.9	749	234	0	FC51	0	0
139	М	24	33.31	17.3	5.1	847	236	1	FC07	3	4
139	М	24	33.31	17.3	5.1	847	236	1	FC51	3	3
139	М	24	33.31	17.3	5.1	847	236	0	FC07	3	3
139	М	24	33.31	17.3	5.1	847	236	0	FC51	3	4
140	Ж	60	33.3	18.3	5.6	760	240	1	FC07	0	0
140	Ж	60	33.3	18.3	5.6	760	240	1	FC51	0	1
140	Ж	60	33.3	18.3	5.6	760	240	0	FC07	0	1
140	Ж	60	33.3	18.3	5.6	760	240	0	FC51	1	0
141	Ж	69	38.97	19	5.2	818	241	1	FC07	2	3
141	Ж	69	38.97	19	5.2	818	241	1	FC51	1	2
141	Ж	69	38.97	19	5.2	818	241	0	FC07	2	1
141	Ж	69	38.97	19	5.2	818	241	0	FC51	2	2
142	Ж	66	34.21	17	5.3	714	245	1	FC07	2	1
142	Ж	66	34.21	17	5.3	714	245	1	FC51	1	1
142	Ж	66	34.21	17	5.3	714	245	0	FC07	2	1
142	Ж	66	34.21	17	5.3	714	245	0	FC51	1	2
143	М	50	26.45	17.5	5.3	780	247	1	FC07	3	3
143	М	50	26.45	17.5	5.3	780	247	1	FC51	2	2
143	М	50	26.45	17.5	5.3	780	247	0	FC07	2	2
143	М	50	26.45	17.5	5.3	780	247	0	FC51	1	2
144	М	35	30.86	18.4	5.9	781	273	1	FC07	0	0
144	М	35	30.86	18.4	5.9	781	273	1	FC51	0	0
144	М	35	30.86	18.4	5.9	781	273	0	FC07	0	0
144	М	35	30.86	18.4	5.9	781	273	0	FC51	0	0
145	М	26	30.93	19.1	6.4	889	297	1	FC07	0	0
145	М	26	30.93	19.1	6.4	889	297	1	FC51	0	0
145	М	26	30.93	19.1	6.4	889	297	0	FC07	0	0
145	М	26	30.93	19.1	6.4	889	297	0	FC51	1	0
146	Ж	48	33.2	18.7	6.5	775	302	1	FC07	0	0
146	Ж	48	33.2	18.7	6.5	775	302	1	FC51	0	0
146	Ж	48	33.2	18.7	6.5	775	302	0	FC07	0	0
146	Ж	48	33.2	18.7	6.5	775	302	0	FC51	0	0
147	М	60	30.49	17.8	6.6	870	306	1	FC07	5	0
147	М	60	30.49	17.8	6.6	870	306	1	FC51	0	5
147	М	60	30.49	17.8	6.6	870	306	0	FC07	5	5
147	М	60	30.49	17.8	6.6	870	306	0	FC51	0	0

148	Ж	41	35.08	19.1	7.2	887	334	1	FC07	0	5
148	Ж	41	35.08	19.1	7.2	887	334	1	FC51	0	0
148	Ж	41	35.08	19.1	7.2	887	334	0	FC07	0	0
148	Ж	41	35.08	19.1	7.2	887	334	0	FC51	0	0
149	М	62	38.2	19.5	8.6	819	397	1	FC07	2	3
149	М	62	38.2	19.5	8.6	819	397	1	FC51	2	2
149	М	62	38.2	19.5	8.6	819	397	0	FC07	2	1
149	М	62	38.2	19.5	8.6	819	397	0	FC51	2	2
150	Ж	55	44.62	19.9	9.7	836	451	1	FC07	0	0
150	Ж	55	44.62	19.9	9.7	836	451	1	FC51	0	0
150	Ж	55	44.62	19.9	9.7	836	451	0	FC07	0	0
150	Ж	55	44.62	19.9	9.7	836	451	0	FC51	1	1
151	Ж	52	20.94	5.6	1.6	252	72	1	FC07	1	0
151	Ж	52	20.94	5.6	1.6	252	72	1	FC51	1	0
151	Ж	52	20.94	5.6	1.6	252	72	0	FC07	0	0
151	Ж	52	20.94	5.6	1.6	252	72	0	FC51	0	0
152	Ж	26	21.63	6.2	1.6	267	75	1	FC07	0	1
152	Ж	26	21.63	6.2	1.6	267	75	1	FC51	0	0
152	Ж	26	21.63	6.2	1.6	267	75	0	FC07	0	0
152	Ж	26	21.63	6.2	1.6	267	75	0	FC51	0	0
153	М	45	26.06	9.9	2.4	459	109	1	FC07	0	0
153	М	45	26.06	9.9	2.4	459	109	1	FC51	0	0
153	М	45	26.06	9.9	2.4	459	109	0	FC07	0	0
153	М	45	26.06	9.9	2.4	459	109	0	FC51	0	0
154	Ж	42	19.84	10.3	2.7	477	126	1	FC07	0	0
154	Ж	42	19.84	10.3	2.7	477	126	1	FC51	0	0
154	Ж	42	19.84	10.3	2.7	477	126	0	FC07	0	0
154	Ж	42	19.84	10.3	2.7	477	126	0	FC51	0	0
155	Ж	26	25.4	11	2.9	472	132	1	FC07	0	0
155	Ж	26	25.4	11	2.9	472	132	1	FC51	0	0
155	Ж	26	25.4	11	2.9	472	132	0	FC07	0	0
155	Ж	26	25.4	11	2.9	472	132	0	FC51	0	0
156	М	40	27.17	13.7	3.5	588	156	1	FC07	0	1
156	М	40	27.17	13.7	3.5	588	156	1	FC51	0	0
156	М	40	27.17	13.7	3.5	588	156	0	FC07	0	0
156	М	40	27.17	13.7	3.5	588	156	0	FC51	0	0
157	М	73	24.93	14	3.8	655	175	1	FC07	1	1
157	М	73	24.93	14	3.8	655	175	1	FC51	2	1
157	М	73	24.93	14	3.8	655	175	0	FC07	1	1
157	М	73	24.93	14	3.8	655	175	0	FC51	1	1
158	М	45	29.39	18.4	6.3	725	292	1	FC07	1	1
158	М	45	29.39	18.4	6.3	725	292	1	FC51	1	1
158	М	45	29.39	18.4	6.3	725	292	0	FC07	1	1
158	М	45	29.39	18.4	6.3	725	292	0	FC51	1	1
159	М	29	35.51	20.8	11.3	936	526	1	FC07	1	1
159	М	29	35.51	20.8	11.3	936	526	1	FC51	1	1
159	М	29	35.51	20.8	11.3	936	526	0	FC07	1	1
159	М	29	35.51	20.8	11.3	936	526	0	FC51	0	1
160	Ж	44	45.91	21.2	14.5	900	618	1	FC07	1	2
160	Ж	44	45.91	21.2	14.5	900	618	1	FC51	1	1

160	Ж	44	45.91	21.2	14.5	900	618	0	FC07	2	1
160	Ж	44	45.91	21.2	14.5	900	618	0	FC51	1	1
161	М	50	48.27	21.2	17.9	974	894	1	FC07	0	0
161	М	50	48.27	21.2	17.9	974	894	1	FC51	0	0
161	М	50	48.27	21.2	17.9	974	894	0	FC07	0	0
161	М	50	48.27	21.2	17.9	974	894	0	FC51	0	0
162	Ж	52	20.08	5.1	1.3	239	61	1	FC07	1	1
162	Ж	52	20.08	5.1	1.3	239	61	1	FC51	1	1
162	Ж	52	20.08	5.1	1.3	239	61	0	FC07	1	1
162	Ж	52	20.08	5.1	1.3	239	61	0	FC51	1	1
163	Ж	37	19.59	6.3	1.7	273	72	1	FC07	0	0
163	Ж	37	19.59	6.3	1.7	273	72	1	FC51	0	0
163	Ж	37	19.59	6.3	1.7	273	72	0	FC07	0	0
163	Ж	37	19.59	6.3	1.7	273	72	0	FC51	0	0
164	Ж	58	25.4	9.2	2.2	377	88	1	FC07	2	2
164	Ж	58	25.4	9.2	2.2	377	88	1	FC51	2	1
164	Ж	58	25.4	9.2	2.2	377	88	0	FC07	1	2
164	Ж	58	25.4	9.2	2.2	377	88	0	FC51	2	2
165	Ж	54	20.24	8.2	2	363	89	1	FC07	0	1
165	Ж	54	20.24	8.2	2	363	89	1	FC51	1	0
165	Ж	54	20.24	8.2	2	363	89	0	FC07	0	1
165	Ж	54	20.24	8.2	2	363	89	0	FC51	0	0
166	Ж	44	19.59	8.6	2.2	356	91	1	FC07	3	2
166	Ж	44	19.59	8.6	2.2	356	91	1	FC51	2	2
166	Ж	44	19.59	8.6	2.2	356	91	0	FC07	2	2
166	Ж	44	19.59	8.6	2.2	356	91	0	FC51	2	3
167	М	55	24.92	10.4	2.6	410	98	1	FC07	1	1
167	М	55	24.92	10.4	2.6	410	98	1	FC51	1	1
167	М	55	24.92	10.4	2.6	410	98	0	FC07	1	1
167	М	55	24.92	10.4	2.6	410	98	0	FC51	1	1
168	Ж	60	23.44	9.9	2.8	356	100	1	FC07	2	2
168	Ж	60	23.44	9.9	2.8	356	100	1	FC51	2	3
168	Ж	60	23.44	9.9	2.8	356	100	0	FC07	2	3
168	Ж	60	23.44	9.9	2.8	356	100	0	FC51	2	3
169	М	22	25.71	9.4	2.4	381	100	1	FC07	0	0
169	М	22	25.71	9.4	2.4	381	100	1	FC51	0	0
169	М	22	25.71	9.4	2.4	381	100	0	FC07	0	0
169	М	22	25.71	9.4	2.4	381	100	0	FC51	0	0
170	М	18	21.46	9.2	2.4	389	101	1	FC07	5	5
170	М	18	21.46	9.2	2.4	389	101	1	FC51	5	5
170	М	18	21.46	9.2	2.4	389	101	0	FC07	2	5
170	М	18	21.46	9.2	2.4	389	101	0	FC51	2	5
171	Ж	54	25.91	9	2.5	386	103	1	FC07	0	0
171	Ж	54	25.91	9	2.5	386	103	1	FC51	0	0
171	Ж	54	25.91	9	2.5	386	103	0	FC07	0	0
171	Ж	54	25.91	9	2.5	386	103	0	FC51	0	0
172	Ж	50	23.14	10.3	2.6	416	107	1	FC07	0	0
172	Ж	50	23.14	10.3	2.6	416	107	1	FC51	1	0
172	Ж	50	23.14	10.3	2.6	416	107	0	FC07	0	0
172	Ж	50	23.14	10.3	2.6	416	107	0	FC51	0	0

173	Ж	64	27.05	11.7	2.9	492	119	1	FC07	1	1
173	Ж	64	27.05	11.7	2.9	492	119	1	FC51	1	0
173	Ж	64	27.05	11.7	2.9	492	119	0	FC07	0	1
173	Ж	64	27.05	11.7	2.9	492	119	0	FC51	0	1
174	Ж	22	26.12	11.9	2.9	497	120	1	FC07	0	0
174	Ж	22	26.12	11.9	2.9	497	120	1	FC51	0	0
174	Ж	22	26.12	11.9	2.9	497	120	0	FC07	0	0
174	Ж	22	26.12	11.9	2.9	497	120	0	FC51	0	0
175	Ж	34	24.22	11.7	2.8	520	122	1	FC07	0	0
175	Ж	34	24.22	11.7	2.8	520	122	1	FC51	0	0
175	Ж	34	24.22	11.7	2.8	520	122	0	FC07	1	0
175	Ж	34	24.22	11.7	2.8	520	122	0	FC51	0	0
176	Ж	62	32.89	12.6	3	524	123	1	FC07	1	1
176	Ж	62	32.89	12.6	3	524	123	1	FC51	1	1
176	Ж	62	32.89	12.6	3	524	123	0	FC07	1	1
176	Ж	62	32.89	12.6	3	524	123	0	FC51	1	1
177	Ж	84	34.17	12.3	3.2	478	124	1	FC07	5	0
177	Ж	84	34.17	12.3	3.2	478	124	1	FC51	4	4
177	Ж	84	34.17	12.3	3.2	478	124	0	FC07	4	4
177	Ж	84	34.17	12.3	3.2	478	124	0	FC51	4	4
178	М	54	27.68	12.2	3.1	499	124	1	FC07	4	3
178	М	54	27.68	12.2	3.1	499	124	1	FC51	4	3
178	М	54	27.68	12.2	3.1	499	124	0	FC07	4	3
178	М	54	27.68	12.2	3.1	499	124	0	FC51	3	4
179	Ж	48	24.49	12.1	2.8	530	124	1	FC07	0	1
179	Ж	48	24.49	12.1	2.8	530	124	1	FC51	0	0
179	Ж	48	24.49	12.1	2.8	530	124	0	FC07	0	0
179	Ж	48	24.49	12.1	2.8	530	124	0	FC51	0	0
180	Ж	59	29.14	13.9	3	576	124	1	FC07	2	1
180	Ж	59	29.14	13.9	3	576	124	1	FC51	1	2
180	Ж	59	29.14	13.9	3	576	124	0	FC07	2	1
180	Ж	59	29.14	13.9	3	576	124	0	FC51	3	2
181	Ж	62	26.67	13.4	3.3	536	128	1	FC07	2	5
181	Ж	62	26.67	13.4	3.3	536	128	1	FC51	0	5
181	Ж	62	26.67	13.4	3.3	536	128	0	FC07	5	1
181	Ж	62	26.67	13.4	3.3	536	128	0	FC51	1	2
182	М	37	23.18	11.7	2.9	545	132	1	FC07	0	1
182	М	37	23.18	11.7	2.9	545	132	1	FC51	0	0
182	М	37	23.18	11.7	2.9	545	132	0	FC07	0	0
182	М	37	23.18	11.7	2.9	545	132	0	FC51	0	0
183	Ж	65	26.29	13.6	3.2	558	134	1	FC07	1	0
183	Ж	65	26.29	13.6	3.2	558	134	1	FC51	2	1
183	Ж	65	26.29	13.6	3.2	558	134	0	FC07	1	1
183	Ж	65	26.29	13.6	3.2	558	134	0	FC51	5	1
184	М	51	24.31	11.6	2.8	564	137	1	FC07	1	1
184	М	51	24.31	11.6	2.8	564	137	1	FC51	1	1
184	М	51	24.31	11.6	2.8	564	137	0	FC07	1	1
184	М	51	24.31	11.6	2.8	564	137	0	FC51	1	1
185	Ж	41	29.69	15.9	3.6	620	137	1	FC07	1	1
185	Ж	41	29.69	15.9	3.6	620	137	1	FC51	1	1

185	Ж	41	29.69	15.9	3.6	620	137	0	FC07	1	1
185	Ж	41	29.69	15.9	3.6	620	137	0	FC51	1	1
186	М	46	27.76	13.7	3.3	603	148	1	FC07	2	2
186	М	46	27.76	13.7	3.3	603	148	1	FC51	2	2
186	М	46	27.76	13.7	3.3	603	148	0	FC07	2	3
186	М	46	27.76	13.7	3.3	603	148	0	FC51	2	2
187	М	50	29.38	12.4	3.3	576	154	1	FC07	1	2
187	М	50	29.38	12.4	3.3	576	154	1	FC51	1	1
187	М	50	29.38	12.4	3.3	576	154	0	FC07	1	1
187	М	50	29.38	12.4	3.3	576	154	0	FC51	1	1
188	Ж	63	30.11	15.9	3.9	650	155	1	FC07	3	2
188	Ж	63	30.11	15.9	3.9	650	155	1	FC51	2	2
188	Ж	63	30.11	15.9	3.9	650	155	0	FC07	2	2
188	Ж	63	30.11	15.9	3.9	650	155	0	FC51	2	3
189	Ж	74	31.64	16.2	3.9	638	157	1	FC07	1	5
189	Ж	74	31.64	16.2	3.9	638	157	1	FC51	1	0
189	Ж	74	31.64	16.2	3.9	638	157	0	FC07	0	1
189	Ж	74	31.64	16.2	3.9	638	157	0	FC51	0	0
190	М	47	26.31	14	3.7	642	163	1	FC07	0	0
190	М	47	26.31	14	3.7	642	163	1	FC51	0	0
190	М	47	26.31	14	3.7	642	163	0	FC07	0	0
190	М	47	26.31	14	3.7	642	163	0	FC51	0	0
191	М	40	24.69	14.5	3.7	660	166	1	FC07	1	1
191	М	40	24.69	14.5	3.7	660	166	1	FC51	1	1
191	М	40	24.69	14.5	3.7	660	166	0	FC07	1	2
191	М	40	24.69	14.5	3.7	660	166	0	FC51	1	1
192	Ж	74	30.48	16.3	3.9	692	166	1	FC07	2	2
192	Ж	74	30.48	16.3	3.9	692	166	1	FC51	3	2
192	Ж	74	30.48	16.3	3.9	692	166	0	FC07	2	2
192	Ж	74	30.48	16.3	3.9	692	166	0	FC51	2	2
193	Ж	58	28.28	17.6	4.2	721	171	1	FC07	0	0
193	Ж	58	28.28	17.6	4.2	721	171	1	FC51	0	0
193	Ж	58	28.28	17.6	4.2	721	171	0	FC07	0	0
193	Ж	58	28.28	17.6	4.2	721	171	0	FC51	0	0
194	М	38	29.41	16.3	4.5	636	174	1	FC07	2	1
194	М	38	29.41	16.3	4.5	636	174	1	FC51	2	2
194	М	38	29.41	16.3	4.5	636	174	0	FC07	1	1
194	М	38	29.41	16.3	4.5	636	174	0	FC51	1	1
195	Ж	60	35.32	15.7	4.2	642	175	1	FC07	1	1
195	Ж	60	35.32	15.7	4.2	642	175	1	FC51	1	2
195	Ж	60	35.32	15.7	4.2	642	175	0	FC07	1	1
195	Ж	60	35.32	15.7	4.2	642	175	0	FC51	1	1
196	М	70	29.02	16.3	4.4	668	179	1	FC07	2	2
196	М	70	29.02	16.3	4.4	668	179	1	FC51	2	2
196	М	70	29.02	16.3	4.4	668	179	0	FC07	3	3
196	М	70	29.02	16.3	4.4	668	179	0	FC51	3	3
197	М	51	25.66	15.8	4.1	686	179	1	FC07	1	2
197	М	51	25.66	15.8	4.1	686	179	1	FC51	1	2
197	М	51	25.66	15.8	4.1	686	179	0	FC07	2	2
197	М	51	25.66	15.8	4.1	686	179	0	FC51	2	2

198	М	48	0	14.2	4.1	638	187	1	FC07	1	1
198	М	48	0	14.2	4.1	638	187	1	FC51	1	1
198	М	48	0	14.2	4.1	638	187	0	FC07	1	1
198	М	48	0	14.2	4.1	638	187	0	FC51	1	1
199	М	67	27.68	16.8	4.4	723	187	1	FC07	1	1
199	М	67	27.68	16.8	4.4	723	187	1	FC51	1	1
199	М	67	27.68	16.8	4.4	723	187	0	FC07	1	1
199	М	67	27.68	16.8	4.4	723	187	0	FC51	1	1
200	Ж	72	39.21	19.9	5.1	736	189	1	FC07	1	1
200	Ж	72	39.21	19.9	5.1	736	189	1	FC51	2	1
200	Ж	72	39.21	19.9	5.1	736	189	0	FC07	1	1
200	Ж	72	39.21	19.9	5.1	736	189	0	FC51	1	1
201	Ж	65	27.43	17.1	4.7	691	191	1	FC07	1	1
201	Ж	65	27.43	17.1	4.7	691	191	1	FC51	5	0
201	Ж	65	27.43	17.1	4.7	691	191	0	FC07	0	0
201	Ж	65	27.43	17.1	4.7	691	191	0	FC51	5	0
202	Ж	49	32.05	17.7	4.7	752	198	1	FC07	0	0
202	Ж	49	32.05	17.7	4.7	752	198	1	FC51	0	0
202	Ж	49	32.05	17.7	4.7	752	198	0	FC07	0	0
202	Ж	49	32.05	17.7	4.7	752	198	0	FC51	1	0
203	М	28	34.6	18	4.9	738	199	1	FC07	0	0
203	М	28	34.6	18	4.9	738	199	1	FC51	0	0
203	М	28	34.6	18	4.9	738	199	0	FC07	0	0
203	М	28	34.6	18	4.9	738	199	0	FC51	1	0
204	Ж	55	30.8	17.9	4.8	762	201	1	FC07	0	0
204	Ж	55	30.8	17.9	4.8	762	201	1	FC51	0	0
204	Ж	55	30.8	17.9	4.8	762	201	0	FC07	1	0
204	Ж	55	30.8	17.9	4.8	762	201	0	FC51	0	0
205	Ж	50	28.76	17.3	4.8	744	204	1	FC07	0	1
205	Ж	50	28.76	17.3	4.8	744	204	1	FC51	0	0
205	Ж	50	28.76	17.3	4.8	744	204	0	FC07	1	0
205	Ж	50	28.76	17.3	4.8	744	204	0	FC51	0	0
206	М	30	32.65	17.4	5.5	644	218	1	FC07	2	2
206	М	30	32.65	17.4	5.5	644	218	1	FC51	4	2
206	М	30	32.65	17.4	5.5	644	218	0	FC07	3	1
206	М	30	32.65	17.4	5.5	644	218	0	FC51	2	2
207	Ж	58	32.63	17	5.1	766	227	1	FC07	1	1
207	Ж	58	32.63	17	5.1	766	227	1	FC51	1	1
207	Ж	58	32.63	17	5.1	766	227	0	FC07	2	2
207	Ж	58	32.63	17	5.1	766	227	0	FC51	1	1
208	Ж	71	32.53	17	5.4	729	229	1	FC07	0	0
208	Ж	71	32.53	17	5.4	729	229	1	FC51	0	0
208	Ж	71	32.53	17	5.4	729	229	0	FC07	0	1
208	Ж	71	32.53	17	5.4	729	229	0	FC51	0	0
209	М	46	22.64	19	6.4	710	240	1	FC07	2	1
209	М	46	22.64	19	6.4	710	240	1	FC51	2	1
209	М	46	22.64	19	6.4	710	240	0	FC07	2	1
209	М	46	22.64	19	6.4	710	240	0	FC51	1	1
210	М	63	32.65	18.5	6.5	797	273	1	FC07	1	2
210	М	63	32.65	18.5	6.5	797	273	1	FC51	1	1

210	М	63	32.65	18.5	6.5	797	273	0	FC07	1	1
210	М	63	32.65	18.5	6.5	797	273	0	FC51	1	1
211	М	73	34.22	20.7	10.4	868	444	1	FC07	0	5
211	М	73	34.22	20.7	10.4	868	444	1	FC51	1	5
211	М	73	34.22	20.7	10.4	868	444	0	FC07	0	1
211	М	73	34.22	20.7	10.4	868	444	0	FC51	1	1
212	М	39	41.8	20.4	10.5	855	451	1	FC07	1	1
212	М	39	41.8	20.4	10.5	855	451	1	FC51	1	1
212	М	39	41.8	20.4	10.5	855	451	0	FC07	1	1
212	М	39	41.8	20.4	10.5	855	451	0	FC51	1	1
213	Ж	40	45.79	20.7	12.5	838	504	1	FC07	0	0
213	Ж	40	45.79	20.7	12.5	838	504	1	FC51	0	0
213	Ж	40	45.79	20.7	12.5	838	504	0	FC07	0	0
213	Ж	40	45.79	20.7	12.5	838	504	0	FC51	0	0
214	Ж	47	43.03	20.5	11.6	951	537	1	FC07	5	5
214	Ж	47	43.03	20.5	11.6	951	537	1	FC51	0	5
214	Ж	47	43.03	20.5	11.6	951	537	0	FC07	0	0
214	Ж	47	43.03	20.5	11.6	951	537	0	FC51	5	5
215	М	26	41.5	21.2	16.3	858	668	1	FC07	1	1
215	М	26	41.5	21.2	16.3	858	668	1	FC51	1	5
215	М	26	41.5	21.2	16.3	858	668	0	FC07	1	1
215	М	26	41.5	21.2	16.3	858	668	0	FC51	1	5
216	М	39	41.8	21.2	17.7	921	768	1	FC07	0	1
216	М	39	41.8	21.2	17.7	921	768	1	FC51	5	1
216	М	39	41.8	21.2	17.7	921	768	0	FC07	0	0
216	М	39	41.8	21.2	17.7	921	768	0	FC51	1	0
217	Ж	39	18.31	5	1.3	194	51	1	FC07	0	0
217	Ж	39	18.31	5	1.3	194	51	1	FC51	0	0
217	Ж	39	18.31	5	1.3	194	51	0	FC07	0	1
217	Ж	39	18.31	5	1.3	194	51	0	FC51	0	0
218	Ж	33	18.93	5.3	1.4	233	62	1	FC07	0	0
218	Ж	33	18.93	5.3	1.4	233	62	1	FC51	0	0
218	Ж	33	18.93	5.3	1.4	233	62	0	FC07	0	0
218	Ж	33	18.93	5.3	1.4	233	62	0	FC51	1	0
219	Ж	31	24.61	5.5	1.4	234	64	1	FC07	0	0
219	Ж	31	24.61	5.5	1.4	234	64	1	FC51	0	0
219	Ж	31	24.61	5.5	1.4	234	64	0	FC07	0	0
219	Ж	31	24.61	5.5	1.4	234	64	0	FC51	0	0
220	Ж	91	22.83	7.3	1.8	302	73	1	FC07	5	1
220	Ж	91	22.83	7.3	1.8	302	73	1	FC51	1	1
220	Ж	91	22.83	7.3	1.8	302	73	0	FC07	0	1
220	Ж	91	22.83	7.3	1.8	302	73	0	FC51	1	1
221	Ж	36	19.03	8.2	2.2	334	88	1	FC07	0	0
221	Ж	36	19.03	8.2	2.2	334	88	1	FC51	0	0
221	Ж	36	19.03	8.2	2.2	334	88	0	FC07	1	0
221	Ж	36	19.03	8.2	2.2	334	88	0	FC51	0	0
222	Ж	62	27.64	11.2	2.6	442	101	1	FC07	2	2
222	Ж	62	27.64	11.2	2.6	442	101	1	FC51	2	2
222	Ж	62	27.64	11.2	2.6	442	101	0	FC07	2	3
222	Ж	62	27.64	11.2	2.6	442	101	0	FC51	2	2

223	ж	49	25.71	9.5	2.4	402	102	1	FC07	3	2
223	ж	49	25.71	9.5	2.4	402	102	1	FC51	2	2
223	ж	49	25.71	9.5	2.4	402	102	0	FC07	2	2
223	ж	49	25.71	9.5	2.4	402	102	0	FC51	2	3
224	ж	62	24.98	10.3	2.4	452	102	1	FC07	2	1
224	ж	62	24.98	10.3	2.4	452	102	1	FC51	1	1
224	ж	62	24.98	10.3	2.4	452	102	0	FC07	1	2
224	ж	62	24.98	10.3	2.4	452	102	0	FC51	1	1
225	м	41	28.37	17.1	4.6	605	160	1	FC07	2	2
225	м	41	28.37	17.1	4.6	605	160	1	FC51	2	2
225	м	41	28.37	17.1	4.6	605	160	0	FC07	3	2
225	м	41	28.37	17.1	4.6	605	160	0	FC51	3	3
226	м	37	26.83	14.6	3.9	654	179	1	FC07	0	0
226	м	37	26.83	14.6	3.9	654	179	1	FC51	0	0
226	м	37	26.83	14.6	3.9	654	179	0	FC07	0	1
226	м	37	26.83	14.6	3.9	654	179	0	FC51	0	0
227	м	36	28.4	15.7	4.2	666	183	1	FC07	1	0
227	м	36	28.4	15.7	4.2	666	183	1	FC51	0	0
227	м	36	28.4	15.7	4.2	666	183	0	FC07	0	0
227	м	36	28.4	15.7	4.2	666	183	0	FC51	0	0
228	м	41	26.87	18.3	5	822	219	1	FC07	3	3
228	м	41	26.87	18.3	5	822	219	1	FC51	3	5
228	м	41	26.87	18.3	5	822	219	0	FC07	5	4
228	м	41	26.87	18.3	5	822	219	0	FC51	3	3
229	ж	50	35.75	18.4	4.9	771	226	1	FC07	3	3
229	ж	50	35.75	18.4	4.9	771	226	1	FC51	2	2
229	ж	50	35.75	18.4	4.9	771	226	0	FC07	4	2
229	ж	50	35.75	18.4	4.9	771	226	0	FC51	3	2
230	м	27	34.33	21.2	9.3	868	380	1	FC07	0	1
230	м	27	34.33	21.2	9.3	868	380	1	FC51	0	1
230	м	27	34.33	21.2	9.3	868	380	0	FC07	0	0
230	м	27	34.33	21.2	9.3	868	380	0	FC51	0	0

Пошаговая инструкция для полуавтоматической обработки данных стандартной компьютерной томографии и низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки

Для расчета процента пораженной легочной ткани денситометрическим методом при вирусной пневмонии необходимо применять открытое программное обеспечение 3D Slicer (Рис. П1) с расширением LungCTAnalyzer. Приведенная инструкция может способствовать повышению воспроизводимости методологии исследования и внедрению инновационных методов обработки изображения, как инструментов облечения работы врача-рентгенолога. Следует отметить, что в обновленных версиях программного

обеспечения расположение элементов интерфейса может различаться, но порядок работы остается прежним.



Рис. П1.

Шаг 1. Установка модуля (расширения) полуавтоматического анализа в 3D Slicer

После установки программы необходимо зайти в блок управления расширениями (Рис. П2), ввести в строку поиска «lung», установить расширение LungCTAnalyzer (Рис. П3) и перезагрузить программу.

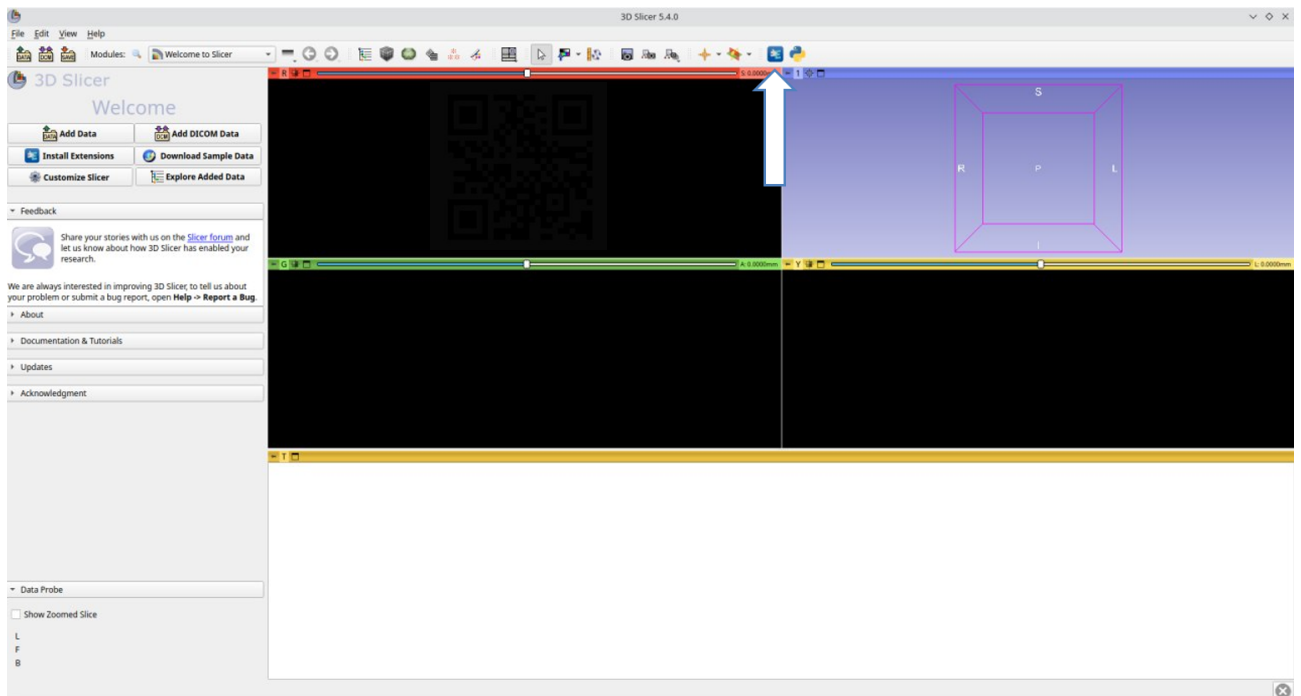


Рис. П2.

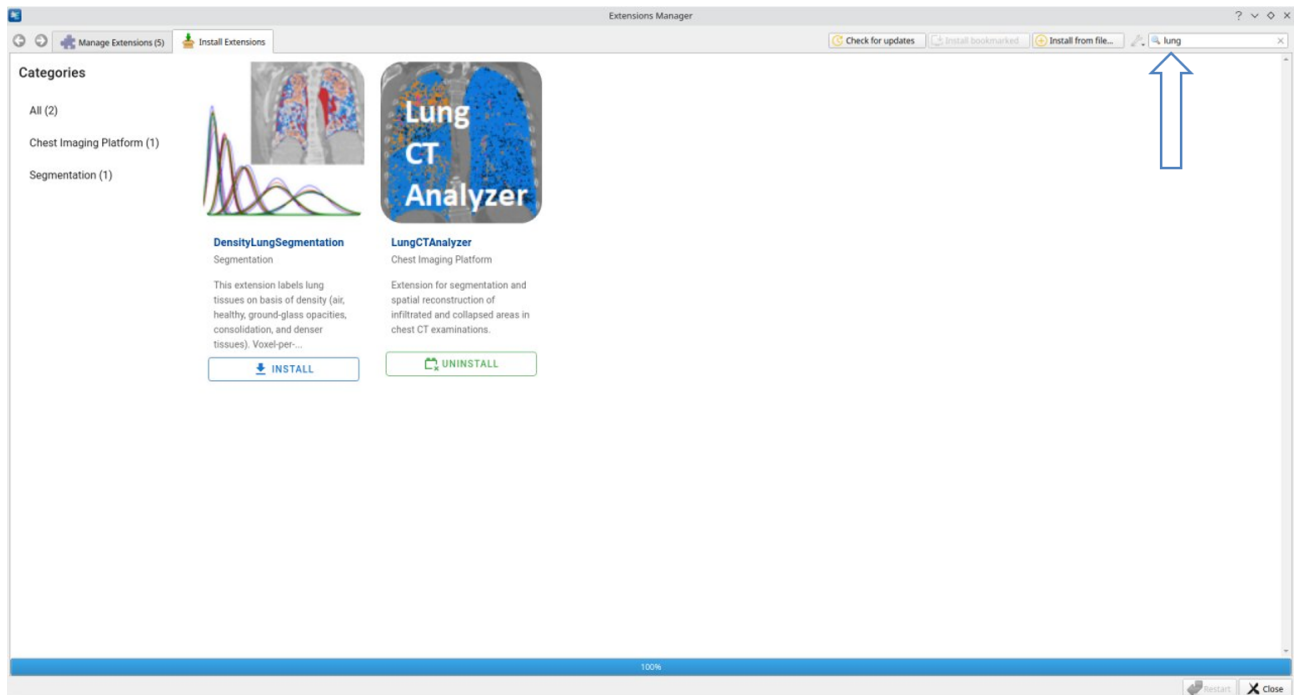


Рис. ПЗ.

Шаг 2. Импорт исследования в 3D Slicer

Импорт данных КТ ОГК в 3D Slicer осуществляется путем меню «Import DICOM files», при использовании которого следует указать папку с исследованием (Рис. П4). После импорта исследования необходимо открыть КТ-серию, выбрав её и нажав кнопку «Load» (Рис. П5).

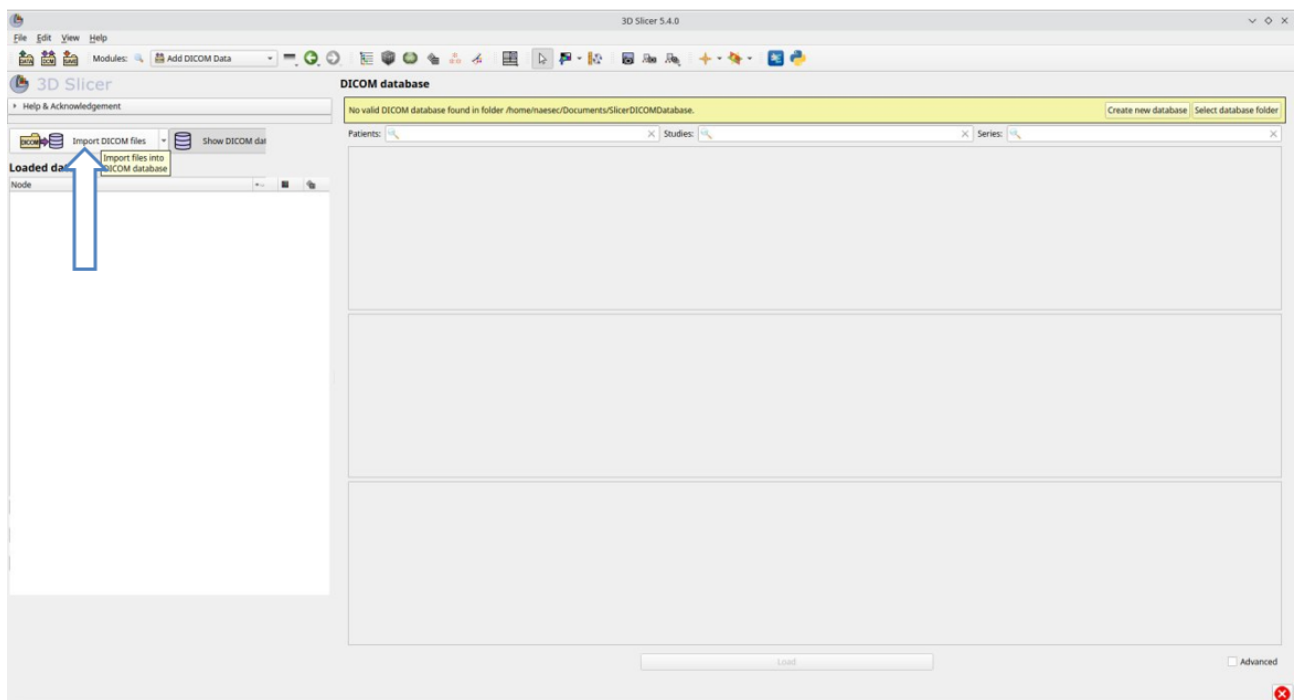


Рис. П4.

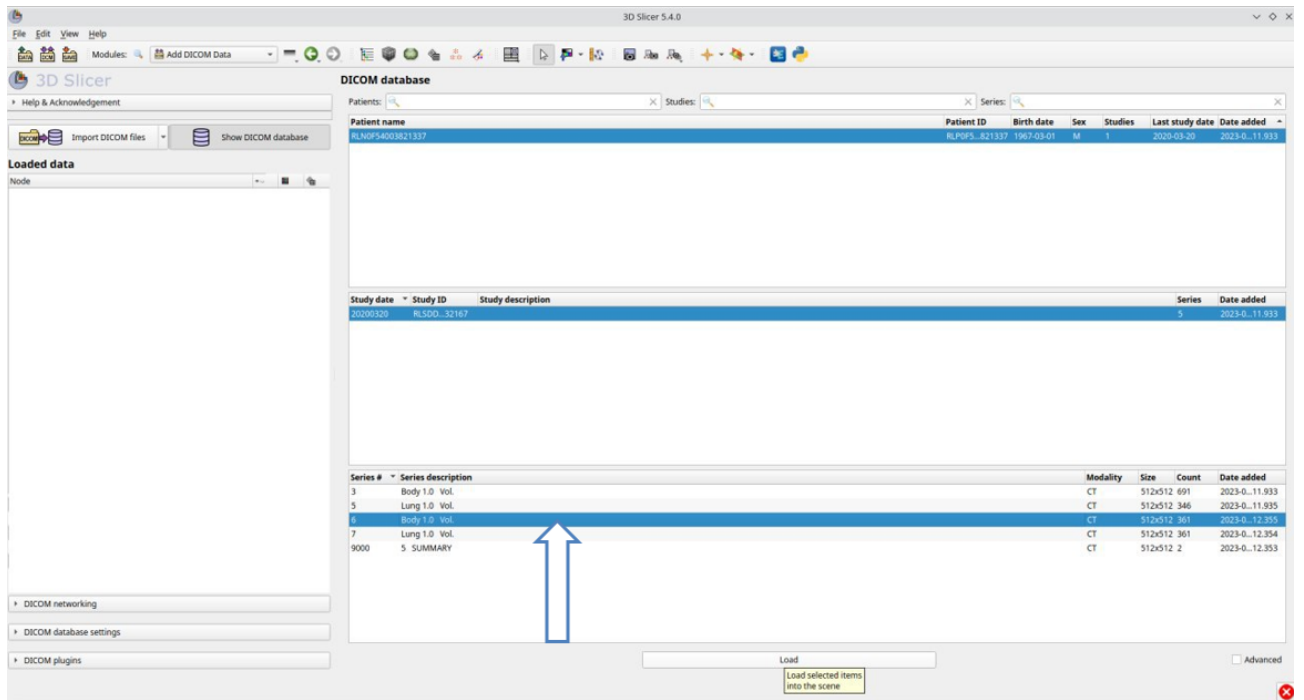


Рис. П5.

Шаг 3. Полуавтоматическая обработка данных денситометрическим методом

Для анализа загруженной серии изображений с использованием модуля LungCTAnalyzer сначала выполним сегментацию легких. Для этого в меню выбора расширения (Рис. П6) необходимо найти LungCTSegmenter (Рис. П7).

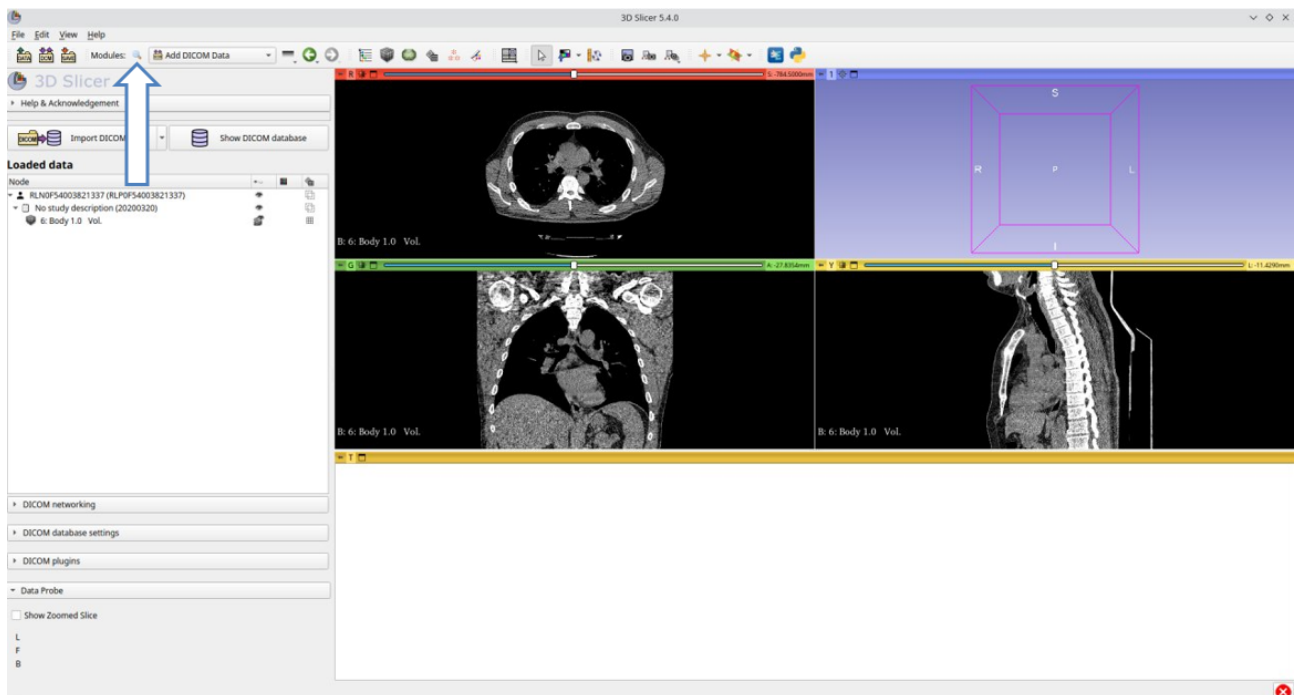


Рис. П6.

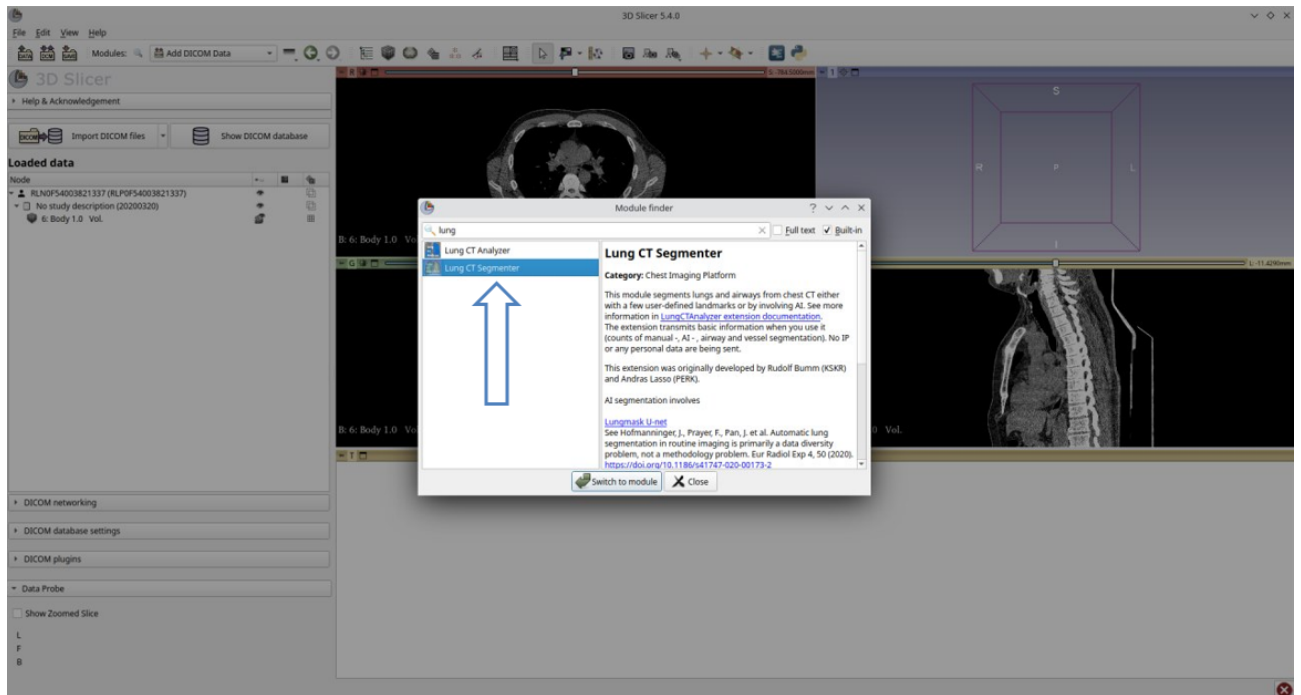


Рис. П7

После выбора расширения необходимо запустить его посредством кнопки «Start» (Рис. П8). Далее, согласно выведенной на экран инструкции, следует поставить три точки каждое легкое в аксиальной плоскости, затем – три точки на каждое легкое в коронарной плоскости и одну точку на трахею (Рис. П9). После этого рекомендуется визуально оценить корректность сегментации (Рис. П10).

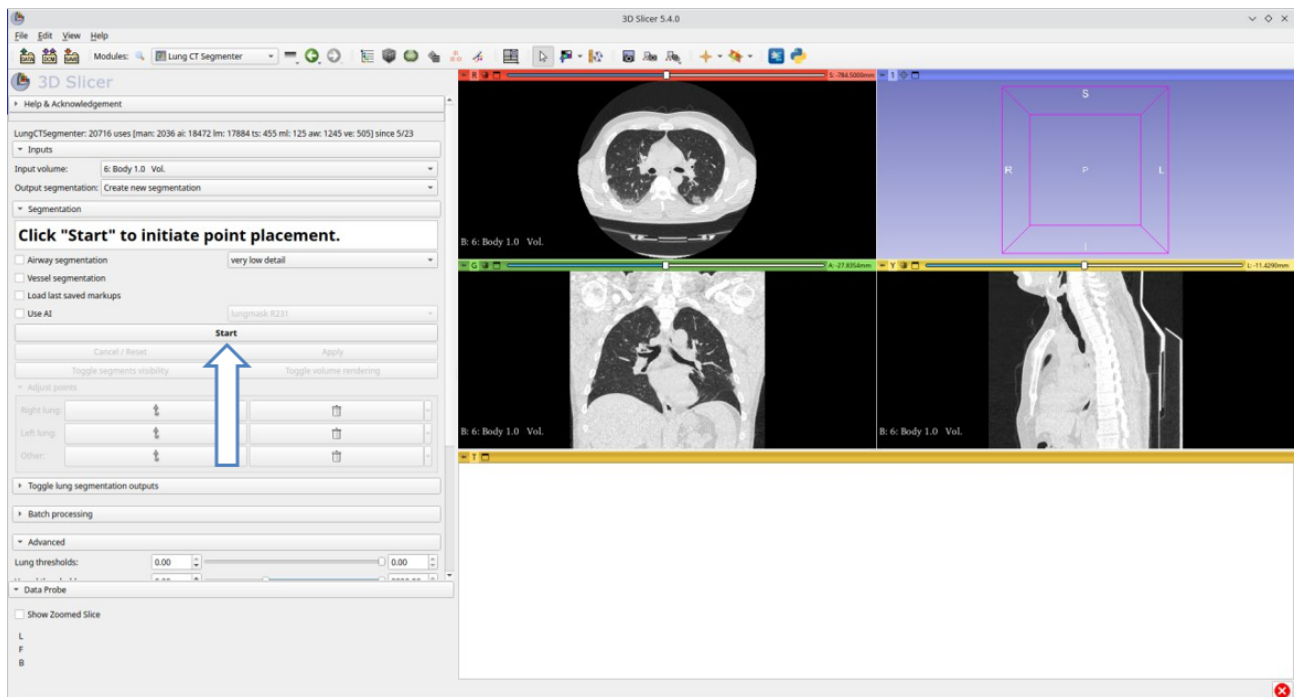


Рис. П8.

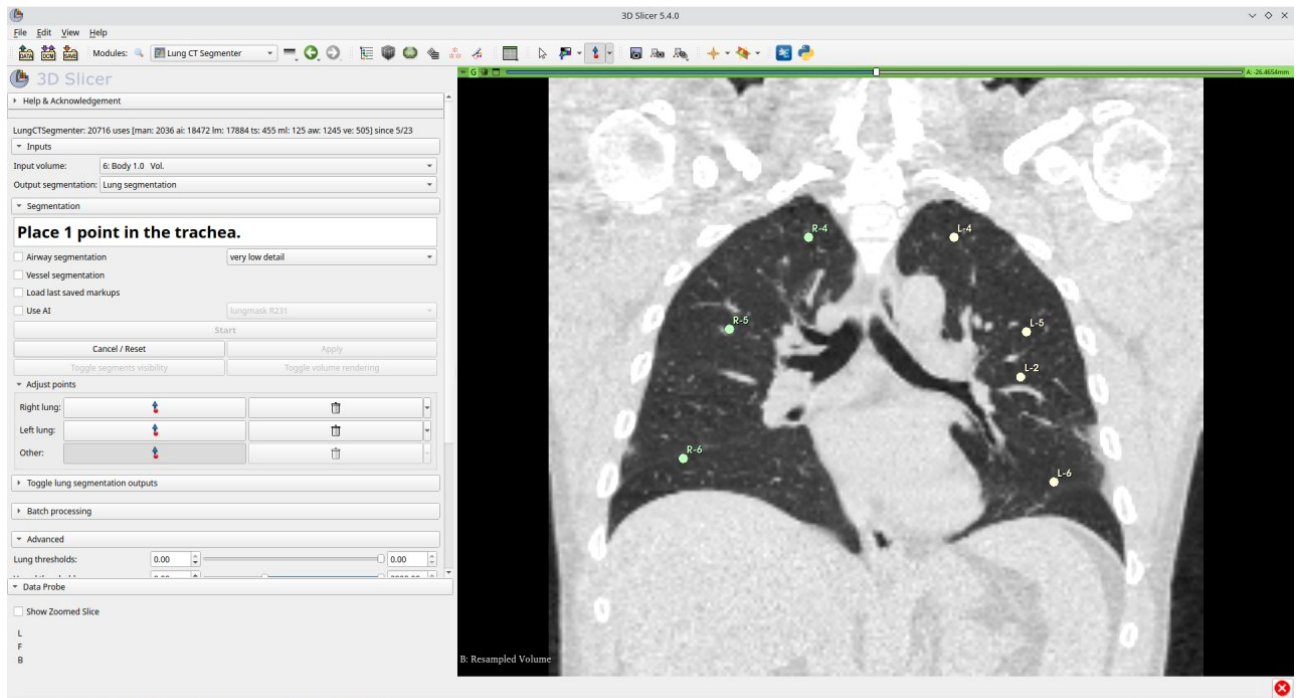


Рис. П9.

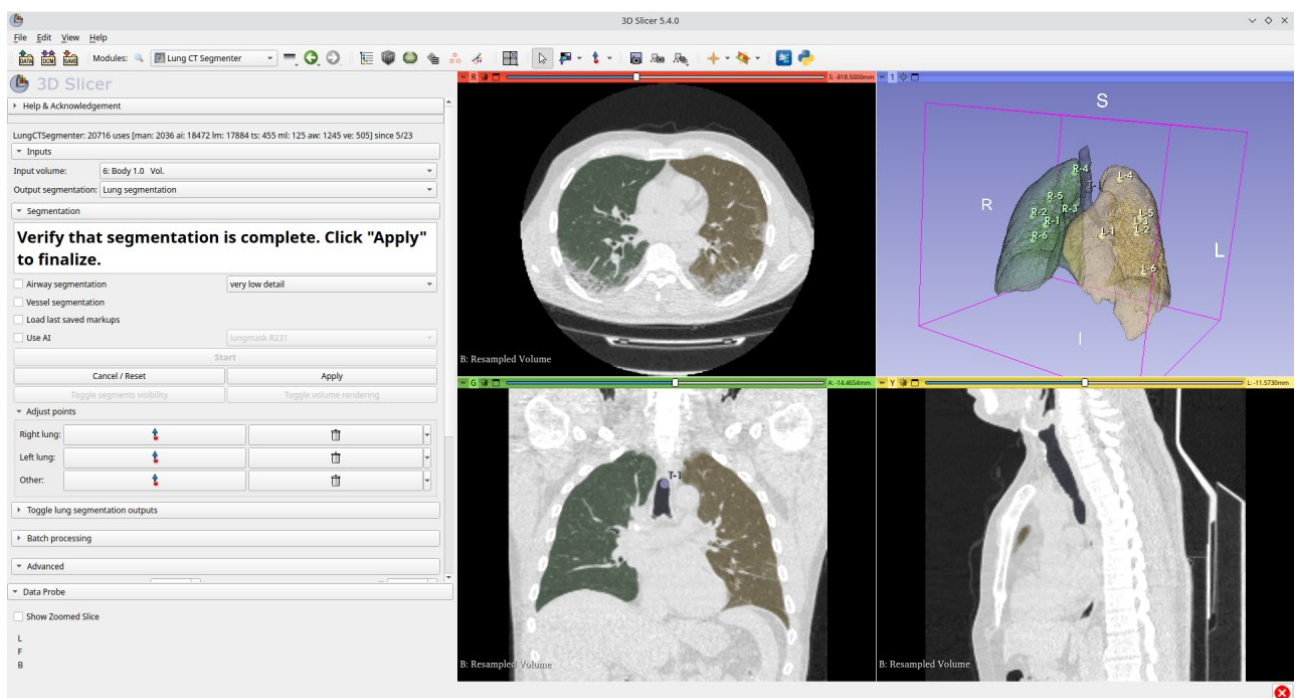


Рис. П10.

После сегментации легких необходимо перейти в расширение LungCTAnalyzer (Рис. П11) и нажать кнопку «Compute results» (Рис. П12).

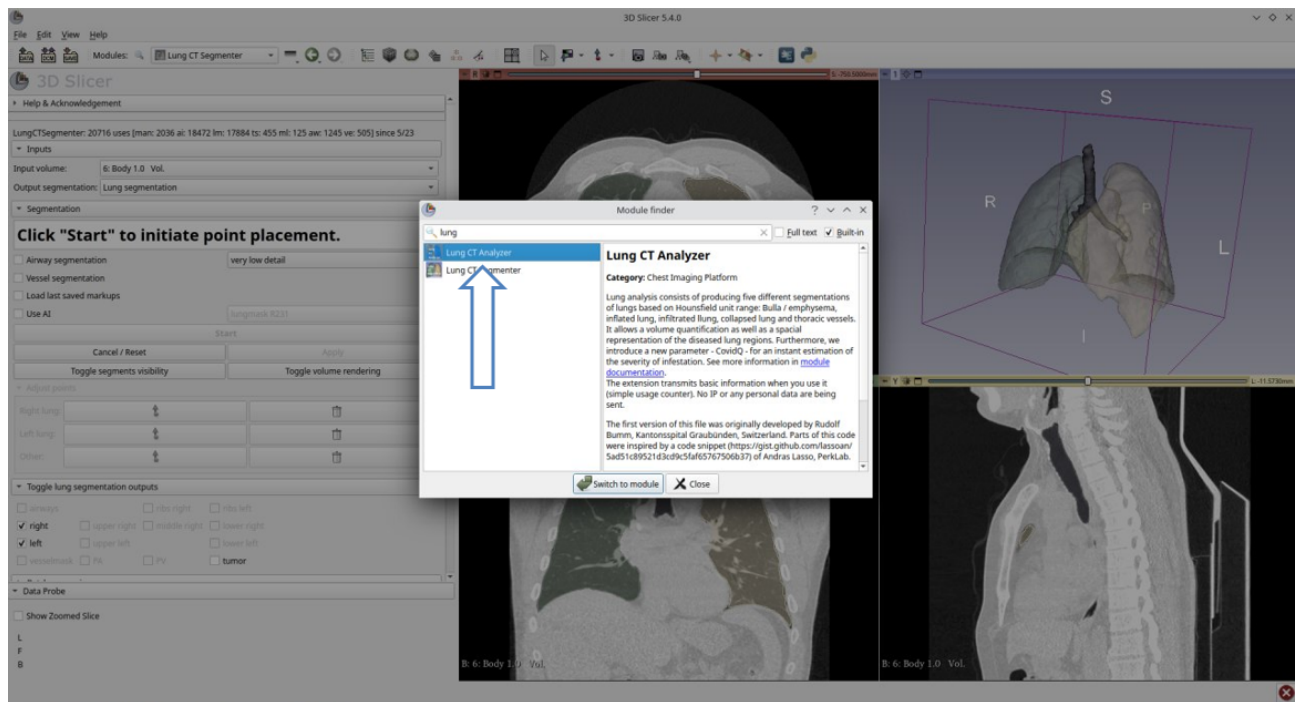


Рис. П11.

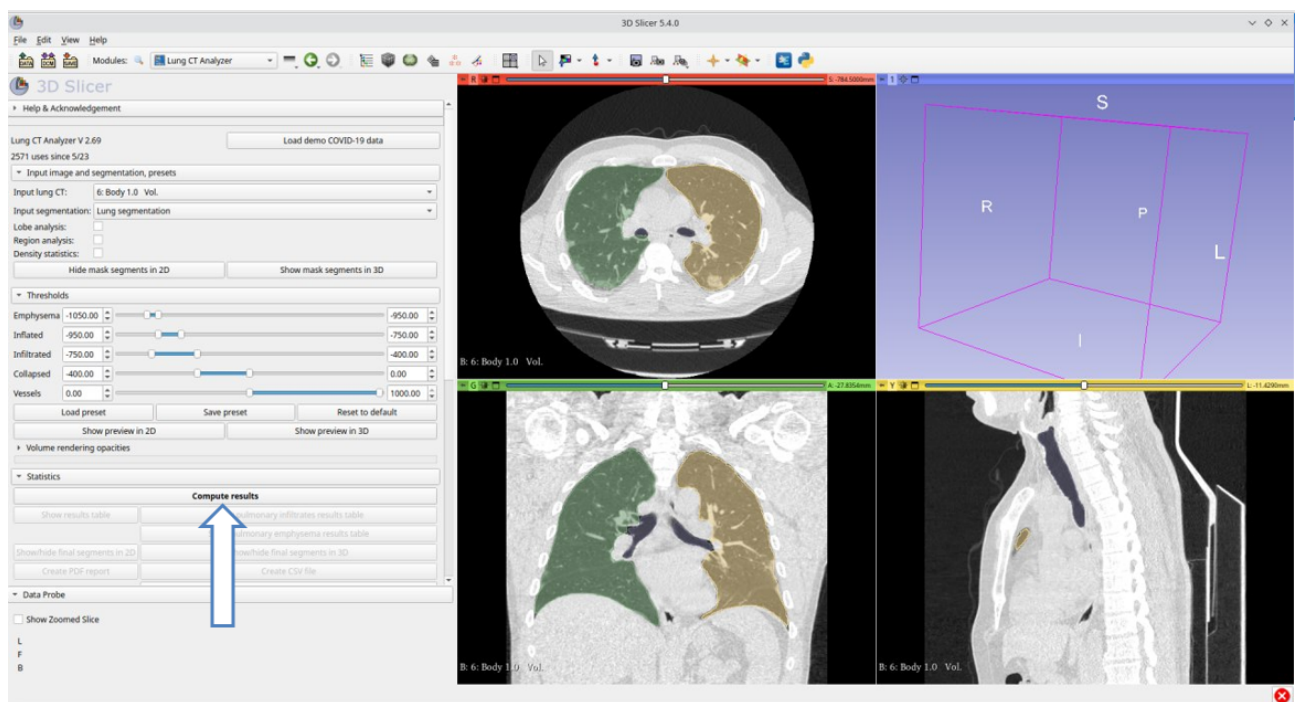


Рис. П12.

После завершения выполнения расчета процента поражения легочной ткани денситометрическим методом результаты анализа отображаются в виде цветных масок и таблицы (Рис. П13).

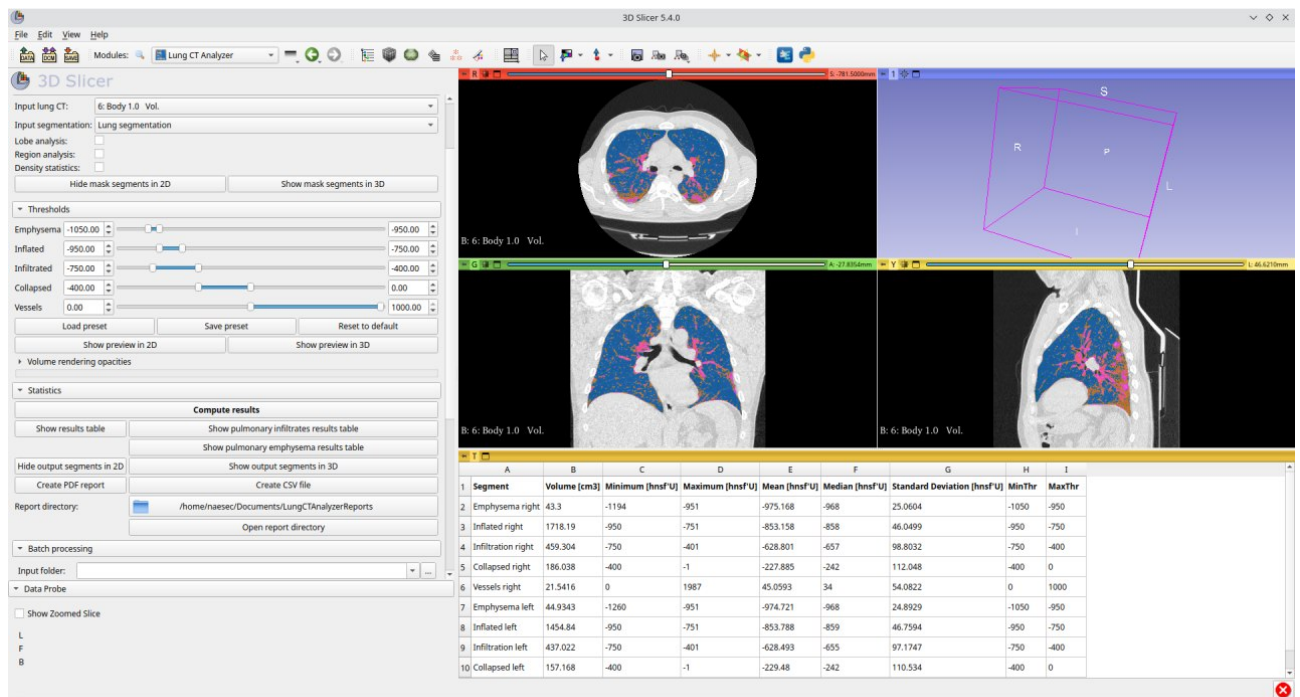


Рис. П13.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сборник методических рекомендаций, алгоритмов действий медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листов и типовых документов, разработанных на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге / Э.К. Айламазян, А.М. Алашеев, Б.В. Аракелян [и др.]. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47463816> (дата обращения: 28.08.2023).
2. Лучевая диагностика органов грудной клетки / Т.Р. Алексеева, В.И. Амосов, О.Ю. Аникеева [и др.]. – Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». – Режим доступа: (дата обращения: 28.08.2023). – [Электронный ресурс].
3. Обеспечение безопасности персонала отделений лучевой диагностики во время эпидемии COVID-19 / О.О. Алешина, В.Ю. Чернина, Е.В. Панина [и др.] // Профилактическая Медицина. – 2020. – Т. 23. – № 8. – С. 24-29.
4. Зарубежный и отечественный опыт организации работы отделений лучевой диагностики в условиях пандемии COVID-19 / А.Б. Альмуханова, А.К. Ахметбаева, Н.А. Малинникова [и др.] // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2022. – Т. 0. – № 1. – С. 49-53.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. Диагностическая ценность ультразвукового исследования лёгких для выявления COVID-19: систематический обзор и метаанализ / Н.Н. Ветшева, Р.В. Решетников, Д.В. Леонов [и др.] // Digital Diagnostics. – 2020. – Т. 1. – № 1. – С. 13-26.

10. Дифференциальная диагностика двусторонних изменений легких на опыте стационара по приему внебольничных пневмоний – не только COVID-19 / А.С. Винокуров, О.И. Беленькая, Е.А. Золотова Е.А. [и др.] // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – № 2. – С. 78-95.

11. Гаврилов П.В. Рентгенологическая семиотика изменений в легких, связанных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / П.В. Гаврилов, О.В. Лукина, У.А. Смольникова, С.В. Коробейников // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 29-36.

12. Способ исследования состояния легких при подозрении на COVID-19 с помощью низкодозной компьютерной томографии / В.А. Гомболевский, С.П. Морозов, В.Ю. Чернина, [и др.]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45806591> (дата обращения: 25.01.2023). – [Электронный ресурс].

13. Использование некоторых современных рентгенодиагностических аппаратов и комплексов в полевых условиях / И.С. Железняк, Г.Е. Труфанов, В.Н. Троян [и др.] // Военно-Медицинский Журнал. – 2017. – Т. 338. – № 1. – С. 50-56.

14. COVID-19: сравнение динамики КТ-семиотики легких и биохимических показателей у пациентов в группах с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР / К.А. Замятина, К.А. Михайлюк, А.И. Курочкина [и др.] // Медицинская визуализация. – 2021. – Т. 25. – № 1. – С. 14-26.

15. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе

“Госпиталя COVID-19” на базе Федерального специализированного медицинского научного центра / Г.Г. Кармазановский, К.А. Замятина, В.И. Сташків [и др.] // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – № 2. – С. 11-36.

16. Специфичность компьютерной томографии органов грудной клетки при пневмонии, ассоциированной с COVID-19: ретроспективное исследование / Т.А. Корб, П.В. Гаврилов, В.Ю. Чернина [и др.] // Almanac of Clinical Medicine. – 2021. – Т. 49. – № 1. – С. 1-10.

17. МРТ-скрининг легких в условиях пандемии COVID-19 на этапах медицинской помощи как инструмент снижения суммарной коллективной дозы облучения населения / А.В. Коробов, Н.В. Нуднов, А.Ю. Попов [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102. – № 1. – С. 28-41.

18. Мультиспиральная компьютерная томография в ранней диагностике пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 / П.М. Котляров, Н.И. Сергеев, В.А. Солодкий, Д.Г. Солдатов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30. – № 5. – С. 561-568.

19. Краснов А.С. Основы дозиметрии и оптимизации дозовой нагрузки при проведении мультиспиральной компьютерной томографии / А.С. Краснов, Д.О. Кабанов, Г.В. Терещенко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 127-132.

20. Ультразвук легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: сравнение с данными компьютерной томографии. Обсервационное проспективное клиническое исследование / Р.Е. Лахин, Е.А. Жирнова, А.В. Щеголев [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 2. – С. 82-93.

21. Литвиненко Е.А. Рентгенологическое исследование как альтернативный метод визуализации изменений в легких при инфекции, вызванной Covid-19 / Е.А. Литвиненко, М.М. Еровенко, И.В. Бурова // Медицинская визуализация. – 2021. – Т. 25. – № 2. – С. 12-18.

22. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов 2 изд. – Режим доступа: <https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/luchevaya-diagnostika-koronavirusnoj->

bolezni-covid-19-organizaciya-metodologiya-interpretaciya-rezultatov2 (дата обращения: 25.01.2023). – [Электронный ресурс].

23. Варианты снижения лучевой и йодной нагрузки при МСКТ-аортографии перед хирургическим вмешательством на аорте и аортальном клапане / М.В. Малахова, Т.Н. Галян, А.В. Ховрина [и др.] // Медицинская визуализация. – 2022. – Т. 26. – № 2. – С. 81-90.

24. Мобилизация научно-практического потенциала службы лучевой диагностики г. Москвы в пандемию COVID-19 / С.П. Морозов, Е.С. Кузьмина, Н.В. Ледихова [и др.] // Digital Diagnostics. – 2020. – Т. 1. – № 1. – С. 5-12.

25. Прогнозирование исходов при лабораторно верифицированном COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки: ретроспективный анализ 38 051 пациента / С.П. Морозов, В.Ю. Чернина, И.А. Блохин, В.А. Гомболевский // Digital Diagnostics. – 2020. – Т. 1. – № 1. – С. 27-36.

26. MosMedData: Результаты исследований компьютерной томографии органов грудной клетки с признаками COVID-19 по стандартному и низкодозному протоколам / С.П. Морозов, В.А. Гомболевский, Т.А. Корб, [и др.]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43883999> (дата обращения: 25.01.2023). – [Электронный ресурс].

27. Николаевич Л.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике поражений легких при COVID-19 / Л.В. Николаевич, Ж.В. Андреевна, А.А. Вячеславович // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 51-59.

28. Компьютерная томография при коронавирусной инфекции: дифференциальный диагноз на клинических примерах / В.С. Петровичев, А.В. Мелехов, М.А. Сайфуллин, И.Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – Компьютерная томография при коронавирусной инфекции. – № 5. – С. 357-371.

29. Влияние пандемии COVID-19 на структуру лучевой диагностики и коллективные дозы населения Российской Федерации при медицинском облучении в 2020 г. / А.Ю. Попова, А.В. Водоватов, И.К. Романович [и др.] //

Радиационная гигиена. – 2022. – Т. 15. – № 3. – С. 6-39.

30. Опыт применения ультразвукового исследования легких у пациентов респираторного госпиталя СибГМУ с коронавирусной пневмонией / Я.В. Поровский, И.Д. Беспалова, Т.В. Сорокина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 96-102.

31. Прицельная морфологическая характеристика легких при COVID-19 на основании компьютерной томографии / О.Ж. Рубеновна, П.Е. Сергеевна, С.М. Викторова [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 22-28.

32. Особенности проведения компьютерной томографии в диагностике COVID-19 / В.В. Рязанов, В.П. Куценко, С.К. Садыкова [и др.] // Врач. – 2022. – Т. 33. – № 4. – С. 53-55.

33. Самбурский С.Е. Московский эксперимент по компьютерному зрению в лучевой диагностике / С.Е. Самбурский, К.А. Сергунова // Московская Медицина. – 2020. – № 4 (38). – С. 32-39.

34. Силин А.Ю. Влияние модельной итеративной реконструкции на качество изображения при стандартной и низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки. Экспериментальное исследование / А.Ю. Силин, И.С. Груздев, С.П. Морозов // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 49-54.

35. Компьютерная томография с использованием модель-базированных итеративных реконструкций в клинической практике / А.Ю. Силин, И.С. Груздев, А.И. Мещеряков [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11. – № 3. – С. 14-19.

36. Синицын В.Е. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) / В.Е. Синицын, И.Е. Тюрин, В.В. Митьков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101. – № 2. – С. 72-89.

37. Лучевая диагностика COVID-19 у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких / А.А. Сперанская, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова [и др.] // Визуализация в медицине. – 2021. – Т. 3. – № 1. – С. 3-9.

38. КТ-диагностика последствий COVID-19 поражения легких / А.А. Сперанская, Н.П. Осипов, Ю.А. Лыскова, О.В. Амосова // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 58-64.

39. Современные стандарты анализа лучевых изображений и алгоритмы построения заключения / Т.Н. Трофимова, А.А. Потапов, И.Н. Пронин [и др.]. – Балтийский медицинский образовательный центр. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42370458> (дата обращения: 28.08.2023). – [Электронный ресурс].

40. Усанов М.С. Опыт применения адаптивных гомоморфных фильтров для обработки компьютерных томограмм / М.С. Усанов, Н.С. Кульберг, С.П. Морозов // Информационные Технологии И Вычислительные Системы. – 2017. – № 2. – С. 33-42.

41. Оценка поражения легких при внебольничных пневмониях по данным магнитно-резонансной томографии при первичной диагностике и в ходе лечения / В.Ю. Усов, Н.В. Нуднов, Г.А. Игнатенко [и др.] // Medical Visualization. – 2020. – Т. 24. – № 2. – С. 63-77.

42. Первичная и проспективная визуализация грудной клетки при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусным поражением легких при COVID-19 / В.Ю. Усов, Н.В. Нуднов, Г.А. Игнатенко [и др.] // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 11-26.

43. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы COVID-Центра на базе НМИЦ Кардиологии / Д.В. Устюжанин, М.Б. Белькинд, С.А. Гаман [и др.] // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 27-38.

44. Оттенки серого: как и почему мы ошибаемся / А.А. Учеваткин, А.Л. Юдин, Н.И. Афанасьева, Е.А. Юматова // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – № 3. – С. 123-145.

45. Филатова Д.А. Возможности снижения лучевой нагрузки при проведении компьютерной томографии для оценки изменений в лёгких, характерных для COVID-19: использование адаптивной статистической итеративной реконструкции / Д.А. Филатова, В.Е. Сеницын, Е.А. Мершина // Digital Diagnostics. – 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 94-104.

46. КТ-паттерны при COVID-19-ассоциированных пневмониях - стандартизация описаний исследований на основе глоссария общества Флейшнера / Е.А. Христенко, Фон Стакельберг О., Кауцор Х.-У. [и др.] // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 16-26.

47. COVID-19. Вопросы диагностики и лечения поражения легких / А.Л. Юдин, Ю.А. Абович, Е.А. Юматова, О.Ю. Бронев // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – № 2. – С. 37-49.

48. КТ-диагностика осложнений, возникающих при естественном течении и терапии COVID-19 / С.В. Ядренцева, Н.В. Нуднов, Э.Г. Гасымов, Е.В. Пронькина // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102. – № 3. – С. 183-195.

49. CT imaging of HIV-associated pulmonary disorders in COVID-19 pandemic / L.R. Abuladze, I.A. Blokhin, A.P. Gonchar [et al.] // Clinical Imaging. – 2023. – Vol. 95. – P. 97-106.

50. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 120-128.

51. Proposal of a low-dose, long-pitch, dual-source chest CT protocol on third-generation dual-source CT using a tin filter for spectral shaping at 100 kVp for CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19) patients: a feasibility study / A. Agostini, C. Floridi, A. Borgheresi [et al.] // La radiologia medica. – 2020. – Vol. 125. – № 4. – P. 365-373.

52. Third-generation iterative reconstruction on a dual-source, high-pitch, low-dose chest CT protocol with tin filter for spectral shaping at 100 kV: a study on a small

series of COVID-19 patients / A. Agostini, A. Borgheresi, M. Carotti [et al.] // *La Radiologia Medica*. – 2021. – Vol. 126. – № 3. – P. 388-398.

53. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases / T. Ai, Z. Yang, H. Hou [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296. – № 2. – P. E32-E40.

54. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide / E.A. Akl, I. Blažić, S. Yaacoub [et al.] // *Radiology*. – 2021. – Vol. 298. – № 2. – P. E63-E69.

55. ALARA: The History and Science of Radiation Safety. – Mode of access: <http://large.stanford.edu/courses/2015/ph241/baumer2/> (date of access: 25.01.2023). – [Electronic resource].

56. Diagnostic yield, safety, and advantages of ultra-low dose chest CT compared to chest radiography in early stage suspected SARS-CoV-2 pneumonia: A retrospective observational study / G. Argentieri, L. Bellesi, A. Pagnamenta [et al.] // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100. – № 21. – P. e26034.

57. Diagnostic performance of low-dose chest CT to detect COVID-19: A Turkish population study / S. Aslan, T. Bekçi, İ.M. Çakır [et al.] // *Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey)*. – 2021. – Vol. 27. – № 2. – P. 181-187.

58. A review on chest CT scanning parameters implemented in COVID-19 patients: bringing low-dose CT protocols into play / J. Azadbakht, D. Khoramian, Z.S. Lajevardi [et al.] // *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2021. – Vol. 52. – № 1. – P. 1-10.

59. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society / A.A. Bankier, H. MacMahon, J.M. Goo [et al.] // *Radiology*. – 2017. – Vol. 285. – Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT. – № 2. – P. 584-600.

60. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Bao, X. Liu, H. Zhang [et al.] // *Journal of the American College of Radiology*. – 2020. – Vol. 17. – № 6. – P. 701-709.

61. Beister M. Iterative reconstruction methods in X-ray CT / M. Beister, D.

Kolditz, W.A. Kalender // *Physica Medica*. – 2012. – Vol. 28. – № 2. – P. 94-108.

62. Automatic lung segmentation in COVID-19 patients: Impact on quantitative computed tomography analysis / L. Berta, F. Rizzetto, C. De Mattia [et al.] // *Physica medica: PM: an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology: official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*. – 2021. – Vol. 87. – P. 115-122.

63. Inter-Observer Agreement between Low-Dose and Standard-Dose CT with Soft and Sharp Convolution Kernels in COVID-19 Pneumonia / I. Blokhin, V. Gomboleviskiy, V. Chernina [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 669.

64. How to Appropriately Calculate Effective Dose for CT Using Either Size-Specific Dose Estimates or Dose-Length Product / S.L. Brady, A.E. Mirro, B.M. Moore, R.A. Kaufman // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2015. – Vol. 204. – № 5. – P. 953-958.

65. First results of spatial reconstruction and quantification of COVID-19 chest CT infiltrates using lung CT analyzer and 3D slicer / R. Bumm, A. Lasso, N. Kawel-Böhm [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 108. – № Supplement_4. – P. znab202.077.

66. Choi K. Self-supervised inter- and intra-slice correlation learning for low-dose CT image restoration without ground truth / K. Choi, J.S. Lim, S. Kim // *Expert Systems with Applications*. – 2022. – Vol. 209. – P. 118072.

67. Accuracy of low-dose computed tomography (CT) for detecting and characterizing the most common CT-patterns of pulmonary disease / A. Christe, J. Charimo-Torrente, K. Roychoudhury [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2013. – Vol. 82. – № 3. – P. e142-150.

68. Size-specific Dose Estimates for Adult Patients at CT of the Torso / J.A. Christner, N.N. Braun, M.C. Jacobsen [et al.] // *Radiology*. – 2012. – Vol. 265. – № 3. – P. 841-847.

69. Magnetic Resonance Imaging During a Pandemic: Recommendations by the ISMRM Safety Committee / J.D. Collins, H. Rowley, T. Leiner [et al.] // *Journal of*

magnetic resonance imaging: JMRI. – 2022. – Vol. 55. – № 5. – P. 1322-1339.

70. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network / A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2012. – Vol. 30. – № 9. – P. 1323-1341.

71. Low Dose Chest CT and Lung Ultrasound for the Diagnosis and Management of COVID-19 / J. Finance, L. Zieleskewicz, P. Habert [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – № 10. – P. 2196.

72. Imaging algorithm for COVID-19: A practical approach / S. Ghosh, H. Deshwal, M.B. Saeedan [et al.] // Clinical Imaging. – 2021. – Vol. 72. – P. 22-30.

73. Effects of CT section thickness and reconstruction kernel on emphysema quantification relationship to the magnitude of the CT emphysema index / D.S. Gierada, A.J. Bierhals, C.K. Choong [et al.] // Academic Radiology. – 2010. – Vol. 17. – № 2. – P. 146-156.

74. A phantom study to optimise the automatic tube current modulation for chest CT in COVID-19 / V. Gomboleviskiy, S. Morozov, V. Chernina [et al.] // European Radiology Experimental. – 2021. – Vol. 5. – № 1. – P. 21.

75. Goo H.W. CT Radiation Dose Optimization and Estimation: an Update for Radiologists / H.W. Goo // Korean Journal of Radiology. – 2012. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-11.

76. Ultra-low-dose chest CT performance for the detection of viral pneumonia patterns during the COVID-19 outbreak period: a monocentric experience / J. Greffier, A. Hoballah, A. Sadate [et al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. 3190-3199.

77. Submillisievert chest CT in patients with COVID-19 - experiences of a German Level-I center / C.M. Hamper, F.N. Fleckenstein, L. Büttner [et al.] // European Journal of Radiology Open. – 2020. – Vol. 7. – P. 100283.

78. Deep learning for lung disease segmentation on CT: Which reconstruction kernel should be used? / T.-N. Hoang-Thi, M. Vakalopoulou, S. Christodoulidis [et al.] // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2021. – Vol. 102. – № 11. – P. 691-695.

79. Effect of Hybrid Kernel and Iterative Reconstruction on Objective and

Subjective Analysis of Lung Nodule Calcification in Low-Dose Chest CT / S.G. Hong, E.-J. Kang, J.H. Park [et al.] // Korean Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 19. – № 5. – P. 888-896.

80. Huda W. Volume CT dose index and dose-length product displayed during CT: what good are they? / W. Huda, F.A. Mettler // Radiology. – 2011. – Vol. 258. – № 1. – P. 236-242.

81. Chest CT practice and protocols for COVID-19 from radiation dose management perspective / M.K. Kalra, F. Homayounieh, C. Arru [et al.] // European Radiology. – 2020. – Vol. 30. – № 12. – P. 6554-6560.

82. Kang Z. Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019 / Z. Kang, X. Li, S. Zhou // European Radiology. – 2020. – Vol. 30. – № 8. – P. 4356-4357.

83. Investigating the Use and Optimization of Low Dose kV and Contrast Media in CT Pulmonary Angiography Examination / M. Kara, M. Kayan, G. Cetinkaya [et al.]. – [Electronic resource] // Iranian Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 15. – № 3. – Mode of access: <https://brieflands.com/articles/iranjradiol-57928.html#abstract> (date of access: 25.01.2023).

84. Karakaş H.M. The reliability of low-dose chest CT for the initial imaging of COVID-19: comparison of structured findings, categorical diagnoses and dose levels / H.M. Karakaş, G. Yıldırım, E.D. Çiçek // Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey). – 2021. – Vol. 27. – № 5. – P. 607-614.

85. Khoramian D. Effects of Different Reconstruction Kernels on Noise and Spatial Resolution of Computed Tomography Images: A Phantom Study / D. Khoramian, B. Hashemi, S. Sistani. – 2016. – Vol. 11. – P. 6.

86. Khoramian D. Assessment and comparison of radiation dose and image quality in multi-detector CT scanners in non-contrast head and neck examinations / D. Khoramian, S. Sistani, R.A. Firouzjah // Polish Journal of Radiology. – 2019. – Vol. 84. – P. e61-e67.

87. Ultra-Low-Dose CT of the Thorax Using Iterative Reconstruction: Evaluation of Image Quality and Radiation Dose Reduction / Y. Kim, Y.K. Kim, B.E.

Lee [et al.] // AJR. American journal of roentgenology. – 2015. – Vol. 204. – № 6. – P. 1197-1202.

88. Low dose chest CT protocol (50 mAs) as a routine protocol for comprehensive assessment of intrathoracic abnormality / T. Kubo, Y. Ohno, M. Nishino [et al.] // European Journal of Radiology Open. – 2016. – Vol. 3. – P. 86-94.

89. Radiation dose reduction in chest CT--review of available options / T. Kubo, Y. Ohno, H.U. Kauczor, H. Hatabu // European Journal of Radiology. – 2014. – Vol. 83. – № 10. – P. 1953-1961.

90. A review on Deep Learning approaches for low-dose Computed Tomography restoration / K.A.S.H. Kulathilake, N.A. Abdullah, A.Q.M. Sabri, K.W. Lai. – [Electronic resource] // Complex & Intelligent Systems. – 2021. – Mode of access: <https://link.springer.com/10.1007/s40747-021-00405-x> (date of access: 25.01.2023).

91. Kwee T.C. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know / T.C. Kwee, R.M. Kwee // Radiographics. – 2020. – Vol. 40. – № 7. – P. 1848-1865.

92. Quantitative chest CT analysis in COVID-19 to predict the need for oxygenation support and intubation / E. Lanza, R. Muglia, I. Bolengo [et al.] // European Radiology. – 2020. – Vol. 30. – № 12. – P. 6770-6778.

93. Image quality assessment of ultra low-dose chest CT using sinogram-affirmed iterative reconstruction / S.W. Lee, Y. Kim, S.S. Shim [et al.] // European Radiology. – 2014. – Vol. 24. – № 4. – P. 817-826.

94. Low-dose chest CT for diagnosing and assessing the extent of lung involvement of SARS-CoV-2 pneumonia using a semi quantitative score / T. Leger, A. Jacquier, P.-A. Barral [et al.] // PloS One. – 2020. – Vol. 15. – № 11. – P. e0241407.

95. The progression of computed tomographic (CT) images in patients with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: Running title: The CT progression of COVID-19 pneumonia / P. Lei, B. Fan, J. Mao [et al.] // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80. – № 6. – P. e30-e31.

96. Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019 / B. Li, X. Li, Y. Wang [et al.] // Emerging Microbes & Infections. –

2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 787-793.

97. Application of CareDose 4D combined with Karl 3D technology in the low dose computed tomography for the follow-up of COVID-19 / J. Li, X. Wang, X. Huang [et al.] // BMC medical imaging. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 56.

98. Tube potential and CT radiation dose optimization / D. Lira, A. Padole, M.K. Kalra, S. Singh // AJR. American journal of roentgenology. – 2015. – Vol. 204. – № 1. – P. W4-10.

99. Long B. Low-dose chest CT had 95% sensitivity and 91% specificity for diagnosing COVID-19 in patients with clinical symptoms / B. Long // Annals of Internal Medicine. – 2020. – Vol. 173. – № 12. – P. JC68.

100. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? / C. Long, H. Xu, Q. Shen [et al.] // European Journal of Radiology. – 2020. – Vol. 126. – P. 108961.

101. Ultra-low-dose unenhanced chest CT: Prospective comparison of high kV/low mA versus low kV/high mA protocols / C. Ludes, A. Labani, F. Severac [et al.] // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2019. – Vol. 100. – № 2. – P. 85-93.

102. Reduced-dose CT: effect on reader evaluation in detection of pulmonary embolism / J.D. MacKenzie, J. Nazario-Larrieu, T. Cai [et al.] // AJR. American journal of roentgenology. – 2007. – Vol. 189. – № 6. – P. 1371-1379.

103. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017 / H. MacMahon, D.P. Naidich, J.M. Goo [et al.] // Radiology. – 2017. – Vol. 284. – Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images. – № 1. – P. 228-243.

104. Dose and pitch relationship for a particular multislice CT scanner / M. Mahesh, J.C. Scatarige, J. Cooper, E.K. Fishman // AJR. American journal of roentgenology. – 2001. – Vol. 177. – № 6. – P. 1273-1275.

105. Maldjian P.D. Reducing Radiation Dose in Body CT: A Primer on Dose Metrics and Key CT Technical Parameters / P.D. Maldjian, A.R. Goldman // American Journal of Roentgenology. – 2013. – Vol. 200. – № 4. – P. 741-747.

106. Strategies for Reducing Radiation Dose in CT : Advances in MDCT / C.H.

McCollough, A.N. Primak, N. Braun [et al.] // Radiologic Clinics of North America. – 2009. – Vol. 47. – № 1. – P. 27-40.

107. A simplified cluster model and a tool adapted for collaborative labeling of lung cancer CT scans / S.P. Morozov, V.A. Gombolevskiy, A.B. Elizarov [et al.] // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2021. – Vol. 206. – P. 106111.

108. Low-dose CT of the lungs: preliminary observations. / D.P. Naidich, C.H. Marshall, C. Gribbin [et al.] // Radiology. – 1990. – Vol. 175. – № 3. – P. 729-731.

109. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review / M.-Y. Ng, E.Y.P. Lee, J. Yang [et al.] // Radiology. Cardiothoracic Imaging. – 2020. – Vol. 2. – № 1. – P. e200034.

110. Sorting and detection of COVID-19 by low-dose thoracic CT scan in patients consulting the radiology department of Fann hospital (Dakar-Senegal) / I. Niang, I. Diallo, J.C.N. Diouf [et al.] // The Pan African Medical Journal. – 2020. – Vol. 37. – № Suppl 1. – P. 22.

111. Quel avenir pour la radiographie thoracique face au scanner ultra-low dose?: Actualités en imagerie thoracique / M. Ohana, C. Ludes, M. Schaal [et al.] // Revue de Pneumologie Clinique. – 2017. – Vol. 73. – № 1. – P. 3-12.

112. Adaptive Iterative Dose Reduction Using 3D Processing for Reduced- and Low-Dose Pulmonary CT: Comparison With Standard-Dose CT for Image Noise Reduction and Radiological Findings / Y. Ohno, D. Takenaka, T. Kanda [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2012. – Vol. 199. – № 4. – P. W477-W485.

113. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 295. – № 3. – P. 715-721.

114. Review of the Chest CT Differential Diagnosis of Ground-Glass Opacities in the COVID Era / M. Parekh, A. Donuru, R. Balasubramanya, S. Kapur // Radiology. – 2020. – Vol. 297. – № 3. – P. E289-E302.

115. The influence of chest wall tissue composition in determining image noise during cardiac CT / N.S. Paul, H. Kashani, D. Odedra [et al.] // AJR. American journal of roentgenology. – 2011. – Vol. 197. – № 6. – P. 1328-1334.

116. Peck K.R. Early diagnosis and rapid isolation: response to COVID-19 outbreak in Korea / K.R. Peck // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2020. – Vol. 26. – № 7. – P. 805-807.

117. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / T.M. Powell-Wiley, P. Poirier, L.E. Burke [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – № 21. – P. e984-e1010.

118. Computed tomography and patient risk: Facts, perceptions and uncertainties / S.P. Power, F. Moloney, M. Twomey [et al.] // *World Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 8. – № 12. – P. 902-915.

119. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation / M. Prokop, W. van Everdingen, T. van Rees Vellinga [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296. – № 2. – P. E97-E104.

120. Lung Ultrasound in the Diagnosis of COVID-19 Pneumonia: Not Always and Not Only What Is COVID-19 “Glitters” / C.M.I. Quarato, A. Mirijello, M.M. Maggi [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 707602.

121. COVID-19 Evaluation by Low-Dose High Resolution CT Scans Protocol / A. Radpour, H. Bahrami-Motlagh, M.T. Taaghi [et al.] // *Academic Radiology*. – 2020. – Vol. 27. – № 6. – P. 901.

122. Optimization of kVp and mAs for Pediatric Low-Dose Simulated Abdominal CT: Is It Best to Base Parameter Selection on Object Circumference? / J. Reid, J. Gamberoni, F. Dong, W. Davros // *American Journal of Roentgenology*. – 2010. – Vol. 195. – № 4. – P. 1015-1020.

123. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society / G.D. Rubin, C.J. Ryerson, L.B. Haramati [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296. – № 1. – P. 172-180.

124. Pulmonary nodule detection: low-dose versus conventional CT. / H. Rusinek, D.P. Naidich, G. McGuinness [et al.] // *Radiology*. – 1998. – Vol. 209. – № 1. – P. 243-249.

125. Systematic review and meta-analysis of chest radiograph (CXR) findings

in COVID-19 / Z. Sadiq, S. Rana, Z. Mahfoud, A. Raoof // *Clinical Imaging*. – 2021. – Vol. 80. – P. 229-238.

126. Low-dose CT screening using hybrid iterative reconstruction: confidence ratings of diagnoses of simulated lesions other than lung cancer / N. Sakai, H. Yabuuchi, M. Kondo [et al.] // *The British Journal of Radiology*. – 2015. – Vol. 88. – № 1053. – P. 20150159.

127. Sakane H. Biological Effects of Low-Dose Chest CT on Chromosomal DNA / H. Sakane, M. Ishida, L. Shi [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295. – № 2. – P. 439-445.

128. The role of a chest computed tomography severity score in coronavirus disease 2019 pneumonia / F. Salaffi, M. Carotti, M. Tardella [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99. – № 42. – P. e22433.

129. Ultra-low-dose chest CT protocol during the second wave of COVID-19 pandemic: a double-observer prospective study on 250 patients to evaluate its detection accuracy / A. Samir, R.M. El-Husseiny, R.A. Sweed [et al.] // *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2021. – Vol. 52. – № 1. – P. 1-11.

130. Low-Dose Chest CT for the Diagnosis of COVID-19—A Systematic, Prospective Comparison With PCR / M. Schulze-Hagen, C. Hübel, M. Meier-Schroers [et al.] // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2020. – Vol. 117. – № 22-23. – P. 389-395.

131. Competitive performance of a modularized deep neural network compared to commercial algorithms for low-dose CT image reconstruction / H. Shan, A. Padole, F. Homayounieh [et al.] // *Nature Machine Intelligence*. – 2019. – Vol. 1. – № 6. – P. 269-276.

132. Ultra-low-dose chest CT imaging of COVID-19 patients using a deep residual neural network / I. Shiri, A. Akhavanallaf, A. Sanaat [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31. – № 3. – P. 1420-1431.

133. First imported case of 2019 novel coronavirus in Canada, presenting as mild pneumonia / W.K. Silverstein, L. Stroud, G.E. Cleghorn, J.A. Leis // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 395. – № 10225. – P. 734.

134. CT radiation dose reduction by modifying primary factors / S. Singh, M.K. Kalra, J.H. Thrall, M. Mahesh // Journal of the American College of Radiology: JACR. – 2011. – Vol. 8. – № 5. – P. 369-372.

135. Dose-optimised chest computed tomography for diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Evaluation of image quality and diagnostic impact / A. Steuwe, C. Rademacher, B. Valentin [et al.] // Journal of Radiological Protection: Official Journal of the Society for Radiological Protection. – 2020. – Vol. 40. – № 3. – P. 877-891.

136. Stiller W. Basics of iterative reconstruction methods in computed tomography: A vendor-independent overview / W. Stiller // European Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 109. – P. 147-154.

137. Image quality improvement using model-based iterative reconstruction in low dose chest CT for children with necrotizing pneumonia / J. Sun, T. Yu, J. Liu [et al.] // BMC medical imaging. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 24.

138. A low-dose CT-pelvmetry / I. Suramo, P. Torniainen, P. Jouppila [et al.] // The British Journal of Radiology. – 1984. – Vol. 57. – № 673. – P. 35-37.

139. A low-dose chest CT protocol for the diagnosis of COVID-19 pneumonia: a prospective study / S.M.H. Tabatabaei, H. Talari, A. Gholamrezanezhad [et al.] // Emergency Radiology. – 2020. – Vol. 27. – № 6. – P. 607-615.

140. Low-dose CT in COVID-19 outbreak: radiation safety, image wisely, and image gently pledge / S. Tofighi, S. Najafi, S.K. Johnston, A. Gholamrezanezhad // Emergency Radiology. – 2020. – Vol. 27. – № 6. – P. 601-605.

141. Chest MRI of patients with COVID-19 / Y.A. Vasilev, K.A. Sergunova, A.V. Bazhin [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – Vol. 79. – P. 13-19.

142. Walter S.D. Sample size and optimal designs for reliability studies / S.D. Walter, M. Eliasziw, A. Donner // Statistics in Medicine. – 1998. – Vol. 17. – № 1. – P. 101-110.

143. Comparison of Lung Ultrasound and Computed Tomography in the Diagnosis of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Wang, X. Luo, L. Wang [et al.] // Diagnostics (Basel, Switzerland). – 2021. – Vol. 11.

– № 8. – P. 1351.

144. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. – Mode of access: <https://covid19.who.int> (date of access: 25.01.2023). – [Electronic resource].

145. Small Solitary Ground-Glass Nodule on CT as an Initial Manifestation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia / T. Xia, J. Li, J. Gao, X. Xu // Korean Journal of Radiology. – 2020. – Vol. 21. – № 5. – P. 545-549.

146. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing / X. Xie, Z. Zhong, W. Zhao [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 296. – № 2. – P. E41-E45.

147. Pulmonary nodules: effect of adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR) technique on performance of a computer-aided detection (CAD) system-comparison of performance between different-dose CT scans / M. Yanagawa, O. Honda, A. Kikuyama [et al.] // European Journal of Radiology. – 2012. – Vol. 81. – № 10. – P. 2877-2886.

148. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19 / R. Yang, X. Li, H. Liu [et al.] // Radiology. Cardiothoracic Imaging. – 2020. – Vol. 2. – № 2. – P. e200047.

149. Clinical Potential of UTE-MRI for Assessing COVID-19: Patient- and Lesion-Based Comparative Analysis / S. Yang, Y. Zhang, J. Shen [et al.] // Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. – 2020. – Vol. 52. – № 2. – P. 397-406.

150. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections / Y. Yang, M. Yang, C. Shen, [et al.]. – medRxiv, 2020. – Mode of access: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021493v2> (date of access: 25.01.2023). – [Electronic resource].

151. Yeung A.W.K. The “As Low As Reasonably Achievable” (ALARA) principle: a brief historical overview and a bibliometric analysis of the most cited publications / A.W.K. Yeung // Radioprotection. – 2019. – Vol. 54. – № 2. – P. 103-109.

152. Lung involvement in patients with coronavirus disease-19 (COVID-19): a

retrospective study based on quantitative CT findings / N. Yu, C. Shen, Y. Yu [et al.] // Chinese Journal of Academic Radiology. – 2020. – Vol. 3. – № 2. – P. 102-107.

153. Zarb F. Developing optimized CT scan protocols: Phantom measurements of image quality / F. Zarb, L. Rainford, M.F. McEntee // Radiography. – 2011. – Vol. 17. – № 2. – P. 109-114.

154. Automated detection and quantification of COVID-19 pneumonia: CT imaging analysis by a deep learning-based software / H.-T. Zhang, J.-S. Zhang, H.-H. Zhang [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2020. – Vol. 47. – № 11. – P. 2525-2532.

155. Zhu X. Low-Dose Chest CT: Optimizing Radiation Protection for Patients / X. Zhu, J. Yu, Z. Huang // American Journal of Roentgenology. – 2004. – Vol. 183. – № 3. – P. 809-816.

156. Feasibility Study of Using Gemstone Spectral Imaging (GSI) and Adaptive Statistical Iterative Reconstruction (ASIR) for Reducing Radiation and Iodine Contrast Dose in Abdominal CT Patients with High BMI Values / Z. Zhu, X. Zhao, Y. Zhao [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. – № 6. – P. e0129201.