

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

На правах рукописи

ГОНЧАР АННА ПАВЛОВНА

**КОМПЬЮТЕРНОЕ ЗРЕНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ
ПОВЫШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ В
ВЫЯВЛЕНИИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖИРОВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ
ПЕЧЕНИ ПРИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ
ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**

3.1.25 - Лучевая диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
профессор,
доктор медицинских наук,
Нуднов Николай Васильевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СТЕАТОГЕПАТОЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Дизайн исследования	31
2.2. Характеристика пациентов.....	31
2.3. Методика выполнения КТ-исследования. Методика измерения плотности печени с помощью системы компьютерного зрения и врачом-рентгенолога.....	34
2.4. Описание модельного объекта	41
2.5. Методология исследования: описание этапов валидации системы компьютерного зрения и валидации ее эффективности в выявлении КТ-признаков стеатогепатоза	43
2.6. Статистический анализ	45
ГЛАВА 3. ВЫЯВЛЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СТЕАТОГЕПАТОЗА С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОГО ЗРЕНИЯ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1. Результаты определения точности определения плотности печени, валидации системы компьютерного зрения для сегментации печени и определения ее плотности	47
3.2. Результаты определения согласованности данных НДКТ и КТ в оценке плотности печени	54

3.3. Результаты оценки согласованности показателей плотности печени, определяемых врачом и системой КЗ	60
3.4. Результаты сравнения выявляемости стеатогепатоза при скрининге рака легкого по данным работы системы КЗ и заключений врачей-рентгенологов.....	66
3.5. Обсуждение результатов валидации системы КЗ для определения КТ-плотности печени	70
3.6. Клинические примеры использования системы КЗ для определения КТ-плотности печени	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление АЛТ

– аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза ГГТ

– гамма-глутамилтранспептидаза ДЗП –

диффузные заболевания печени ДИ –

доверительный интервал

ДЭКТ – двухэнергетическая компьютерная томография

ЖФПП – жировая фракция, взвешенная по протонной плотности

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – искусственный интеллект

ИМТ – индекс массы тела

КЗ – компьютерное зрение

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МР-спектроскопия – магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАЖГ – неалкогольный жировой гепатит

НДКТ – низкодозная компьютерная томография

ОБП – органы брюшной полости

ОГК – органы грудной клетки

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКО – среднее квадратическое отклонение

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ASIR – adaptive statistical iterative reconstruction

AUC – площадь под кривой

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine

FBP – filtered back projection

FLI – fatty liver index

HOMA1-IR – Homeostasis1 ModelAssessment of Insulin Resistance

HSI – hepatic steatosis index

HU – Hounsfield unitsL

– печень

LAP – lipid accumulation productsM

– арифметическое среднее Max –

максимальное значение

MBIR – model based iterative reconstruction

Me – медиана

Min – минимальное значение

MS-ELCAP – Mount Sinai Early Lung and Cardiac Action ProgramN

– число непропущенных значений

NELSON – The Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening TrialP

– значение P (p-value)

ROI – зона интересаS

– селезенка

SD – стандартное отклонение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время известно, что распространенность заболеваний печени, сопровождающихся стеатогепатозом, в особенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), интенсивно растет [29]. Диагностика стеатогепатоза на начальных стадиях ее развития является особенно важной, так как прогрессирование данного состояния, которое начинается с простого стеатоза, в сравнительно короткие сроки может привести к циррозу, развитию печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме [107]. Особенность данной патологии заключается в том, что на начальных этапах развития стеатогепатоза пациенты не имеют каких-либо специфических клинических проявлений, что затрудняет своевременное выявление болезни. Это диктует необходимость внимательного обследования большой группы населения на предмет оценки состояния печени путем применения инструментальных диагностических методов.

Сегодня в условиях широкого применения компьютерной томографии (КТ) имеется возможность дополнительной оценки состояния паренхимы печени [23]. Исследования по ретроспективной оценке бесконтрастной (нативной) КТ продемонстрировали высокие показатели чувствительности и специфичности метода при измерении плотности печеночной ткани. Так, по данным литературы, стеатогепатоз средней и тяжелой степени определяется при плотности печени (L) < 40 HU, по отношению плотности печени к плотности селезенки (L/S) $< 1-0,8$ и по разнице между плотностями печени и селезенки (L – S) < -10 HU [113]. При этом, по данным бесконтрастной КТ, определение наличия признаков стеатогепатита, а также фиброза печени не представляется возможным, так как плотностные характеристики не имеют специфических показателей. При проведении КТ органов грудной клетки (ОГК) в зону сканирования попадает, как правило, более 50 % объема печени, что позволяет дополнительно проводить оценку состояния этого органа. Это касается как протоколов стандартного КТ-

сканирования, так и низкодозного КТ (НДКТ), используемых для программ скрининга рака легкого. Так, в 2017 г. было опубликовано исследование, в котором оценивали распространенность стеатогепатоза среди пациентов, исследованных по программе скрининга рака легкого с помощью НДКТ [42]. Авторы утверждают, что при проведении ретроспективной оценки нативных компьютерных томограмм, в частности НДКТ ОГК, можно с высокой достоверностью выявлять признаки стеатогепатоза, что позволяет перспективно разработать оптимальную клиническую тактику для этих пациентов. Таким образом, появляется возможность проведения дополнительного, оппортунистического скрининга бессимптомно протекающего стеатогепатоза у пациентов группы риска по развитию рака легкого без использования дополнительных диагностических методов.

В связи с требованиями по проведению профилактических исследований в Российской Федерации для НДКТ имеются ограничения по дозе лучевой нагрузки до 1 мЗв [19]. При этом такое снижение дозы обуславливает более высокий уровень шума и, соответственно, более низкое качество изображения при НДКТ.

Денситометрия печени специалистом-рентгенологом осуществляется с оценкой изучаемой области площадью $> 100 \text{ мм}^2$. Вместе с тем оценка специалиста подразумевает затрату значительного объема временных ресурсов, особенно для обработки большого массива данных. В таких случаях для повышения эффективности измерений возможна разработка метода автоматической оценки денситометрии печени с последующим ее применением.

В автоматической оценке результатов цифровых изображений все шире используется компьютерное зрение (КЗ) – одна из технологий искусственного интеллекта, которая позволяет компьютерам и системам получать значимую информацию из цифровых изображений, видео и других визуальных данных для решения разного рода прикладных задач без полного или частичного участия человека. КЗ работает почти так же, как человеческое зрение, но у людей есть

преимущество. Человеческое зрение с помощью сетчатки, зрительных нервов и зрительной коры способно различать объекты, их пространственное положение, движение и многие другие функции. КЗ тренирует машины для выполнения этих функций, но КЗ должно делать это гораздо быстрее с помощью камер, данных и алгоритмов.

Несмотря на большое количество научных исследований в данной области, подавляющее большинство существующих алгоритмов характеризуются недостаточной информацией в рамках исследований КТ и НДКТ ОГК. В свою очередь, не удалось обнаружить результатов исследований о возможности использования автоматических методов количественной оценки плотности печени как маркера стеатогепатоза печени, по данным НДКТ, в скрининге рака легкого или КТ ОГК, выполняемой по другим клиническим показаниям (оппортунистическом скрининге), а также определения эффективности использования КЗ для автоматизации процесса выявления КТ-признаков стеатогепатоза на НДКТ-изображениях.

Степень разработанности темы

Широкая распространенность стеатогепатоза может служить поводом для проведения оппортунистического скрининга среди пациентов с бессимптомным течением заболевания. Несмотря на это, в настоящее время нет рекомендаций к его проведению, так как экономическая эффективность до конца неясна, а золотой диагностический стандарт включает в себя инвазивный и дорогостоящий метод – биопсию ткани печени [20; 95]. Тем не менее известно, что при наличии заболеваний, которые сопровождаются стеатогепатозом, значительно повышается риск заболеваемости и смертности, обусловленных метаболическим синдромом, сахарным диабетом второго типа (СД2) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Таким образом, оппортунистический скрининг стеатогепатоза при проведении диагностических исследований, выполняемых по другим причинам, может дать дополнительную клинически значимую и полезную информацию.

Денситометрия печени ручным методом осуществляется с помощью 3 возможных параметров: плотность изучаемой области самой печени в единицах Хаунсфилда (HU); разница плотности печени и селезенки ($L - S$); и печеночно-селезеночный индекс (L/S). Для денситометрии обычно достаточно одного КТ-среза, в котором выбираются от 1 до 6 областей интереса [102]. На протяжении последних лет было проведено большое количество исследований, которые позволили установить достоверные критерии стеатогепатоза на нативных компьютерных томограммах. Согласно исследованиям Kodama и соавт., содержание жира в печени около 30 % при гистологическом исследовании биоптата соответствует плотности печени на КТ < 40 HU, а содержание около 50 % – соответствует плотности < 30 HU [70]. Таким образом, достоверными и высокоспецифичными критериями диагностики стеатогепатоза средней и тяжелой степени являются следующие показатели: $L - S < -10$, $L/S < 0.8-1.0$ и плотность печени < 40 HU [65; 70; 92; 113].

Поскольку внимание рентгенологов при интерпретации КТ-снимков ОГК сконцентрировано в первую очередь на анализе «целевых» органов, велика вероятность, что врач может пропустить видимые изменения печени, даже если они попадают в зону исследования [17]. Создание автоматических программ, способных определять плотность печеночной ткани в пределах ее видимых в зоне исследования границ, может увеличить процент выявления бессимптомного течения стеатогепатоза и других заболеваний, изменяющих ее плотность [16].

Многие системы компьютерного зрения требуют задания диапазона допустимых плотностей органа для его выделения, однако вариация плотности печени слишком велика для использования в таких алгоритмах. Таким образом, для сегментации должны использоваться более сложные алгоритмы, учитывающие, кроме плотности, также форму органа. Несмотря на большое количество научных исследований в данной области, большинство

существующих алгоритмов характеризуются недостаточной точностью и надежностью работы, а также доступностью в рамках исследований КТ ОГК.

При использовании систем КЗ, корректно определяющих автоматическим методом плотность печени в пределах ее видимых в зоне исследования границ, степень точности измерений плотности печени может повыситься. Одним из способов решения этой задачи станет разработка автоматического алгоритма объемной денситометрии, который способен показать количественное соотношение плотности ткани к ее объему, что уточнит результаты анализа состояния печени даже при несовершенстве ее сегментации.

Цель исследования

Повышение эффективности выявления компьютерно-томографических признаков стеатогепатоза с использованием нецелевой низкодозной компьютерной томографии и компьютерного зрения.

Задачи исследования

1. Разработать критерии оценки эффективности работы системы компьютерного зрения в контексте автоматического определения плотности печени по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.
2. Определить соответствие результатов оценки плотности печени при стандартной и низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки.
3. Определить соответствие показателей оценки плотности печени при низкодозной компьютерной томографии, измеряемой врачом и системой компьютерного зрения.
4. Определить выявляемость компьютерно-томографических признаков стеатогепатоза при анализе низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки по результатам заключений врачей-рентгенологов и провести сравнительный анализ с показателями выявляемости этого патологического

состояния печени при использовании системы компьютерного зрения среди группы пациентов программы московского скрининга рака легкого.

Научная новизна

Осуществлена оценка плотности печени с помощью автоматического метода анализа данных низкодозной компьютерной томографии в рамках скрининга рака легкого (в условиях оппортунистического скрининга плотности печени) и определено соответствие результатов оценки плотности печени при низкодозной и стандартной компьютерной томографии.

Выявлены чувствительность и специфичность системы компьютерного зрения в определении плотности печени.

Разработаны алгоритм и критерии оценки работы системы компьютерного зрения для анализа плотности печени по данным низкодозной компьютерной томографии и проведена валидация диагностической точности системы компьютерного зрения в выявлении компьютерно-томографических признаков стеатогепатоза на большом клиническом материале.

Проведено сравнение результатов выявляемости признаков стеатогепатоза врачами-рентгенологами и системой компьютерного зрения по данным низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки среди пациентов московского скрининга рака легкого.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформулирована идея о возможности использования имеющихся данных низкодозной КТ, полученных при целевых исследованиях органов грудной клетки, для лучевой диагностики сопутствующего стеатогепатоза. Давая дополнительные сведения о сопутствующей патологии печени по данным низкодозной КТ органов грудной клетки, сокращаются этапы маршрутизации пациентов за счет исключения повторных исследований.

Результаты исследования системы компьютерного зрения выявили

возможности по снижению трудозатрат врачей-рентгенологов в выявлении КТ-признаков стеатогепатоза.

На основе полученной информации разработаны практические рекомендации по внедрению системы компьютерного зрения для оценки плотности печени по данным низкодозной КТ. Применение этих рекомендаций в работе отделений лучевой диагностики амбулаторного звена позволит повысить эффективность и информативность КТ-исследований органов грудной клетки, выполняемых в рамках как программы скрининга рака легкого, так и планового обследования.

Основные положения, выносимые на защиту диссертации

1. Разработанные критерии оценки эффективности работы системы компьютерного зрения для автоматического определения плотности печени способствуют повышению качества выявления КТ-признаков стеатогепатоза как при выполнении стандартной плановой КТ ОГК, так и низкодозной КТ ОГК, выполняемой в рамках скринингового исследования.
2. Показатели плотности печени при низкодозной и стандартной КТ достоверно коррелируют между собой, что позволяет использовать низкодозные протоколы КТ ОГК для выявления стеатогепатоза. Валидирована система компьютерного зрения в оценке плотности печени для выявления КТ-признаков стеатогепатоза по данным низкодозной КТ ОГК.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научной работы используются в отделении лучевой диагностики ООО «ГУТА-КЛИНИК».

Личный вклад автора

Автор непосредственно осуществила все этапы данного исследования, включая постановку исследовательской задачи, сбор и анализ данных, обсуждение и публикацию результатов. Совместно с разработчиками программного обеспечения для автоматического определения плотности печени автором разработаны основные критерии функционирования системы КЗ, а также проведена ее валидация.

Апробация диссертации

Основные положения диссертационной работы обсуждены на внутренней конференции ГБУЗ «НПКЦ ДИТ ДЗМ» (Москва, 2018 г.); конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2018 г.); Европейском конгрессе радиологов (Вена, 2019 г.); XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» (Москва); конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2019 г.); Итоговой конференции Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2019 г.); Европейском конгрессе радиологов (Вена, 2020 г.); конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2020 г. (Москва); Европейском конгрессе радиологов (Вена, 2022 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании ученого совета ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» 10 марта 2023 г.

Связь работы с научными программами, планами научно-исследовательской работы

Работа выполнена в рамках реализации следующих научно-исследовательских работ ГБУЗ «НПКЦ ДИТ ДЗМ»: «Разработка и реализация концепций скрининга и ранней лучевой диагностики онкологических и иных заболеваний» (2017–2019 гг.); «Разработка и реализация концепций скрининга и

лучевой диагностики онкологических, сердечно-сосудистых и иных заболеваний» (2020–2022 гг.).

Публикации по теме диссертационной работы

По результатам диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ в периодических изданиях, включая 4 статьи в российских рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК, и 1 статья в журнале из перечня Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 22 отечественных и 95 иностранных источников. Представленный материал проиллюстрирован 31 рисунком и 6 таблицами.

ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНО- ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СТЕАТОГЕПАТОЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Стеатогепатоз – патологическое состояние печени, характеризующееся ее жировой дистрофией (накоплением в ткани печени свободных жирных кислот и триглицеридов) [22]. Основными причинами развития стеатогепатоза являются метаболические нарушения и токсическое влияние на печень [12; 85].

Классификация стеатогепатоза основана на гистологических изменениях: I ст. – умеренно выраженное очаговое средне- и крупнокапельное ожирение печеночных клеток ($< 33\%$); II ст. – умеренно выраженное диффузное мелко-, средне-, крупнокапельное, преимущественно внутриклеточное ожирение ($33\text{--}66\%$); III ст. – выраженное диффузное крупнокапельное ожирение с внеклеточным ожирением и образованием жировых кист ($> 66\%$) [82].

НАЖБП – самая частая нозологическая единица стеатогепатоза. Ее выявляемость в мире – $6,3\text{--}33,0\%$, а у пациентов с ожирением – $62\text{--}93\%$. По результатам исследования DIREG 2, около $37,3\%$ населения России имеют НАЖБП [10]. Одним из основных механизмов развития заболевания является инсулинорезистентность, приводящая к нарушению липидного и углеводного обмена [100, 52]. НАЖБП у худых пациентов может являться следствием различных геномных мутаций, гормональных нарушений и т. п. [15].

В литературе имеются данные о влиянии стеатогепатоза на течение и дебют ССЗ, СД2, колоректального рака, хронической болезни почек (ХБП) [82, 30, 29, 59, 70]. Известно, что наличие НАЖБП является одним из определяющих факторов исхода ССЗ, при этом риск развития ССЗ повышается при прогрессировании НАЖБП в неалкогольный жировой гепатит (НАЖГ) [59, 70]. Можно рассматривать НАЖБП как фактор риска развития ССЗ и даже смертности [84]. При этом пациентов с НАЖБП, но без признаков наличия факторов риска атеросклеротического поражения сосудов (артериальной гипертензии, курения, СД2, ожирения, ХБП) относят к группе с низким до

среднего риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [82,92].

Отдельно стоит указать на то, что пациенты с признаками стеатогепатоза тяжелее переносят инфекционные заболевания, в частности коронавирусную инфекцию (COVID-19). Так, наличие НАЖБП повышает риск прогрессирования тяжести состояния пациента, удлиняет его период госпитализации, является негативным предиктором развития смертельного исхода [101, 72, 62, 111, 17].

Стоит отметить, что цирроз печени на фоне НАЖБП входит в число первых 3 показаний к трансплантации печени [80, 8]. При этом у 48–90 % больных НАЖБП протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании [1, 16].

Лабораторные данные также неспецифичны и обнаруживаются на стадии стеатогепатита: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2 раза, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидаза (при этом повышение активности этого фермента может быть изолированным), щелочной фосфатазы, общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5–2 раза) [35]. Также могут наблюдаться изменения липидного профиля за счет повышения содержания триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л), снижение липопротеинов высокой плотности ($< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л у женщин), повышение липопротеинов низкой плотности.

Отдельно стоит упомянуть о существовании тестов, предсказывающих наличие признаков стеатогепатоза при последующих инструментальных исследованиях. К ним относятся такие индексы, как fatty liver index (FLI), hepatic steatosis index (HSI), lipid accumulation products (LAP). Данные тесты включают в себя антропометрические и лабораторные показатели, с помощью которых можно определить дальнейшую тактику ведения пациента [113, 23, 71]. Известно, что с помощью тестов FLI и LAP можно с высокой точностью спрогнозировать наличие НАЖБП [46]. Носов и соавт. в своем исследовании оценивали возможности сочетания индексов FLI и теста инсулинорезистентности Homeostasis1 Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA1-IR) путем построения модели многофакторной логистической регрессии с целью

прогнозирования наличия НАЖБП, что также показало хорошие результаты [18].

Тем не менее при подозрении на стеатогепатоз золотым стандартом диагностики являются данные гистологического исследования биоптата печени. Метод имеет ряд ограничений, связанных с погрешностью забора материала, противопоказаниями к его проведению в случае наличия подпеченочного холестаза, холангита, нарушения гемостаза, удлинения протромбинового времени, тромбоцитопении, асцита, амилоидоза, наличия жидкостных образований. В этих случаях предпочтение отдается инструментальным методам визуализации [16, 91].

При этом анализ литературы показал, что методы лучевой диагностики имеют достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности в выявлении стеатогепатоза [91, 65, 22]. К данным методам, которые сегодня используются для оценки состояния паренхимы печени, относятся ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), что отражено проведенном нами в литературном обзоре [6].

УЗИ является безопасным неинвазивным недорогим и распространенным методом, методом первой линии в диагностики изменений печени, в частности ее стеатоза [25]. По данным Ballestru и соавт., показатели чувствительности и специфичности УЗИ для диагностики стеатогепатоза варьируют во многом из-за оператор-зависимости метода, а также при наличии у пациента ожирения (индекс массы тела (ИМТ) $> 40 \text{ кг/м}^2$) [25]. УЗИ имеет ограничения в чувствительности при ожирении $< 20 \%$, по некоторым данным, $< 30 \%$ печеночных клеток, тем не менее ряд исследований показали противоположные результаты, а именно высокую информативность в определении стеатогепатоза первой степени [25; 33; 47]. В свою очередь, по данным Hernaez и соавт., при сравнении данных УЗИ с показателями гистологии в выявлении стеатогепатоза средней и тяжелой степеней поражения чувствительность и специфичность составили 85 и 95 % соответственно [60].

При этом использование УЗИ печени в сочетании с вышеуказанным

индексом FLI (УЗИ-FLI) дает возможность определить степень стеатогепатоза наиболее точно, имея при этом хорошие показатели корреляции с гистологическими данными, а также с параметрами метаболических изменений организма. В частности, по данным Ballesri и соавт., показатели УЗИ – $FLI \geq 2$ наиболее точно выявляют признаки стеатогепатоза при поражении 10 % печени по данным гистологии, имея при этом высокие показатели чувствительности (90.1 %) и специфичности (90 %). При этом значение УЗИ – $FLI \geq 3$ при поражении ≥ 30 % печени также имеют высокие показатели чувствительности (86.4 %) и специфичности (92.5 %) [26].

Другим методом инструментальной диагностики, который отличается высокими показателями точности, является МРТ. Применение метода оценки жировой фракции, взвешенной по протонной плотности (ЖФПП), имеет высокие показатели чувствительности и специфичности в оценке стеатогепатоза печени (68 и 98 % соответственно), а также дает возможность с высокой точностью выявить признаки стеатогепатоза даже при поражении печени на 5 % [36; 59; 72]. Указанный метод более привлекателен в использовании относительно МР-спектроскопии, так как не требует постобработки данных, к тому же подавляющее большинство МР-сканеров не имеют доступа к спектроскопии [49; 98]. Тем не менее Nouredin и соавт. в своем исследовании выявили, что чем выше объем жирового содержимого в печени, тем ниже точность МРТ ЖФПП, тогда более высокие показатели чувствительности были определены для выявления небольших участков жирового перерождения относительно гистологических данных [89]. Metin и соавт. в своем исследовании также подчеркивают важность применения МРТ в выявлении участков фокального стеатогепатоза, особенно в рамках дифференциации с метастатическим очаговым поражением [88]. Но даже несмотря на преимущества в использовании МРТ ЖФПП, в особенности для выявления стеатогепатоза I степени, МРТ имеет ограничения для диагностики пациентов с ожирением из-за невозможности проведения исследования, учитывая габаритные параметры апертуры отдельного томографа [39].

В свою очередь, одним из перспективных методов исследования стеатогепатоза является КТ [37; 54]. Измерение плотности печени на компьютерных томограммах является высокоспецифичным неинвазивным методом для выявления стеатогепатоза и оценки степени его выраженности, особенно в тех случаях, когда заболевание протекает бессимптомно и отсутствуют явные факторы риска [32; 95; 99]. Впервые достоверную связь между снижением плотности печени на КТ и повышением содержания жира в печени при биопсии выявили еще в 1980 г., когда только начиналось изучение диагностических возможностей КТ [38].

Для денситометрии печени используются КТ-данные, полученные без применения внутривенного контрастирования [66; 69; 70]. Измерение плотности печени врачом-рентгенологом осуществляется с помощью 3 возможных параметров: плотность изучаемой области самой печени, разницы плотностей печени и селезенки ($L - S$) и печеночно-селезеночный индекс (L/S). Денситометрия проводится путем оценки от 1 до 6 изучаемых областей площадью $> 100 \text{ мм}^2$, выделенных с помощью стандартных инструментов программно-аппаратного комплекса рентгенолога в периферических отделах печени [102].

В свою очередь, на нативных томограммах неизменная паренхима печени имеет более высокие денситометрические показатели, чем плотность крови, лимфы и желчи в печеночных сосудах, тогда как при развитии стеатогепатоза плотность постепенно снижается, вплоть до отрицательных значений по шкале Хаунсфилда [73]. Так, Park и соавт. доказали, что при использовании стандартных КТ-протоколов сканирования показатели плотности печени будут $< 42 \text{ HU}$, $L - S < -9 \text{ HU}$ и $L/S < 0.9$ и будут иметь специфичность в 100 % и отражать 30% жировое перерождение от всего объема печени [92]. В другом исследовании, проведенном Pickhardt и соавт., критерий плотности печени $< 48 \text{ HU}$ показал 100%-ную специфичность при отсутствии ложноположительных результатов [95].

Согласно исследованиям Kodama, для оценки стеатогепатоза достаточно

одного критерия плотности: содержание жира в печени около 30 % при гистологическом исследовании биоптата соответствует плотности на КТ < 40 HU, а содержание жира около 50 % соответствует плотности < 30 HU [70]. Таким образом, достоверными и высокоспецифичными критериями диагностики стеатогепатоза средней и тяжелой степени являются следующие показатели: $L - S < -10$, $L/S < 0.8-1.0$ и плотность печени < 40 HU [65; 70; 92; 113]. Тем не менее КТ имеет низкие показатели чувствительности при выявлении слабовыраженного жирового перерождения печени (до 30 % жировой фракции): 46–57 и 88,1–93,5 % соответственно; в таких случаях КТ имеет значительно большую чувствительность по сравнению с УЗИ, МРТ и МР-спектроскопией. Таким образом, КТ имеет ограничения в выявлении стеатогепатоза легкой степени тяжести, но при этом имеет хорошие показатели в выявлении более выраженного жирового перерождения.

В свою очередь, для оценки степени стеатогепатоза также возможно использование КТ-изображений, полученных с применением контрастного препарата. Для этого проводится оценка степени контрастирования печени путем определения разницы между показателями плотности, полученными в нативной и портальной фазах контрастирования, при нормальных показателях увеличения плотности на ≥ 50 HU [34]. Так, в своем исследовании van Cooten соавт. выявили, что показатели плотности печени у контрольной группы были значительно выше, чем у пациентов со стеатогепатозом как при объективной, так и субъективной оценке [44]. При этом авторы отмечают значительное снижение количества йода на килограмм массы тела среди группы пациентов со стеатогепатозом при наличии следующей закономерности: чем выше масса тела, тем чаще встречается стеатоз печени. В связи с этим авторы подтверждают данные других исследований, предлагающих корректировать объем вводимого контрастного препарата относительно массы тела с целью получения более однородных данных для сравнения пациентов с разными показателями ИМТ [44; 86]. Тем не менее использование контрастного препарата при КТ-исследованиях сопровождается повышением лучевой нагрузки, что вводит ограничения в

рамках использования данного метода.

Не стоит забывать и про двухэнергетическую КТ (ДЭКТ), с помощью которой также возможна оценка стеатогепатоза путем расчета жирового содержимого по данным йодной карты [63]. Choi и соавт. в своем исследовании выявили соответствие показателей плотности печени, $L - S$ и L/S , полученных при анализе виртуальных бесконтрастных изображений и стандартной бесконтрастной КТ при стеатогепатозе [43]. Тем не менее несмотря на то, что показатели плотности печени и селезенки были достоверно ниже, по данным виртуальных бесконтрастных изображений, значимой разницы в выявлении стеатогепатоза выявлено не было. При этом стоит учитывать, что вероятность сопровождения стеатогепатоза избыточным депонированием железа в гепатоцитах (и наоборот) может исказить данные [111]. Также в настоящее время малоизучено влияние фиброзных изменений печени на количественную оценку стеатогепатоза при ДЭКТ [112].

Другим перспективным методом дифференциальной диагностики стеатогепатоза и неизменной печени является радиомика. В своем исследовании Номануниeh и соавт. проводили оценку точности применения радиомики в выявлении стеатогепатоза и других диффузных патологических изменений печени [61]. Полученные результаты показывают возможности применения данного метода в дифференциальной диагностике здоровой печени и стеатогепатоза, цирроза, отложений амиодарона и чрезмерного накопления железа, используя при этом только один срез бесконтрастного КТ-изображения. Авторы утверждают, что внедрение радиомики как в исследовательскую, так и клиническую практику позволит повысить эффективность проводимых исследований. В свою очередь, использование текстурного анализа может быть перспективным для определения степени фиброза печени, который является осложнением стеатогепатоза и который в большинстве случаев затруднительно выявить при выполнении стандартной бесконтрастной КТ [36].

Также стоит упомянуть о другом, косвенном методе, который используется в КТ и может указать на вероятное наличие стеатогепатоза. Так,

Gaba и соавт. установили прямую связь между степенью ожирения и наличием стеатогепатоза: чем выше показатели толщины жировой прослойки, измеренной на томограммах, тем выше вероятность выявления стеатогепатоза, особенно у мужчин [52]. Аналогичные показатели были получены Taydas и соавт. [106]. Тем не менее следует признать, что КТ-денситометрия печени сама по себе вполне соответствует целям выявления КТ-признаков стеатогепатоза и может широко использоваться в клинической практике [115]. В клинической практике КТ-денситометрия нашла свое применение в нескольких направлениях. В работе по изучению влияния препаратов на гепатоциты, применяемых для лечения СД2, была выявлена связь между изменениями плотности печени и биохимическими показателями. Так, при проведении 16-недельного курса терапии СД2 пациентам трижды выполняли денситометрические исследования печени и измерение уровня АЛТ: перед началом лечения, на 8 и 16 неделях. Анализ результатов позволил установить, что чем ниже плотность печени, тем выше уровень АЛТ в сыворотке крови, и наоборот. Таким образом, имеется тесная корреляционная связь между данными денситометрии и степенью повреждения гепатоцитов, что делает возможным применение этого метода для оценки эффективности лечения стеатогепатоза у пациентов с СД2, страдающих ожирением [24; 48; 56].

В другом исследовании Воусе и соавт. установили, что факторы риска, влияющие на развитие стеатогепатоза, такие как гепатит, СД2, дислипидемия, артериальная гипертензия, употребление алкоголя, слабо отражаются на показателях чувствительности денситометрии в выявлении стеатогепатоза (частота составляет от 1.9 до 37.5 %) при весьма, однако, высокой специфичности (77.6–92.4 %). Вместе с тем эти значения меняются при оценке показателей в группе пациентов с ИМТ > 25: показатели чувствительности составляют 92.8 % при наличии гепатоза средней и высокой степени тяжести в совокупности с относительно низкой специфичностью (37.5 %) [32]. Таким образом, открывается возможность учитывать денситометрические данные в выявлении стеатогепатоза даже в тех случаях, когда оценка факторов риска затруднена, а

клиническая картина отличается неопределенностью.

Использование денситометрии печени имеет двоякое место в онкологии. Так, имеются данные, что наличие стеатогепатоза не влияет на появление очагов метастатического поражения печени и выживаемость при раке прямой кишки [30]. С другой стороны, в случаях онкологического поражения печени с помощью КТ-денситометрии также возможно динамическое наблюдение за изменением плотности новообразования [51].

Стоит отметить, что денситометрия печени может применяться не только при исследованиях КТ брюшной полости, но и при КТ ОГК, когда печень лишь частично попадает в поле зрения, так как диффузные заболевания печени обычно изменяют ее плотность равномерно [91; 108]. В свою очередь, в настоящее время в широкую практику успешно внедряется метод НДКТ, позволяющий добиться высокой диагностической эффективности при значительном снижении дозы лучевой нагрузки.

В контексте низкодозных исследований одной из основных задач является сохранение диагностического качества КТ-изображений в условиях повышения уровня шума. Таким образом, при денситометрическом исследовании существует техническая проблема влияния разных алгоритмов шумоподавления на показатели плотности печени [101]. Среди алгоритмов шумоподавления наиболее используемыми являются итеративные реконструкции, которые, в отличие от *filtered back projection* (FBP), позволяют значительно снизить дозу лучевой нагрузки и уровень шумовых помех при получении изображения. Pickhardt и соавт. в своем исследовании проводили сравнение различных алгоритмов шумоподавления при выполнении бесконтрастной низкодозной КТ органов брюшной полости (ОБП). Ими было установлено, что среди использованных алгоритмов (*model based iterative reconstruction* (MBIR), *adaptive statistical iterative reconstruction* (ASIR) и FBP) субъективное улучшение качества изображения, достаточное для анализа данных, достигается применением алгоритма MBIR [93]. При этом стоит отметить, что многие из таких фильтров коммерциализированы, что ограничивает их повсеместное использование [101].

Не следует сбрасывать со счетов и особенности технических характеристик томографической аппаратуры разных производителей, что может приводить к неоднородности получаемых денситометрических данных [102]. Это объясняется разной толщиной срезов, получаемых за один оборот рентгеновской трубки, и использованием того или иного фильтра обработки «сырых» данных. В свою очередь, Birnbaum и соавт. доказали, что величина силы тока на рентгеновской трубке не влияет на точность измерения средней плотности ткани. Данное обстоятельство позволяет проводить исследование пациента, не подвергая его высоким лучевым нагрузкам, при условии, что минимальная сила тока будет оптимальной для получения качественного изображения. При этом стоит помнить, что уровень шума изображения находится в обратно пропорциональной зависимости с квадратным корнем показателя тока трубки [31].

Одновременно с решением задачи по снижению лучевой нагрузки и сохранением диагностического качества КТ-изображений возникает следующая цель: автоматизация процесса определения КТ-плотности печени. В рамках КТ-исследований ОГК такая задача обусловлена направлением внимания рентгенологов в первую очередь на анализ целевых органов, и существует вероятность, что врач пропустит видимые изменения печени, даже если они попадают в зону исследования. Наглядной иллюстрацией этого послужило исследование Drew и соавт., в котором опытных рентгенологов просили выполнить рутинную задачу по выявлению очагов в легких по данным КТ ОГК [50]. В последний снимок авторы включили изображение гориллы, который в 48 раз превышал средний размер легочного узла. Тем не менее 83 % радиологов не увидели его, хотя, согласно показаниям системы считывания движений глаз, они смотрели прямо на нужный участок изображения. Таким образом, использование систем искусственного интеллекта, способных автоматически выделять печень и обнаруживать отклонения денситометрических показателей, может существенно оптимизировать работу рентгенологов. Другим преимуществом использования автоматизированных систем анализа КТ-изображений является

объективизация и высокая воспроизводимость результатов, не подверженная погрешностям и ошибкам врачей-рентгенологов [72].

В рамках разработки такой системы первоначально необходимо добиться качественной сегментации КТ-изображений печени. На данный момент разработаны несколько математических алгоритмов, позволяющих сегментировать печень [79; 110]. Так, Liao и соавт. разработали систему по автоматической сегментации печени для ее последующей волюмометрии, основанной на посрезовом оконтуривании органа путем повышения контраста между печенью и окружающими структурами с последующим «удалением» сосудов [79]. В разработке других авторов сегментация печени проводилась на основе использования воксельных изображений, сформированных путем метода проекции максимальной интенсивности [110]. Коллектив других авторов разработал алгоритм, основанный на формировании трехмерных изображений, полученных путем расчета примерной формы печени и последующей обработки данных [81]. Использование вариаций форм печени в качестве основы для разработки автоматического выделения печени было применено Spinczyk и соавт.: система моделирует изначально заданные шаблоны форм печени путем математических расчетов [103]. Однако использованные наборы в указанных работах включали только КТ-исследования с применением контрастного препарата, включая исследования, содержащие образования печени, что, безусловно, повышает качество сегментации органа, при этом авторы не проводили оценку работы системы в условиях, когда плотность печени значительно снижена.

Одним из направлений в разработке системы автоматической сегментации печени стали работы с применением нейронных сетей. Так, Graffy и соавт. провели анализ работы алгоритма сегментации печени, основанного на применении нейронных сетей. Авторы отмечают хорошее качество работы алгоритма с использованием нативных КТ-изображений печени, однако программное обеспечение, реализующее данный алгоритм, на текущий момент не является коммерчески доступным [55]. Другим ограничением использования

нейросетей является высокая стоимость оборудования и прямая, тесная зависимость от обучающего набора данных: чем ниже качество отобранных для обучения КТ-данных, тем хуже точность работы нейросети [80; 117].

Таким образом, на данный момент нет единственно правильного и наиболее оптимального решения в реализации систем автоматической сегментации печени и при этом по-прежнему сохраняется проблема использования нативных изображений.

Хотя указанные данные и позволяют решить задачу по ее автоматической волюмометрии, они одновременно являются базой для создания систем автоматического определения плотности печени. Определенным преимуществом использования такой системы перед мануальным измерением является определение среднего значения плотности всего сегментированного органа, а не локально выделенных областей интереса [72]. Это обусловлено тем, что в дорсальных отделах печени ее плотность ниже относительно других отделов за счет эффекта комптоновского рассеивания рентгеновского излучения [53]. К тому же результаты измерения плотности мануальным методом могут иметь высокий разброс значений, что усложняет стандартизацию метода [40]. Использование такого метода в рамках выявления стеатогепатоза может быть также эффективно при наличии фокальной формы данного состояния, однако его выявляемость составляет около 3 % среди здорового населения [58]. В таких случаях визуальный контроль с возможной коррекцией данных может быть уместен при проведении крупномасштабных исследований. Также следует учитывать тот факт, что ряд алгоритмов выделения изображений печени требует задания диапазона допустимых плотностей органа, что, в свою очередь, вводит ряд сложностей, обусловленных широкой вариацией плотности печени с возможным перекрытием соседних органов [62; 72].

Другим примером работы системы автоматического определения плотности печени является разработка Kullberg и соавт., которая производит оценку плотности печени путем ее измерения по одному срезу толщиной в 5 мм [72]. Однако в условиях неоднородности органа, как, например, в случаях

наличия дополнительных образований печени или вышеупомянутого фокального стеатогепатоза, полученные результаты могут быть искажены.

Также имеется разработанная Кульбергом и соавт. система КЗ для автоматического определения плотности печени. При поиске положения печени математические основы предложенного авторами алгоритма используют корреляционные методы сравнения с набором предопределенных шаблонов формы. При этом система допускает большую вариабельность денситометрических характеристик печени, характерную для органа с патологическими изменениями, поскольку алгоритм сегментации работает без априорных гипотез о плотности печени и окружающих органов. Благодаря этому становится возможным выделять печень со значительными отклонениями плотности от нормы. В свою очередь, алгоритм автоматического определения денситометрических характеристик учитывает возможную неоднородность органа, а при наличии в анализируемом объеме нескольких областей с различными значениями плотности (нормальная ткань и патологические образования) показатели плотности рассчитываются отдельно для каждой области. К тому же данная система позволяет проводить анализ плотности печени в условиях, когда орган лишь частично попадает в область сканирования. Среди доступных систем автоматической сегментации печени имеется программа CT Liver Analysis, входящая в состав программного обеспечения IntelliSpace Portal (Philips) [45]. Система автоматически обнаруживает печень на КТ-исследовании, однако часто не находит печень, рентгеновская плотность которой значительно отличается от нормальной (+50 – +60 HU). Кроме того, эта система не может работать со значительным количеством исследований, содержащих неполное изображение печени.

Использование системы искусственного интеллекта (ИИ) для выявления стеатогепатоза по данным КТ также нашло свое место. Так, Pickhardt и соавт. проводили оценку степени стеатогепатоза по данным КТ-исследований с применением контрастного препарата с помощью системы ИИ [94]. В исследовании использовалась система автоматической волюмометрии печени

селезенки с расчетом показателей плотности органов и последующим определением показателя $L - S$. Полученные результаты свидетельствуют о возможности проведения с помощью системы ИИ точной оценки стеатогепатоза тяжелой степеней перерождения, сравнимой с показателями, полученными при использовании ЖФПП на МРТ. Graffy и соавт. также использовали для выявления стеатогепатоза систему ИИ и данные нативной КТ ОБП, однако возможности разработки не оценивались на КТ ОГК [55].

Таким образом, сохраняется вопрос о первоначально точном выделении печени и последующем количественном определении плотности выделенной зоны интереса, особенно в условиях наличия патологических состояний, при которых меняется форма печени и ее плотность становится неоднородной (поликистоз, новообразования, состояния после резекции и т. д.), уменьшается разность плотности с окружающими органами и тканями (выпот вокруг печени или плевральный выпот). Также следует учитывать, что существуют заметные различия нормальных вариантов форм печени, однако на данный момент единая классификация таких вариантов еще не разработана. Исходя из всего вышеперечисленного, создание автоматических программ, способных корректно сегментировать и определять плотность объема всей массы печеночной ткани, может увеличить выявляемость КТ-признаков стеатогепатоза.

Учитывая диагностические возможности КТ-аппаратов и высокую распространенность диффузных заболеваний печени (ДЗП), следует уделить особое внимание раннему выявлению патологий печени. Одним из решений может стать оппортунистический скрининг, который подразумевает проведение различных тестов (исследований) на выявление заболевания или факторов риска при обращении человека за любой медицинской помощью или советом специалиста. Так, в России к оппортунистическому скринингу можно отнести измерение артериального давления (АД), уровня глюкозы, осмотр женщин гинекологом, флюорографию при обращении за медицинской помощью в связи с любым заболеванием/состоянием [9].

В свою очередь, с внедрением в клиническую практику НДКТ в качестве скрининга рака легкого удалось установить, что данный метод применим к выявлению ранней патологии других органов, в том числе печени. Van de Wieli соавт. с помощью исследования The Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial (NELSON) установили, что у 3,9 % пациентов при проведении скрининга рака легкого имелись изменения со стороны печени [109]. В другом исследовании, проведенном MacRedmond и соавт. патология печени и почек в совокупности была обнаружена у 9,1 % пациентов программы скрининга рака легкого с помощью НДКТ [83]. Обращаясь к исследованиям, в раках которых проводили КТ ОГК по стандартному протоколу, можно отметить, что процент выявления заболеваний гепатобилиарного тракта и почек составил 7,3 и 2,5 % соответственно [73; 90].

В 2017 г. Chen и соавт. провели исследование по выявлению стеатогепатоза среди курящих пациентов, прошедших скрининг рака легкого с помощью НДКТ. Из 170 пациентов 5,3 % имели данную патологию. В этой же работе была выявлена прямая связь между наличием эмфиземы легких и развитием стеатогепатоза, что связывают со снижением уровня α_1 -антитрипсина [42].

При проведении скрининга колоректального рака с помощью КТ также есть возможность оценить печень на наличие патологических изменений [32; 59]. Воусе и соавт. провели исследование о выявлении стеатогепатоза среди 3357 бессимптомных пациентов, прошедших бесконтрастную НДКТ-колонографию для скрининга колоректального рака. Стеатогепатоз в фазе прогрессирования или уже достигший среднетяжелой стадии (≤ 40 HU) был определен у 6.2 % (208/3375). Начальная стадия была отмечена у 45.9 % больных ($L/S \leq 1.1$) (1542/3375) [32].

Таким образом, указанные примеры подтверждают наличие возможности качественного проведения дополнительной оценки плотности печени с помощью КТ в рамках оппортунистического скрининга. В свою очередь, сегодня в условиях широкой распространенности стеатогепатоза и бессимптомного

течения данного патологического состояния становится понятной целесообразность проведения оценки плотности печени на компьютерных томограммах с помощью систем автоматического анализа КТ-изображений печени.

Основываясь на этих данных, мы поставили перед собой цель в виде расширения диагностической информативности выявления КТ-признаков стеатогепатоза с использованием нецелевой НДКТ и КЗ на примере данных московского скрининга рака легкого.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено ретроспективно.

Для изучения эффективности выявления КТ-признаков стеатогепатоза с использованием нецелевой НДКТ ОГК и КЗ исследование было разделено на 2 основных этапа:

- 1) Валидация системы КЗ для сегментации печени и определения ее плотности.
- 2) Валидация эффективности системы КЗ в выявлении КТ-признаков стеатогепатоза.

Для выполнения этих этапов, на наш взгляд, было необходимо следующее:

- разработать критерии оценки эффективности работы системы КЗ для автоматического определения плотности печени;
- определить согласованность данных НДКТ и КТ в оценке плотности печени;
- оценить согласованность показателей плотности печени, определяемых врачом и системой КЗ;
- сравнить выявляемость КТ-признаков стеатогепатоза при скрининге рака легкого по результатам работы КЗ и заключениям врачей-рентгенологов.

2.2. Характеристика пациентов

Для проведения исследования проанализированы данные 823 пациентов амбулаторного кластера, которым была выполнена КТ ОГК в период с 2017 по 2019 гг. Такой временной промежуток обусловлен работой пилотного проекта московского скрининга рака легкого, в рамках которого пациенты из группы риска проходили НДКТ ОГК.

Набор данных пациентов осуществлялся с помощью автоматического генератора случайных чисел в заданном числовом диапазоне с применением простой случайной выборки для рандомизации.

Общая выборка была сформирована последовательно. В связи с ретроспективным анализом исходных данных дополнительные

информированные согласия не требовались.

Пациенты, отобранные для диссертационной работы, представляли собой 2 группы населения: те, которым была проведена НКДТ ОГК в рамках профилактического обследования при трудоустройстве в медицинскую организацию, и те, кто входил в группу скрининга рака легкого с помощью НКДТ ОГК. Из них отдельно выделили пациентов, которым в рамках дообследования провели КТ ОГК по стандартному протоколу сканирования или КТ ОБП.

Исследование имело 2 этапа. В свою очередь, 2-й этап был разделен на 3 подэтапа.

На рисунке 1 представлена последовательность формирования выборки пациентов для каждого из этапов исследования в соответствии с его дизайном (рисунок 1).

Критерии исключения

При формировании выборки из исследования исключались КТ-изображения, содержащие признаки металлических и инородных включений на уровне печени. Также исключались некорректно выполненные исследования при наличии выраженных двигательных артефактов, нарушениях укладки (расположенных при исследовании вдоль туловища руках). Такие условия позволяли минимизировать риски ошибки оконтуривания печени при автоматической обработке изображений, а также минимизировать вероятность искажения плотностных показателей плотности печени.

Принципиально важным критерием в условиях работы системы КЗ стало исключение из исследования КТ-изображений с некорректно сегментированной печенью, так как это может привести к неправильному расчёту средних значений плотности органа.

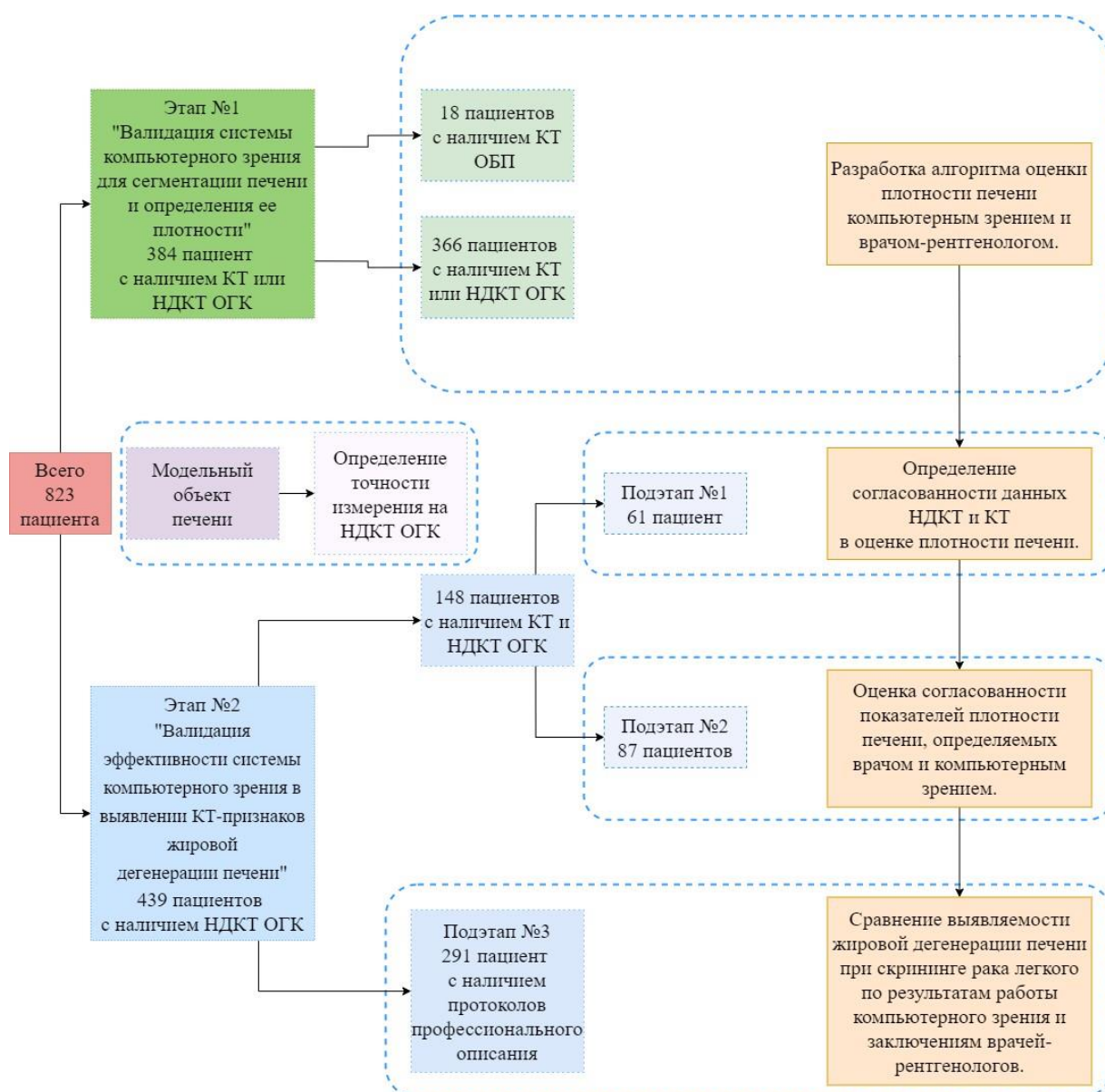


Рисунок 1. Дизайн исследования.

В схеме указаны пути формирования групп пациентов. В рамках с пунктирной линией выделены группы пациентов с соответствующими задачами исследования, для которых они отобраны.

В рамках второго этапа диссертационного исследования были введены дополнительные критерии исключения:

- из 1-й группы пациентов, отобранной для проведения первого и второго подэтапов, были исключены те пациенты, которым была проведена только НДКТ и, таким образом, отсутствовало дополнительно выполненное КТ-исследование;

- из 2-й группы пациентов, отобранных для проведения третьего подэтапа, были исключены пациенты, у которых отсутствовали данные протоколов описания НДКТ-исследований.

На всех этапах исследования формирование выборки проводилось путем фильтрации текстовых протоколов описания и заключений исследований по поиску ключевых слов с последующим пересмотром протоколов отобранных исследований.

2.3. Методика выполнения КТ-исследования. Методика измерения плотности печени с помощью системы компьютерного зрения и врачом-рентгенологом

Протоколы сканирования

Выбранные для анализа КТ-исследования были проведены в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь взрослому населению.

Все НДКТ и КТ-исследования выполнялись на двух моделях 64- срезовых томографов Canon Aquilion 64 и Canon Aquilion CLX (Canon medicalsystems, Japan) без применения алгоритмов итеративной реконструкции. Толщина срезов составляла 1 мм. КТ-реконструкции, выбранные для анализа, являлись мягкоткаными – FC07.

Сканирование ОГК проводилось в диапазоне от верхушек легких до плевральных синусов, включая верхние отделы брюшной полости, направление сканирования во всех случаях выбиралось каудо-краниальное (рисунок 2). Сканирование ОБП проводилось в диапазоне от диафрагмы до седалищных бугров, направление сканирования выбиралось в кранио- каудальном направлении (рисунок 3).

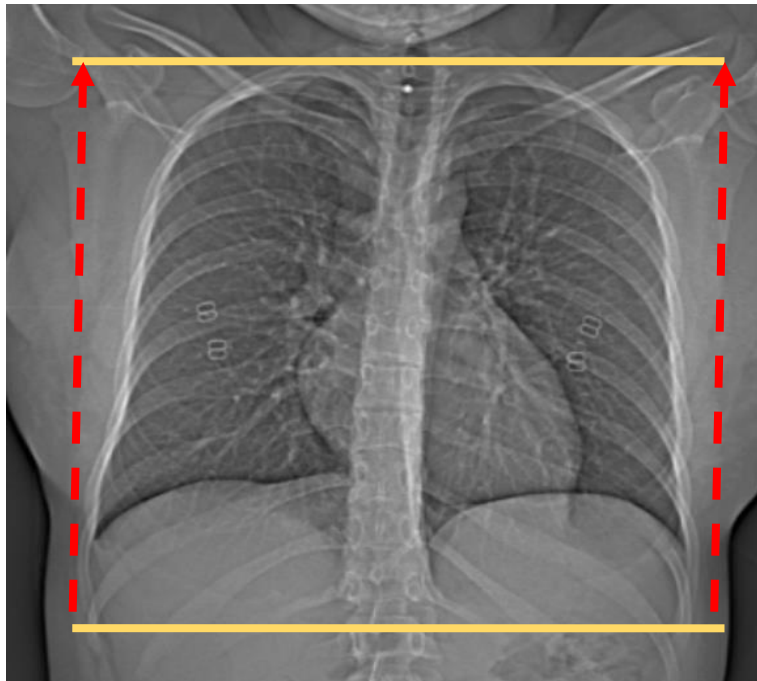


Рисунок 2. Топограмма при выполнении КТ ОГК.
Желтыми сплошными линиями указаны границы КТ-сканирования,
красные пунктирные линии отражают каудо-краниальное направление
сканирования.

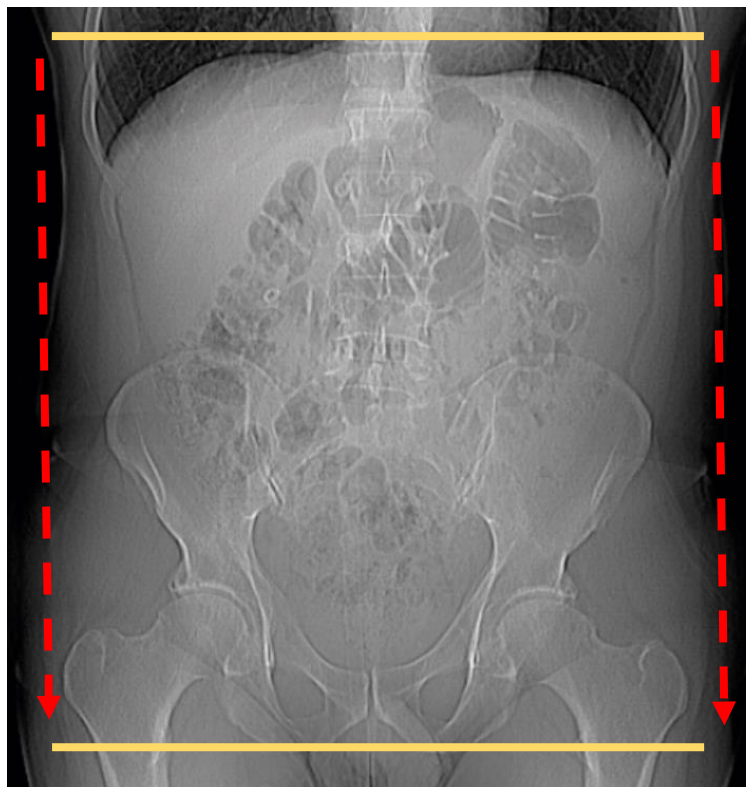


Рисунок 3. Топограмма при выполнении КТ ОБП
Желтыми сплошными линиями указаны границы КТ-сканирования,
красные пунктирные линии отражают кранио-каудальное направление
сканирования.

В свою очередь, НДКТ выполнялась при показателях напряжения в 135кВ, тогда как сила тока устанавливалась в зависимости от массы тела пациента: 10 мА при массе тела до 69 кг, 20 мА при массе тела от 70 до 89 кг, 25 мА – при массе тела более 90 кг [2–4]. Скорость ротации трубки составила 0,5 с, питч 1,484, толщина среза 1,0 мм, шаг между срезами 0,8 мм.

Стандартная КТ выполнялась при показателях напряжения в 120 кВ с автоматической модуляцией силы тока. Скорость ротации трубки составила 0,5 с, питч 0,938, толщина среза 1,0 мм, шаг между срезами 0,8 мм.

Средняя лучевая нагрузка при НДКТ составила 0,6-0,8 мЗв, при стандартной КТ – 2,8–4,6 мЗв.

При этом плотность воды как для низкодозного, так и стандартного протоколов сканирования составляла 0 HU, а плотность воздуха – -1000 HU.

Нормальные показатели плотности печени находились в диапазоне 50– 60 HU. Снижение плотности печени определялось как значения менее 40 HU.

Автоматическая оценка КТ-плотности печени

Для автоматической оценки КТ-плотности печени мы использовали разработанную нами ранее систему КЗ CTLiverExam, которая позволяет осуществлять определение плотности печени даже в условиях ее частичного захвата в области сканирования [14]. Система основана на компьютерной системе помощи в диагностике (Computer Aided Diagnosis, CAD-система) без применения нейронных сетей.

Системы КЗ способны проводить обработку бесконтрастных КТ-изображений, где контрастность мягких тканей в большинстве случаев крайне низкая. Это обусловлено тем, что сегментация печени системой проводится на основании адаптации наиболее подходящего шаблона формы органа с его последующей корректировкой под конкретное исследование, что позволяет минимизировать вероятность возникновения ошибки обработки изображений.

Результат обработки КТ-исследования выдается в виде представления трех ключевых изображений выделенной печени в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях, гистограммы распределения КТ-плотности печени

относительно ее объема, а также текстовый отчет проведенного анализа с указанием средней плотности, стандартного отклонения и объема выделенного органа (рисунок 4).

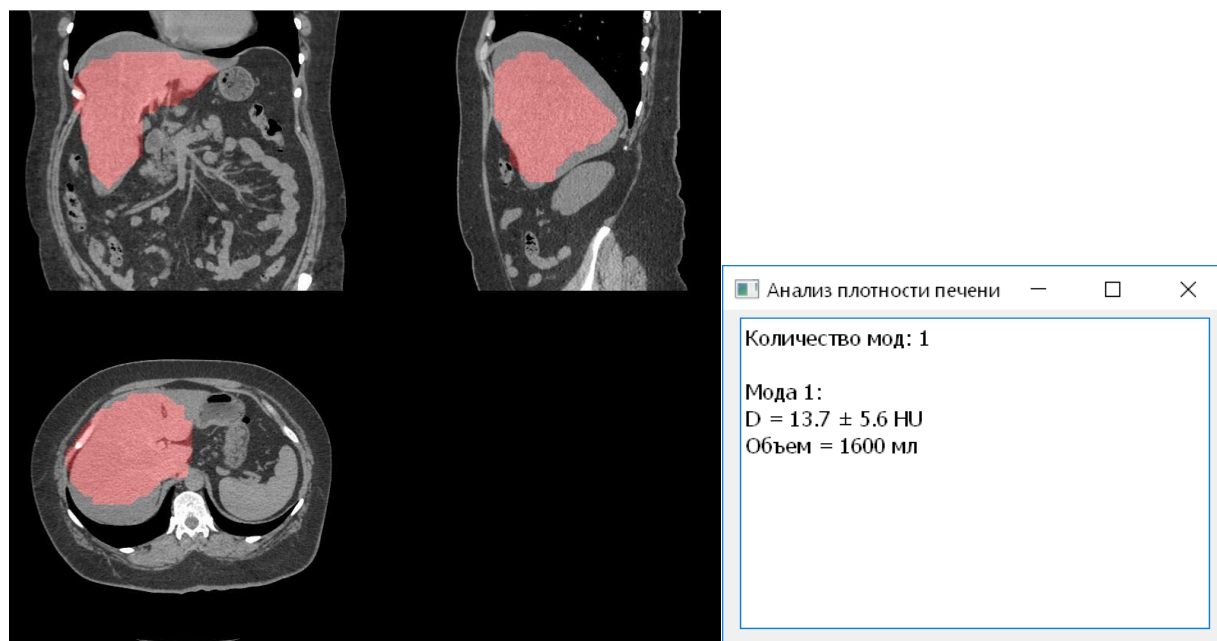


Рисунок 4. Автоматическая сегментация печени и определение плотности ткани печени разработанной системой КЗ на образце со значительно пониженной плотностью печени на примере бесконтрастной КТ ОБП. Результат сегментации печени (А); автоматически генерируемый текстовый отчет определения объема и рентгеновской плотности (Б).

Система КЗ учитывает то, что плотность печени имеет широкий разброс плотностных характеристик. Также система КЗ способна проводить автоматический анализ органа в случаях его неоднородности, в том числе в случаях наличия образований, отличающихся по плотности от неизменной паренхимы печени, что дает возможность автоматически сравнить плотность неизменной ткани и патологического образования. В таких случаях плотность печени считается не как среднее значение измененной и неизменной частей органа, но как два отдельных показателя. Это обусловлено тем, что система КЗ проводит расчет всего разброса плотности относительно объема печени, что отражается на гистограмме в виде пиков. В свою очередь, пиком является наибольший объем печени, представленный для конкретного показателя плотности. За счет такого принципа расчета плотности печени также

нивелируется влияние плотности крупных сосудов данного органа. В качестве визуальной оценки изменений паренхимы программа выделяет зоны различной плотности выделенных отделов печени по цветам, что позволяет проводить дополнительный контроль оконтуривания органа.

Таким образом, использование усредненных значений плотности печеней условиях ее неоднородности или в случае включения в расчет рядом расположенных внепеченочных структур, может привести к искажению истинных показателей КТ-плотности паренхимы органа, что приводит к снижению эффективности работы системы. Используемая в данном исследовании система КЗ позволяет проводить анализ паренхимы печени даже в условиях неоднородности органа.

Под корректной сегментацией органа в данной работе понимается факт нахождения более 80 % видимых отделов печени без захвата смежных структур, что является достаточным для денситометрии (рисунок 5, 6).



Рисунок 5. Пример корректной сегментации печени при нативной КТ ОГК.
А – коронарный срез, Б – сагиттальный срез, В – аксиальный срез.

В свою очередь, сегментация считалась некорректной в тех случаях, когда выделенную область попадали рядом расположенные органы или мягкие ткани со схожей КТ-плотностью (желудок, сердце, ребра, правосторонний гидроторакс), а также менее двух третей от видимого в области исследования объема печени (рисунок 7, 8). Корректность сегментации печени определялась визуально по изображениям сечений томограммы, содержащимся в протоколе вывода системы.

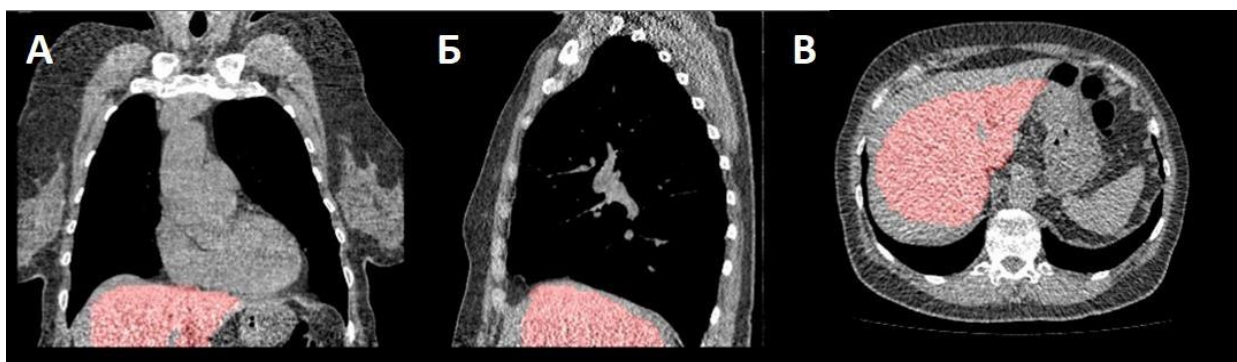


Рисунок 6. Пример корректной сегментации печени при нативной НДКТОГК.
А – коронарный срез, Б – сагиттальный срез, В – аксиальный срез.



Рисунок 7. Пример некорректной сегментации печени при нативной КТ ОГК.
А – коронарный срез, Б – сагиттальный срез, В – аксиальный срез.

Определяется правосторонний гидроторакс, препятствующий корректному выделению печени в связи с близкими плотностными характеристиками жидкости в плевральной полости и печени.



Рисунок 8. Пример некорректной сегментации печени при нативной НДКТ ОГК. А – коронарный срез, Б – сагиттальный срез, В – аксиальный срез.
Пример большого перепада показателей плотности по объему печени (СКО 116,8), что приводит к искажению значений средней плотности органа.

Обработка может проводиться в автоматическом пакетном режиме, с помощью которого проводится автоматическая оценка целого пула исследований без необходимости отдельной обработки каждого исследования, что позволяет экономить время на анализ большого массива данных. Результат пакетной обработки изображений выдается в виде таблицы с данными средней плотности в выделенной области, стандартном отклонении, степени неоднородности.

Оценка КТ-плотности печени врачом

Оценка плотности печени проводилась путем измерения паренхимы органа в трех зонах на одном аксиальном срезе. Для этого выделялись три зоны интереса (ROI) в периферических отделах II, IV и VII–VIII сегментов, где отсутствуют крупные сосудистые структуры (рисунок 9). В свою очередь, площадь ROI должна была находиться в пределах 3,0–4,0 см².

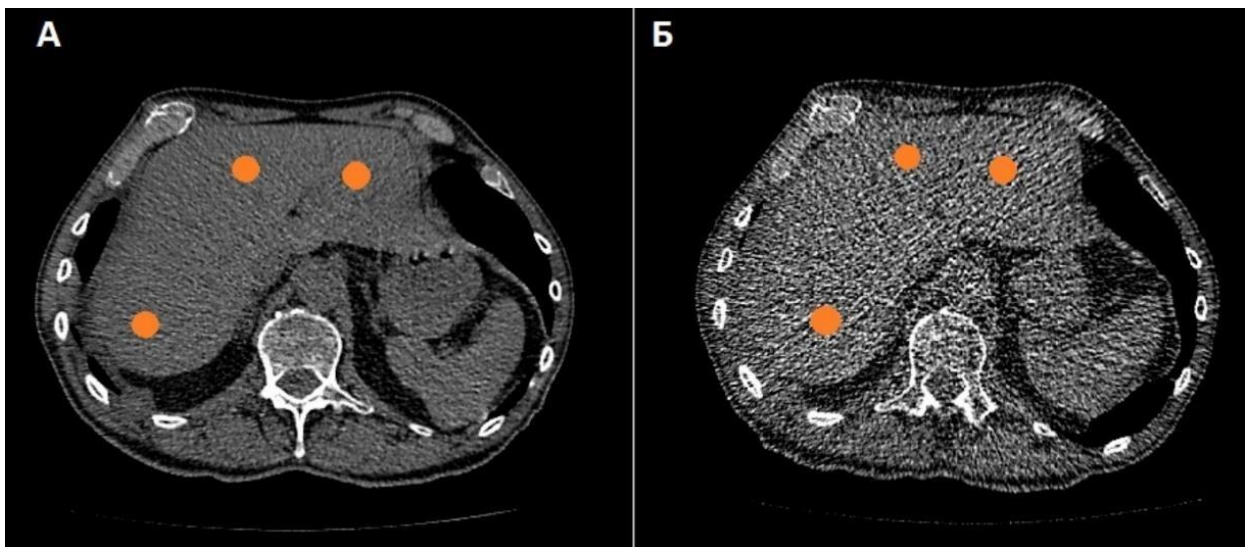


Рисунок 9. Измерения плотности печени на аксиальных срезах врачом-рентгенологом при пересмотре. А – нативная КТ, выполненная по стандартному протоколу. Б – нативная НДКТ. Толщина срезов 1 мм, реконструкции с Kernel FC07. Выделенные округлые области печени отражают ROI в II, IV и VII–VIII сегментах печени.

Полученные значения плотности печени в указанных зонах суммировались с последующим определением среднего значения. Также отдельно фиксировались значения стандартного отклонения.

Анализ изображений в стандарте Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) проводился с помощью программного обеспечения «AGFA Agility Enterprise 8.0», «Radiant DICOM Viewer».

Измерения КТ-плотности печени проводились тремя врачами-ординаторами второго года обучения, проходящими обучение по специальности «рентгенология». Полученные результаты проходили повторную проверку автором диссертационного исследования.

2.4. Описание модельного объекта

Для оценки точности измерений плотности печени при использовании низкодозных протоколов сканирования нами было проведено исследование КТ-плотности печени с использованием антропоморфного модельного объекта.

Мы использовали модельный объект PH-1 Multipurpose Chest Phantom N1 (Kyotokagaku, Япония) размером 43×40×48 сантиметров, с окружностью грудной клетки равной 94 сантиметрам (рисунок 10). Также мы использовали специальные утолщающие пластины основного модельного объекта, позволяющие имитировать человека с повышенным до 29 килограмм на квадратный метр ИМТ.

Сканирование было произведено с использованием 64-срезового томографа Canon Aquilion 64 и Canon Aquilion CLX (Canon medical systems, Japan) без применения алгоритмов итеративной реконструкции. Толщина срезов составляла 1 мм. КТ-реконструкции, выбранные для анализа, являлись мягкоткаными – FC07.

Стандартная КТ выполнялась при показателях напряжения в 120 кВ и силе тока в 500мА, тогда как НДКТ – при 135 кВ и 25 мА соответственно. Скорость ротации трубки составила 0,5 с, питч 1,484, толщина среза 1,0 мм, шаг между срезами 0,8 мм.



Рисунок 10. Фотография использованного антропоморфного модельного объекта PH-1 Multipurpose Chest Phantom N1 (Kyotokagaku, Япония) со специальными утолщающими пластинами.

Плотность печени измерялась аналогично методике измерения врачом-рентгенологом при анализе исследований КТ ОГК и НДКТ ОГК. Каждая область интереса устанавливалась на идентичных уровнях сканирования и зонах при КТ и НДКТ.

Анализ текстовых протоколов заключений исследований НДКТ ОГК

Анализ текстовых протоколов описаний и заключений исследований НДКТ ОГК пациентов из программы скрининга рака легкого проводился путем поиска ключевых слов по выгруженным текстовым протоколам.

Для поиска были использованы следующие ключевые слова и фразы: «гепатоз», «стеатоз», «гепатостеатоз», «стеатогепатоз», «жировая дегенерация печени», «жировая печень», «снижение плотности печени», «плотность печени снижена».

2.5. Методология исследования: описание этапов валидации системы компьютерного зрения и валидации ее эффективности в выявлении КТ-признаков стеатогепатоза

Этап валидации системы КЗ для сегментации печени и определения ее плотности

В рамках данного этапа мы проводили оценку точности показателей КТ-плотности печени по данным НДКТ путем измерения плотности врачами-рентгенологами при использовании антропоморфного фантома. Оценка показателей плотности печени при НДКТ проводилась относительно стандартной КТ, данные которой в данном исследовании были приняты в качестве золотого стандарта.

Разработка критериев оценки эффективности работы системы КЗ для автоматического определения плотности печени проводилась путем анализа исследований КТ и НДКТ ОГК, КТ ОБП.

В дополнение к данным КТ ОГК, использовались КТ-изображения ОБП. Это обусловлено необходимостью проведения оценки качества сегментации печени и сравнения показателей плотности печени, полученных при частичной визуализации органа по данным КТ ОГК, с данными, полученными в условиях ее сегментации при полной визуализации в области исследования. Также мы провели оценку работы системы в условиях отклонения КТ-плотности печени от нормальных значений.

Мы использовали данные бесконтрастных КТ ОГК при низкодозном и стандартном протоколах сканирования для проверки системы КЗ в условиях неполного сканирования печени на изображениях хорошего и сниженного за счет повышенного уровня шума качестве.

Этап валидации эффективности системы КЗ в выявлении КТ-признаков стеатогепатоза

Для определения согласованности данных КТ-плотности печени при проведении НДКТ и КТ ОГК мы использовали систему КЗ. По результатам обработки исследований отобранной подгруппы пациентов данного этапа мы

провели сравнение средних значений плотности печени пациентов, разделенных в зависимости от полученных средних значений плотности целевого органа: < 40 HU, 40–50 HU, 50–60 HU и > 60 HU. Дополнительно нами был проведен анализ по оценке влияния уровня шума изображений на показатели средней плотности печени при выполнении НДКТ по сравнению со стандартным протоколом сканирования.

Оценка согласованности показателей плотности печени, определяемых врачом и системой КЗ, проводилась следующим образом: врачи и система КЗ провели анализ плотности печени, отобранной для данного этапа исследования подгруппы пациентов. Далее мы провели сравнение плотности печени между двумя методами измерения по данным стандартной КТ и отдельное сравнение для данных, полученных при НДКТ. Дополнительно проведено сравнение разницы средних значений плотности печени между двумя используемыми методами для КТ и НДКТ. Нами было выполнено отдельное сравнение значений плотности печени, определенных при анализе врачом и системой КЗ, для двух протоколов КТ-сканирования в рамках выявления сниженной плотности печени. Полученные данные позволят определить согласие между двумя методами оценки плотности целевого органа в условиях его нормальных и измененных показателей.

Финальной задачей диссертационного исследования стало проведения сравнения выявляемости КТ-признаков стеатогепатоза при скрининге рака легкого по результатам работы КЗ и текстовым протоколам описания врачей-рентгенологов. Проведена обработка исследований НДКТ ОГК отобранной группы пациентов с помощью системы КЗ, а также проанализировали текстовые заключения для оцениваемых КТ-исследований на предмет указания признаков наличия стеатогепатоза. Далее проведено сопоставление полученных данных после обработки КЗ, где КТ-признаками наличия стеатогепатоза являлись все значения плотности печени менее 40 HU, с данными текстовых протоколов этих исследований.

Полученные результаты использовались для дальнейшего расчета выявляемости КТ-признаков стеатогепатоза среди контингента московского скрининга рака легкого. По итогам проведенной работы проведена оценка эффективности работы системы КЗ в выявлении данного патологического состояния печени при анализе исследований НДКТ ОГК, когда в область исследования попадают верхние этажи ОБП, включая большой объем печени.

2.6. Статистический анализ

Определение размера выборки

При расчёте размера выборки исходили из предположения, что необходимо определить статистически достоверную разницу между средними значениями КТ-плотности печени, полученную разными подходами (КТ и НДКТ, врачами-рентгенологами и автоматическим анализом) с 95 % доверительной вероятностью и 80 % мощностью. При ожидаемом значении разницы между средними 5 HU и вариабельности измеренных значений 100 HU размер выборки исследования составил 63 пациента [100].

Методы статистического анализа

Поскольку производитель модельного объекта в сопровождающей документации не указал ожидаемое значение КТ-плотности структуры, моделирующей печень, оценку точности измерений проводили в соответствии с методикой, разработанной Rabinovich S. [97]. Для этого производили множественные систематические измерения КТ-плотности модельного объекта печени по описанной выше контролируемой методике. При оценке необходимого количества измерений исходили из условия определения статистически достоверной разницы между разными подходами определения КТ-плотности печени (детальное описание приведено в подразделе «Определение размера выборки»). В настоящем исследовании размер выборки был дополнительно увеличен на ~12 % до 71 измерения с целью увеличения точности получаемых оценок. Для измеренных значений плотности печени рассчитывали арифметическое среднее, после чего находили разницу между каждым измеренным значением и указанным арифметическим средним в

рамках соответствующего протокола. Точность измерений определяли как среднее арифметическое для абсолютных значений таких отклонений от среднего.

Для анализа работы системы КЗ мы провели оценку корректности сегментации печени путем определения показателей чувствительности и специфичности.

Для проведения статистического анализа при выполнении второго этапа нами были использованы методы описательной статистики с указанием числа непропущенных значений (N), минимальных и максимальных значений (Min и Max), арифметического среднего (M), стандартного отклонения (SD), 95-процентного доверительного интервала (ДИ) для среднего, медианы (Me), значения P (*p*-value).

Для определения согласованности данных плотности печени при НДКТ и КТ ОГК, а также показателей плотности печени, определяемых врачом и системой КЗ, было проведен сравнительный анализ непараметрическими методами с использованием критерия Уилкоксона. В рамках исследования первого подэтапа второго этапа было дополнительно проведено сравнение в различных подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от показателей плотности печени (< 40 HU, 40–50 HU, 50–60 HU и > 60 HU). Для анализа корреляции между уровнем шума и плотностью печени был проведен расчет коэффициента корреляции Спирмена.

В рамках второго подэтапа было дополнительно проведено сравнение между числом и долей субъектов с пониженной плотностью печени. Различие доли таких пациентов между автоматическим методом анализа и оценки плотности печени врачами-рентгенологами было оценено с помощью теста Мак – Немара. Дополнительно была проведена оценка коэффициента согласия каппа Флейсса.

Для оценки влияния возраста и пола пациента на показатель рентгенологической плотности печени был проведен двухфакторный дисперсионный анализ.

ГЛАВА 3. ВЫЯВЛЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СТЕАТОГЕПАТОЗА С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОГО ЗРЕНИЯ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты определения точности значений плотности печени, валидации системы компьютерного зрения для сегментации печени и определения ее плотности

В рамках данного раздела диссертационной работы нами проведена оценка точности плотности печени с использованием антропоморфного модельного объекта. Также проводилась общая оценка работы используемой системы КЗ для определения плотности печени на примере различных видов исследования: как КТ ОГК, так и КТ ОБП.

Оценка работы системы КЗ для определения плотности печени

Проведен ретроспективный анализ по определению чувствительности и специфичности на КТ-изображениях 384 исследований, из которых 366 пациентов с данными стандартной или НДКТ ОГК (рисунок 11), 18 пациентов – которым была проведена КТ ОБП (рисунок 12).



Рисунок 11. Результаты проведения теста сегментации печени при использовании системы КЗ по данным КТ и НДКТ ОГК.



Рисунок 12. Результаты проведения теста сегментации печени при использовании системы КЗ по данным КТ ОБП.

По результатам определения истинно положительной сегментации печени в рамках определения показателей чувствительности определены значения 70 % для КТ ОГК и 78 % для КТ ОБП. В свою очередь, нами получены следующие показатели результатов сегментации печени: чувствительность 77,3 %, специфичность 100 %, площадь под кривой (AUC) 0,887.

Система КЗ способна проводить анализ рентгенологической плотности печени в случаях ее выраженного снижения. На рисунке 13 представлен клинический пример, где отражен результат работы системы КЗ на данных бесконтрастной КТ ОБП с изображениями печени, имеющей значительно сниженную плотность (рисунок 13). Система КЗ оконтурировала и выделила большой объем печени и определила рентгеновскую плотность органа, составившую 14,4 НУ. При визуальном контроле видно, что изначально в область сегментации вошли близлежащие ткани и изображения сосудов. Тем не менее плотность измерялась только в пределах органа без включения в расчет рядом расположенных структур, что позволило провести точную оценку плотности печени.

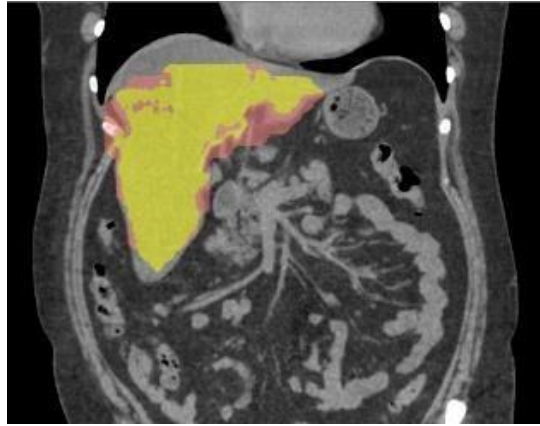


Рисунок 13. Автоматическая сегментация печени и определение плотности ткани органа разработанной системой на примере исследования бесконтрастной КТ ОБП со значительно пониженной плотностью целевого органа: результат сегментации, желтым цветом отмечена выделенная область с учетом проведения коррекции.

В то время как при тестировании корректности сегментации печени системой КЗ по данным КТ ОБП были получены удовлетворительные результаты, при проверке работы программы на изображениях КТ и НДКТ ОГК система также правильно определяет положение печени несмотря на то, что орган представлен на томограммах неполностью. Мы определили, что система по-прежнему способна проводить анализ плотности печени как при ее нормальных значениях, так и при значительном отличии её плотности от них, в частности при наличии в органе патологических изменений различного характера.

Установлено, что если при КТ ОБП имеется высокая вероятность неправильной сегментации печени в отделах ниже уровня задних плевральных синусов за счет схожих плотностных характеристик прилежащих мягких тканей, то при КТ ОГК при отсутствии патологических изменений в правом гемитораксе вероятность таких ошибок ниже, что обусловлено анализом отделов печени, расположенных под куполом диафрагмы и окруженных легочной тканью с отрицательными значениями плотности. Для работы используемой нами системы КЗ достаточно, чтобы томограмма включала не менее 50 % объема печени, что позволяет оценивать печень на предмет ее диффузных изменений

при исследованиях ОГК.

На рисунках 14 и 15 представлены результаты успешной сегментации печени при анализе КТ ОГК, выполненной при стандартном протоколе сканирования (рисунок 14, 15).

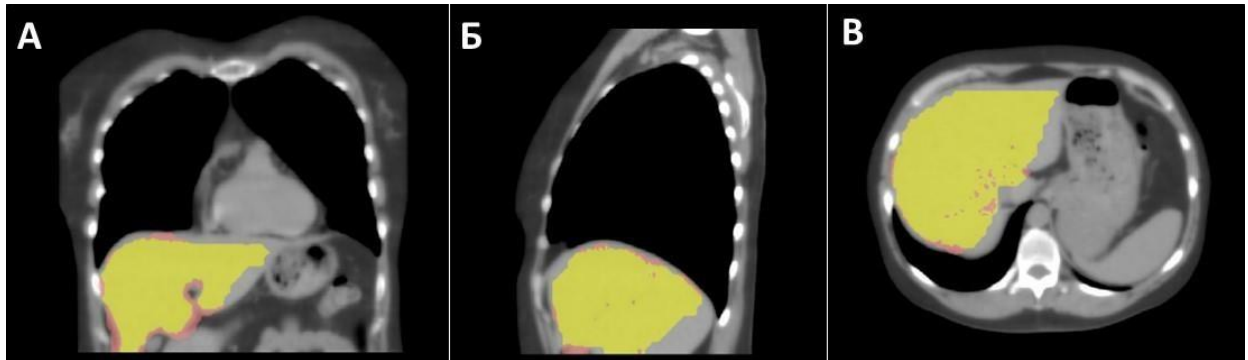


Рисунок 14. Нативная КТ ОГК. А – коронарный срез. Б – сагиттальный срез, В – аксиальный срез. Пример корректной сегментации печени при уточнении ее границ.

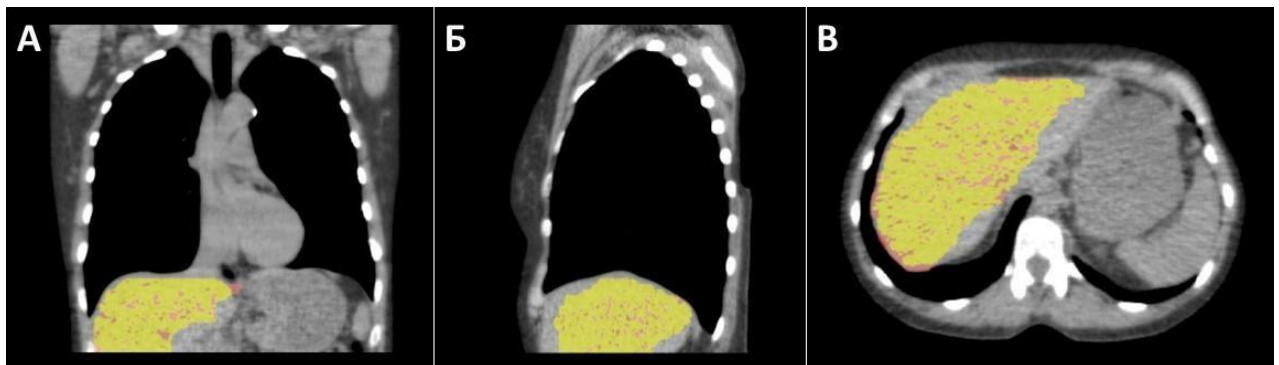


Рисунок 15. Нативная НДКТ ОГК. А – коронарный срез. Б – сагиттальный срез. В – аксиальный срез. Пример корректной сегментации печени при уточнении ее границ.

При проведении функционального тестирования мы также проводили оценку эффективности работы системы в условиях патологических изменений близлежащих структур. На рисунке 16 представлен пример успешного выделения изображений печени в условиях правостороннего гидроторакса. Несмотря на неточное выделение органа при базовой сегментации, при последующей поправке система корректно сегментировала печень, исключив из анализа прилежащие зоны с жидкостью в правой плевральной полости (рисунок

16).

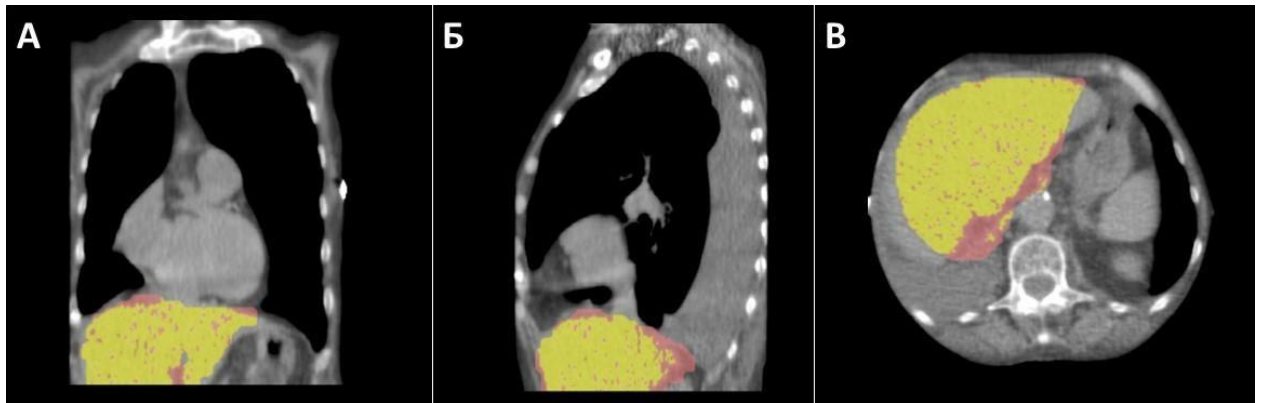


Рисунок 16. Нативная НДКТ ОГК. А – коронарный срез, Б – сагиттальный срез, В – аксиальный срез. Правосторонний гидроторакс. Пример корректной сегментации печени при наличии патологических изменений в нижних отделах правого легкого.

Тем не менее система может допускать ошибки при анализе подобных изображений. На рисунке 17 представлен клинический пример ошибочной сегментации печени в условиях выраженного правостороннего гидроторакса с включением на этом фоне в анализ прилежащих правых отделов сердца, а также апикальных сегментов правой почки (рисунок 17).

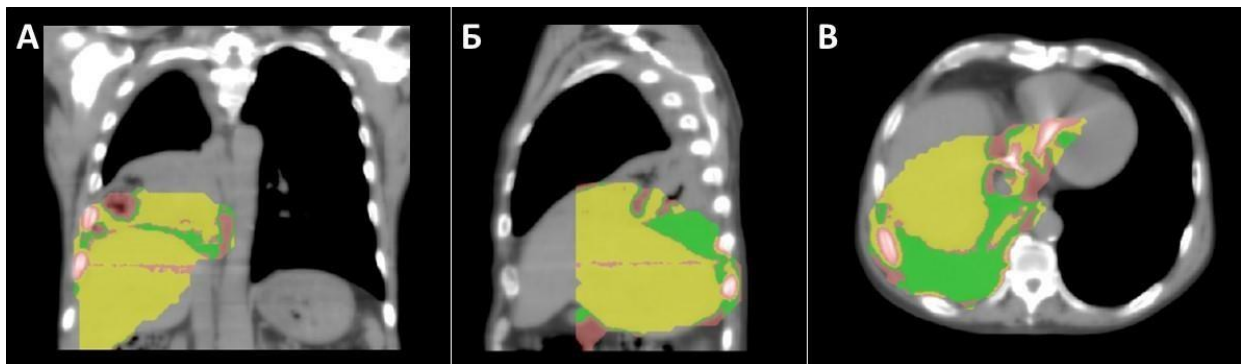


Рисунок 17. Нативная КТ ОГК. А – коронарный срез, Б – сагиттальный срез, В – аксиальный срез. Правосторонний гидроторакс. Пример ошибки сегментации печени при наличии патологических изменений в нижних отделах правого легкого.

Также нами было определено, что другими факторами, приводящими к некорректной сегментации печени, могут являться патологические изменения органов и тканей, прилегающих к печени. Так, например, асцитическая жидкость вокруг печени или консолидация легочной ткани в наддиафрагмальных сегментах могут быть ложно интерпретированы системой КЗ.

К другим факторам, приводящим к ошибкам сегментации органа, мы отнесли НДКТ-исследования, в которых определяется очень высокий уровень шума изображений. При обработке исследований, в которых не были применены алгоритмы шумоподавления, нами было определено, что печень может быть сегментирована некорректно, что необходимо учитывать при анализе таких изображений.

На рисунке 18 представлен пример некорректной сегментации печени на КТ-изображениях ОГК, полученных с использованием низкодозного протокола сканирования. Система КЗ выделила меньше половины видимого объема печени (рисунок 18). При этом в условиях высоких значений среднего квадратического отклонения (СКО) прилежащие отделы сердца со схожими плотностными характеристиками были включены в анализ, что ограничивает возможности корректного определения плотности печени.

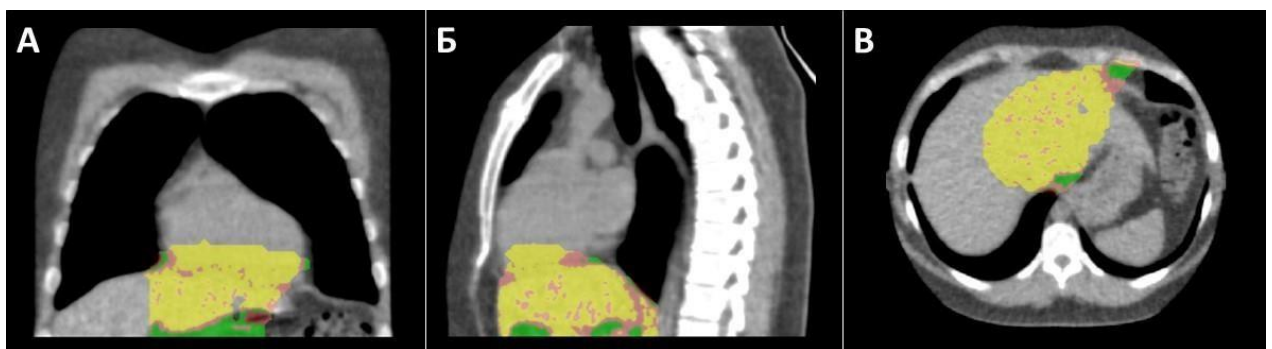


Рисунок 18. Нативная НДКТ ОГК. А – коронарный срез, Б – сагиттальный срез, В – аксиальный срез. Пример ошибки сегментации печени. Алгоритм выделяет часть сердца.

Таким образом эффективность работы системы КЗ для определения КТ-плотности печени при анализе исследований ОГК должна соответствовать

следующим критериям: система должна корректно сегментировать изображения печени в условиях ее частичной визуализации, при низкой контрастности паренхимы печени с близлежащими мягкими тканями и органами, при наличии сниженного качества изображений за счет высокого уровня шума при НДКТ-исследованиях, в условиях высокой вариабельности анатомии печени и ее плотностных характеристик, а также возможной неоднородности печени на КТ-изображениях.

Определение точности оценки плотности печени

Для определения точности мы измерили плотность модельного объекта печени в 71 точках, каждая из которых соответствовала друг другу как при стандартной и НДКТ, так и при использовании основного модельного объекта, а также с применением утолщающих накладок.

Полученные результаты точности для двух протоколов сканирования при использовании двух вариантов модельного объекта не превышали 5 HU или 10 % от среднего значения КТ-плотности по соответствующему протоколу (таблица 1).

Таблица 1. Показатели точности измерений КТ-плотности печени. Все значения точности измерений находятся в пределах 5 HU.

Модельный объект	Протокол сканирования	Среднее значение плотности, HU	Точность измерений, HU
Без накладок	Стандартная КТ ОГК	22,31	1,83
	НДКТ ОГК	23,09	2,76
С накладками	Стандартная КТ ОГК	19,3	2,21
	НДКТ ОГК	20,09	3,39

Таким образом, на основании проведенных экспериментов можно сделать вывод о том, что точность измерений плотности печени на антропоморфном модельном объекте зависит от наличия накладок и используемого протокола КТ. При использовании КТ без накладок

достигается более высокая точность измерений, чем при использовании НДКТ.

3.2. Результаты определения согласованности данных НДКТ и КТ в оценке плотности печени

Для статистического анализа данного этапа диссертационной работы был отобраны 61 пациент с данными стандартной КТ и НДКТ. Из них мужчин, отобранных для анализа, было 23, женщин – 38.

Медиана возраста пациентов для всей отобранной выборки составила 57 лет [21, 83], в свою очередь, данный показатель для женщин составил 55 лет [21, 77], для мужчин – 60 лет [22, 83].

Нами была проведена проверка данных на соответствие нормальному распределению. Согласно критерию Шапиро – Уилка, средние значения плотности при КТ соответствуют нормальному распределению ($W = 0.97107$, $p\text{-value} = 0.1647$). График Q – Q демонстрирует, что значения средних ложатся вдоль диагональной линии, что также свидетельствует о нормальном распределении данных (рисунок 19).

Распределение средних значений плотности при НДКТ отличается от нормального (рисунок 20). Это подтверждается результатами проверки на критерий Шапиро – Уилка ($W = 0.9241$, $p\text{-value} < 0.01$).

Медианное значение плотности, измеренное по данным КТ, составило 53,18 HU; медианное значение для данных НДКТ – 54,08 HU. Согласно критерию Уилкоксона для связанных выборок, разница между медианами не является статистически значимой ($V = 769.5$, $p\text{-value} = 0.29$), при этом в среднем плотность печени на -0,89 HU ниже на КТ, чем на НДКТ (рисунок 21). Проведен

сравнительный анализ влияния уровня шума на характеристики рентгенологической плотности печени. По результатам проверки на критерий Шапиро-Уилка, распределение значений СКО для исследований, выполненных со стандартной дозой облучения, отличается от нормального ($W = 0,3109$, $p\text{-value} < 0,001$). Для НДКТ-исследований

распределение значений СКО не отличалось от нормального ($W = 0,9674$, $p\text{-value} = 0,11$).

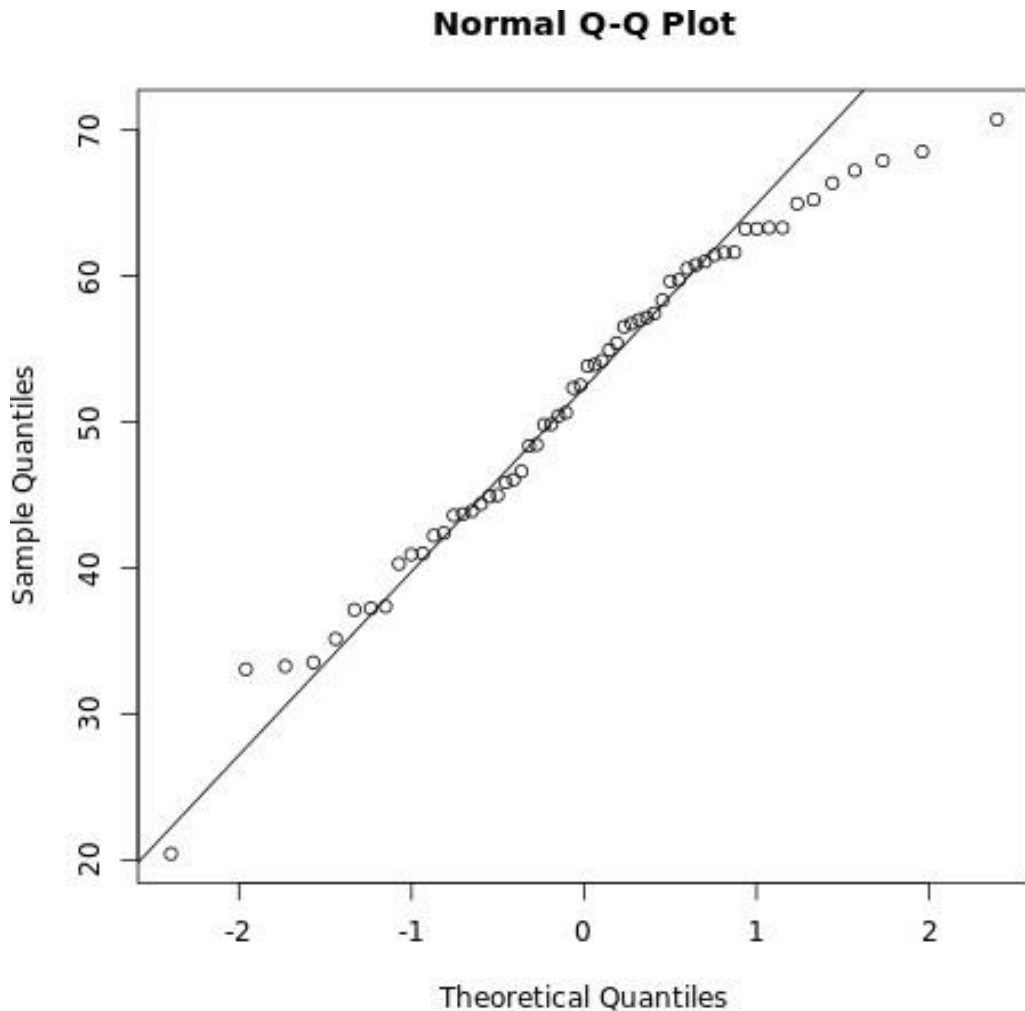


Рисунок 19. График Q – Q для средних значений плотности, измеренных по результатам КТ со стандартной дозой облучения. График демонстрирует, что значения средних ложатся вдоль диагональной линии, что также свидетельствует о нормальном распределении данных.

Медианное значение СКО, по данным КТ, составило 21,63 НУ, в то время как для исследований НДКТ медиана СКО равнялась 130,44 НУ. По результатам проверки на критерий Уилкоксона для связанных выборок между медианными значениями существовала статистически значимая разница ($V = 2$, $p\text{-value} < 0,001$) (таблица 2).

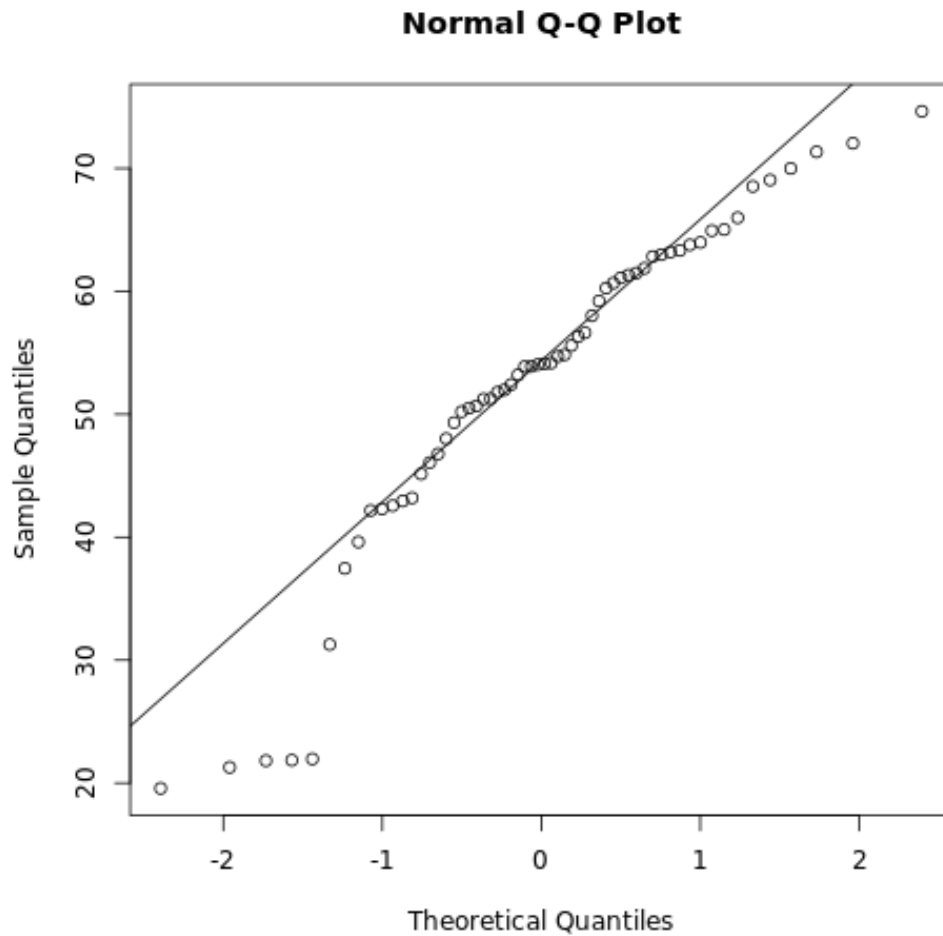


Рисунок 20. График Q – Q для средних значений плотности, измеренных по результатам НКДТ. Распределение средних значений плотности при НКДТ отличается от нормального.

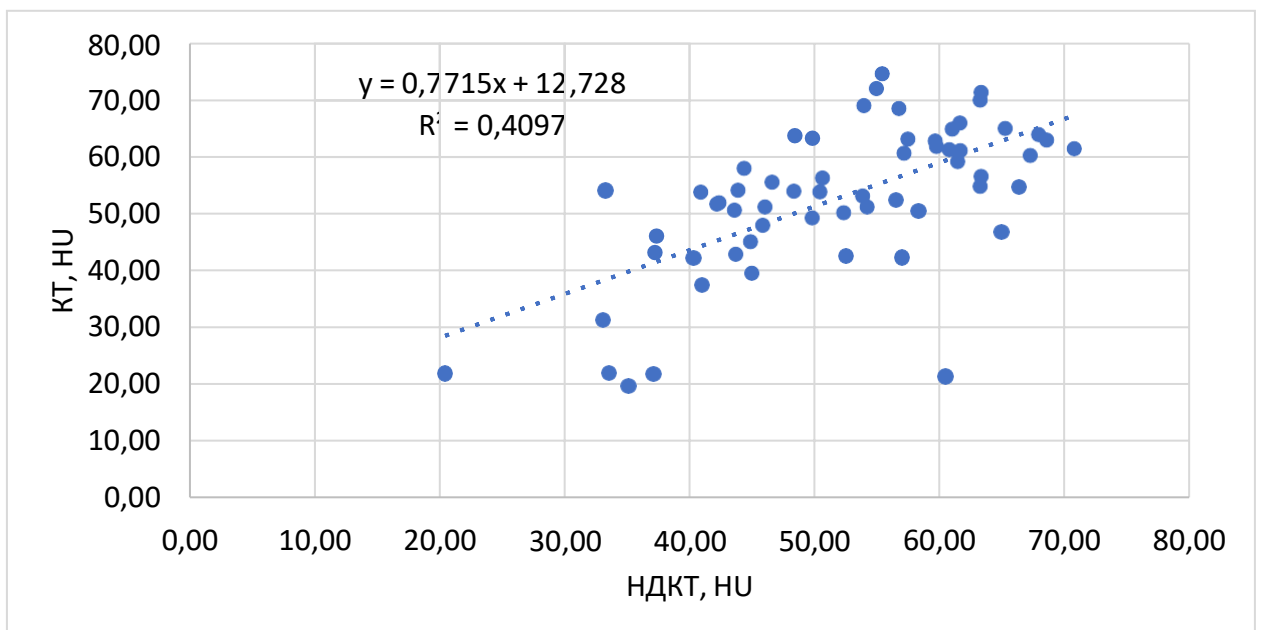


Рисунок 21. Точечная диаграмма рассеяния плотности печени для КТ и НКДТ. В среднем плотность печени ниже на КТ, чем на НКДТ.

Таблица 2. Сравнение СКО-показателей плотности печени, измеренной КТ и НДКТ. Определяется наличие статистически значимых различий между значениями СКО.

Параметр	КТ	НДКТ	Разница
N	60		-
Med	21,63	130,44	-108.81
Min	11,81	25,20	-13,39
Max	167,28	226,36	-59,08
<i>p</i> -value	< 0,001**		

Между средним значением плотности печени и величиной СКО при стандартной дозе облучения не наблюдалось значимой корреляции (ρ Спирмена = -0,24, p -value = 0,07). Для низкодозного протокола существовала статистически значимая сильная отрицательная корреляция между уровнем шума и рентгенологической плотностью (ρ Спирмена = -0,65, p -value < 0,001). Таким образом, при анализе НДКТ-исследований плотность печени может быть несколько искажена за счет сниженного качества изображений на фоне высокого уровня шума изображений.

По полученным нами данным как для КТ, так и для НДКТ, процент исследований с признаками наличия сниженной плотности печени составил 13%, тогда как абсолютное большинство составили пациенты с плотностью печени более 40 HU (53 человека) (рисунок 22).

Также мы провели дополнительный сравнительный анализ показателей плотности печени при КТ и НДКТ в группах пациентов, разделенных по полученным средним значениям плотности при КТ. Были выделены четыре подгруппы со следующей плотностью печени: < 40 HU, 40–50 HU, 50–60 HU и > 60 HU.

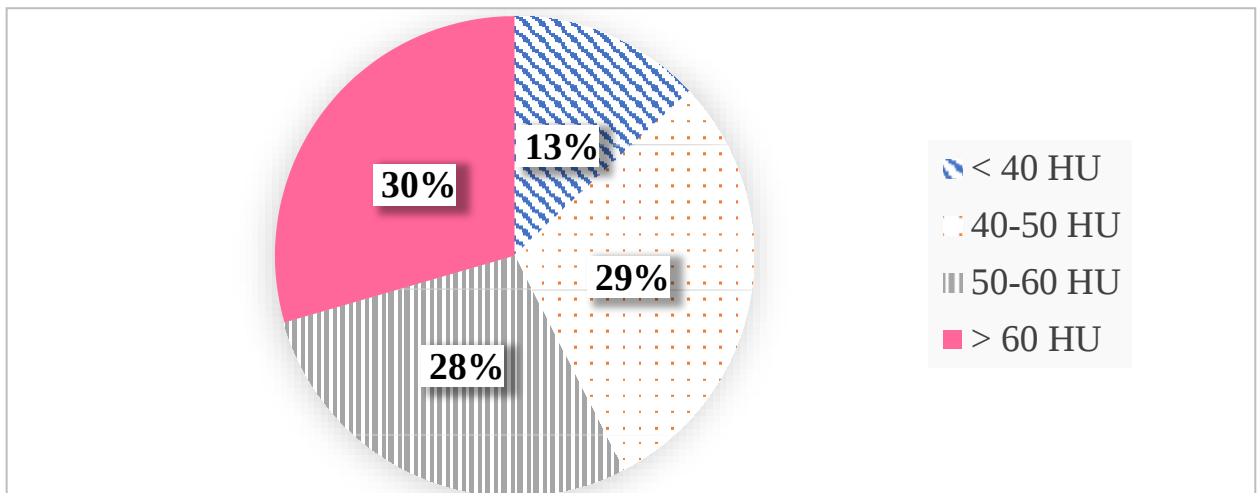


Рисунок 22. Процентное соотношение подгрупп, выделенных по данным КТ-плотности печени. Процент исследований с признаками наличия сниженной плотности печени составил 13%, тогда как абсолютное большинство составили пациенты с плотностью печени более 40 HU.

Полученные результаты показали, что в подгруппе 40–50 HU разница между рентгенологической плотностью печени при КТ и НДКТ отличается статистической значимостью ($p\text{-value} < 0,05$) (таблица 3). В свою очередь, в остальных группах подобная взаимосвязь не выявлена.

Полученные нами данные сравнительного анализе подгрупп, сформированных в соответствии со средними рентгенологическими показателями плотности, подчеркивают отсутствие единых значений КТ-плотности печени, разделяющих ее нормальные значения от сниженных в группе 40–50 HU. Разница данных КТ и НДКТ в этой подгруппе, возможно, требует проведения отдельного исследования для оценки влияния на показатели КТ-плотности печени технических параметров томографов и томографов различных производителей на увеличенной в объеме выборки пациентов этой подгруппы. Полученные при данном исследовании результаты позволяют нам выделить отдельную группу пациентов при прохождении НДКТ как лиц с неоднозначными признаками наличия жирового гепатоза и, соответственно, требующих отдельного внимания.

Таблица 3. Сравнение плотности печени, измеренной по данным КТ и НДКТ, в зависимости от показателей плотности печени по КТ. Определяется наличие статистически значимых различий плотности печени в подгруппе 40–50 HU.

Плотность печени, HU	Параметр	КТ	НДКТ	Разница
< 40	N	8		-
	Med	34,34	26,61	7,73
	Min	20,43	19,57	0,86
	Max	37,37	54,11	-16,74
	p-value	0,84		
40 ≤ плотность < 50	N	18		-
	Med	44,65	51,52	-6,87
	Min	40,30	37,46	2,84
	Max	49,85	63,77	-13,92
	p-value	< 0,05*		
50 ≤ плотность < 60	N	17		-
	Med	55,41	56,32	0,91
	Min	50,43	42,30	8,13
	Max	59,73	74,64	-14,91
	p-value	0,26		
≥ 60	N	17		-
	Med	63,31	61,32	1,99
	Min	60,51	21,28	39,23
	Max	70,74	71,34	-0,60
	p-value	0,06		
*Примечание: оценку разницы между медианами проводили по критерию Уилкоксона для связанных выборок				

Таким образом, результаты данного этапа диссертационной работы указывают на сопоставимость показателей плотностных характеристик

печени как при стандартной, так и НДКТ ОГК. В свою очередь, появляется возможность выявлять сниженную КТ-плотности печени без повышения дозы лучевой нагрузки путем проведения КТ с использованием низкодозного протокола сканирования без необходимости в назначении дополнительных исследований.

3.3. Результаты оценки согласованности показателей плотности печени, определяемых врачом и системой КЗ

Для данного этапа диссертационной работы мы отобрали исследования 87 пациентов в возрасте от 50 до 74 лет с наличием парных исследований КТ и НДКТ ОГК. Распределение по полу было следующее: 39 пациентов были мужчины и 38 – женщины.

Медиана возраста пациентов для всей отобранной выборки составила 64 года [50, 74], в свою очередь данный показатель для женщин составил 63 года [50, 74], для мужчин – 65 лет [50, 74].

При проверке полученных значений на нормальное распределение все распределения значений плотности печени, измеренных врачом- рентгенологом и автоматическим методом, отличались от нормального, как для КТ-, так и для НДКТ-исследований ($p\text{-value} < 0,001$ во всех 4 случаях).

Для КТ-исследований, выполненных со стандартной дозой облучения, наблюдалось статистически значимое различие между медианами распределений плотности ($V = 2457$, $p\text{-value} = 0,02$). В то же время для значений плотности печени, полученных по результатам НДКТ-исследований, статистически значимой разницы между измерениями врача-рентгенолога и алгоритма КЗ не наблюдали (таблица 4).

Таблица 4. Сравнение плотности печени, измеренной врачом-рентгенологом и системой КЗ. Определяется наличие статистически значимых различий при анализе данных, полученных при стандартной КТ, тогда как для НДКТ значимых различий не выявлено.

НДКТ-а на нивна разлика не выявлено.

Параметр	Автоматически	Врач-рентгенолог	Абс. разлика
КТ			
N	87		-
Med	54,0	52,34	1,66
Min	11,0	-4,94	15,94
Max	73,0	72,65	0,35
p-value	0,02		
НДКТ			
Med	58,0	58,66	0,66
Min	-20,09	-20,13	0,04
Max	88,40	97,33	-8,93
p-value	0,17		

Также нами было отдельно проведено сравнение данных при измерении врачом-рентгенологом и системой КЗ для КТ и НДКТ в группе пациентов с пониженной плотностью печени < 40 HU. При оценке числа случаев пониженной плотности печени для учёта погрешности измерений проводили округление показателей рентгенологической плотности до ближайшего десятка. Было выявлено, что при стандартной КТ случаев выявления пониженной плотности печени при использовании системы КЗ было столько же, как при оценке врачом-рентгенологом (по десять). Для НДКТ врачами-рентгенологами было выявлено восемь случаев пониженной плотности, алгоритмом искусственного интеллекта – девять. По результатам проверки критерий Мак – Немара, эта разница не являлась статистически значимой ни в случае стандартной КТ, ни в случае НДКТ, p -value = 1 (таблица 5). При этом наблюдается почти идеальное согласие между врачом и алгоритмом как для КТ, так и для НДКТ (каппа Флейсса 1 в обоих случаях). Определяется наличие

положительной корреляции между автоматическим методом измерения и измерением врачом-рентгенологом как для НДКТ ($r^2 = 0,8727$), так и для КТ ($r^2 = 0,9178$) (рисунок 23).

Таблица 5. Число пациентов с пониженной и нормальной плотностью печени, по результатам обработки КТ и НДКТ-исследований системой КЗ и врачом-рентгенологом.

	Стандартная КТ			НДКТ		
	Врач-рентгенолог			Врач-рентгенолог		
Алгоритм ИИ	Норма	Снижено	Итого	Норма	Снижено	Итого
Норма	76	1	77	77	1	78
Снижено	1	9	10	2	7	9
Итого	77	10	87	79	8	87
<i>p</i> -value (критерий Мак – Немара)	1			1		
Каппа Флейсса	1			1		

В рамках данного этапа диссертационного исследования также проводилась оценка влияния возраста и пола пациента на показатель рентгенологической плотности печени. Для этого мы провели двухфакторный дисперсионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной рассматривали показатель рентгенологической плотности печени, измеренный одним из четырёх способов: экспертная оценка по результатам стандартной КТ, автоматическая оценка по результатам стандартной КТ, экспертная оценка по результатам НДКТ, автоматическая оценка по результатам НДКТ. В качестве независимых переменных рассматривали возраст и пол пациента. Было проведено разделение выборки исследования на возрастные группы с шагом пять лет: группа 1 (возраст 50–54 года), группа 2 (возраст 55–59 лет), группа 3 (возраст 60–64 года), группа 4 (возраст 65–69 лет), группа 5 (возраст 70–74 года). Согласно результатам двухфакторного

дисперсионного анализа ANOVA, между возрастными группами не наблюдали статистически значимых различий по показателю рентгенологической плотности печени (рисунок 24–27); также не было найдено значимой разницы между полами (скорректированные p-value в диапазоне 0,26–0,66).

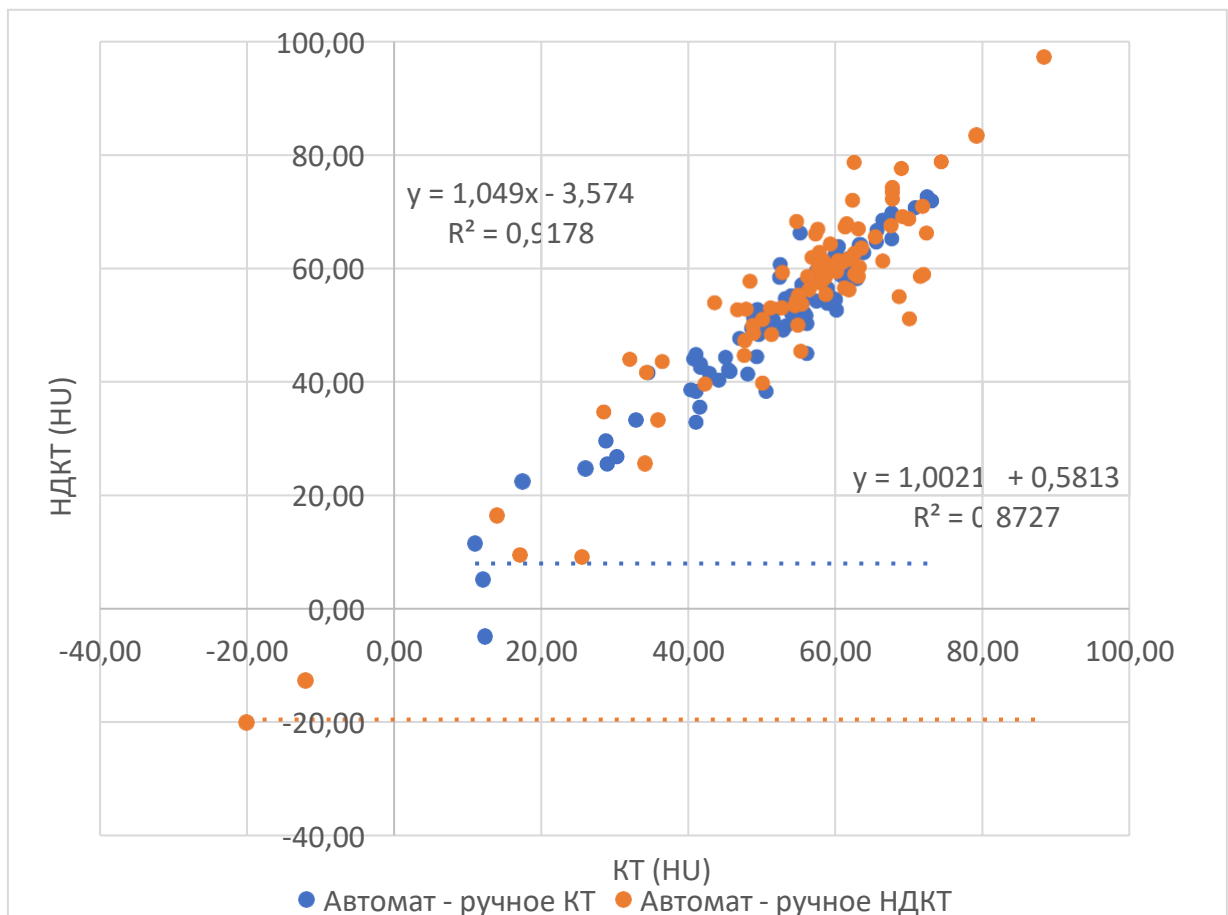


Рисунок 23. Точечная диаграмма рассеяния для определения плотности печени автоматически и врачом-рентгенологом с линиями тренда для КТ и НДКТ. Определяется наличие положительной корреляции между автоматическим методом измерения и измерением врачом-рентгенологом как для НДКТ ($r^2 = 0,8727$), так и для КТ ($r^2 = 0,9178$).

Таким образом, сравнительный анализ выявил, что при измерении плотности печени, по данным НДКТ, врачом-рентгенологом и системой КЗ полученные данные хорошо коррелируют между собой. Эти выводы справедливы для определения как нормальных показателей КТ-плотности печени, так и при измененных, в частности сниженных.

Полученные на данном этапе исследования данные указывают на то, что возможно использовать систему КЗ для автоматического анализа плотности печени при оценке исследований КТ ОГК, в том числе выполненных при использовании низкодозного протокола сканирования, и при этом получать достоверные данные, коррелирующие с данными при ручном измерении.

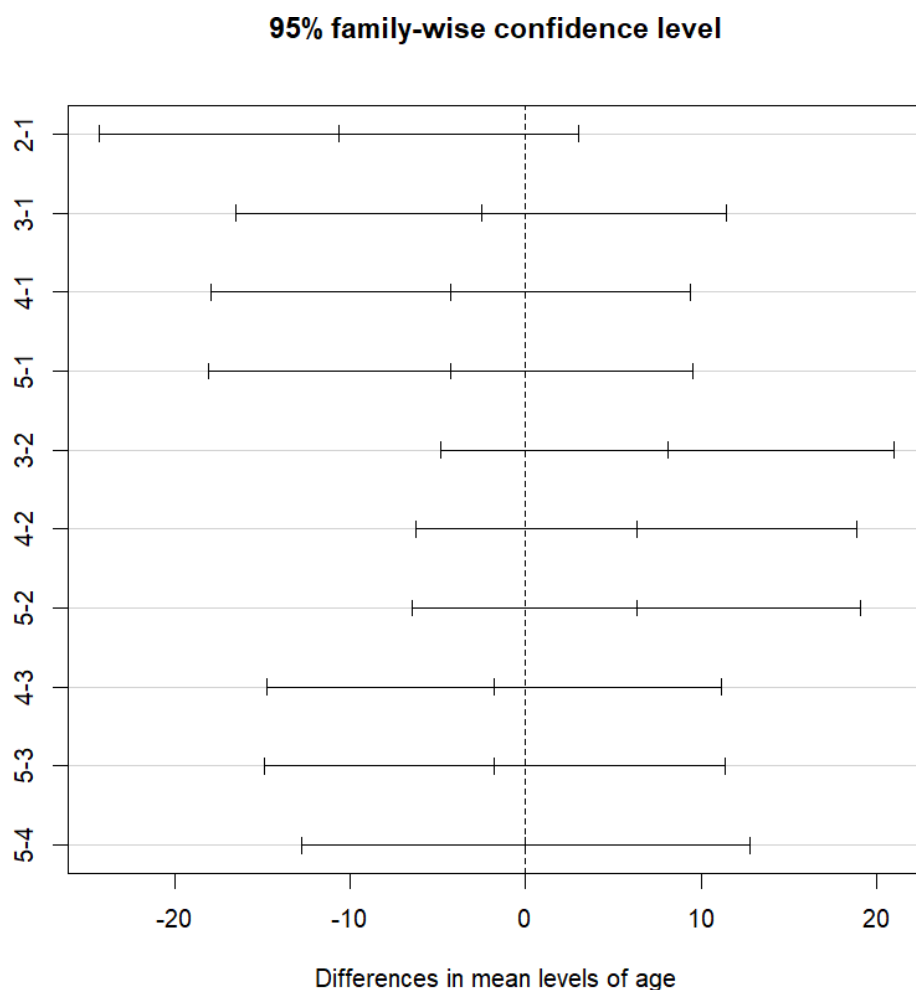


Рисунок 24. Различия рентгенологической плотности печени между возрастными группами при экспертной оценке по результатам стандартной КТ. Здесь и далее по оси ординат расположены парные сравнения между группами. Во всех парах 95 % доверительный интервал пересекает нулевое значение, свидетельствуя об отсутствии статистически значимых различий.

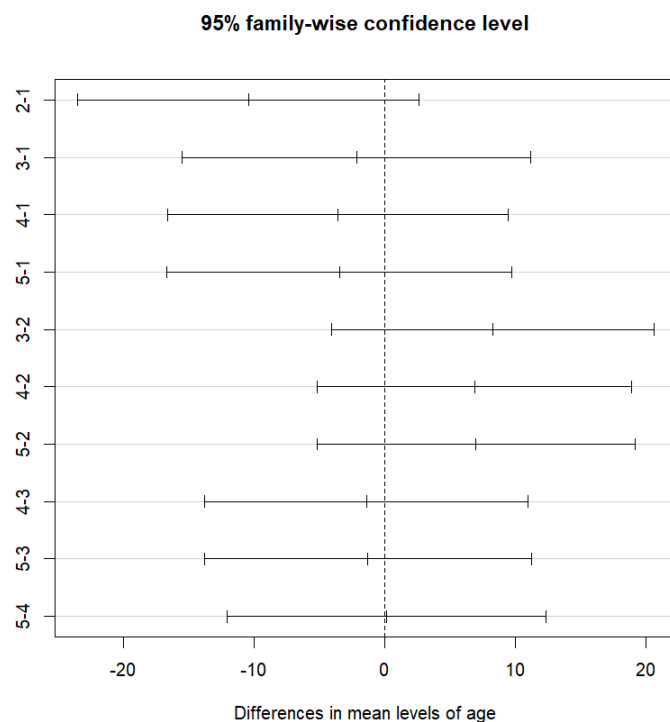


Рисунок 25. Различия рентгенологической плотности печени между возрастными группами при автоматической оценке по результатам стандартной КТ. Между возрастными группами не наблюдали статистически значимых различий по показателю рентгенологической плотности печени.

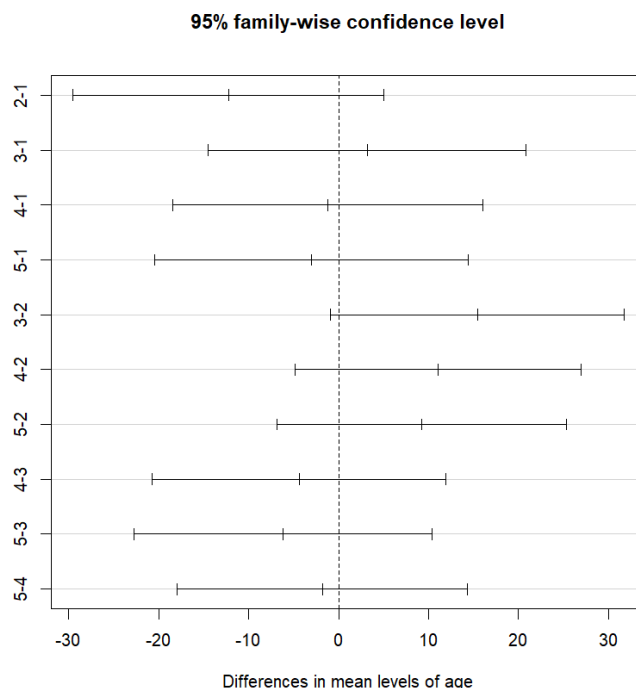


Рисунок 26. Различия рентгенологической плотности печени между возрастными группами при экспертной оценке по результатам НДКТ. Для возрастных групп 2 (55–59 лет) и 3 (60–64 года) отмечается приближение различия плотности к границе статистической значимости (скорректированное p -value 0,07).

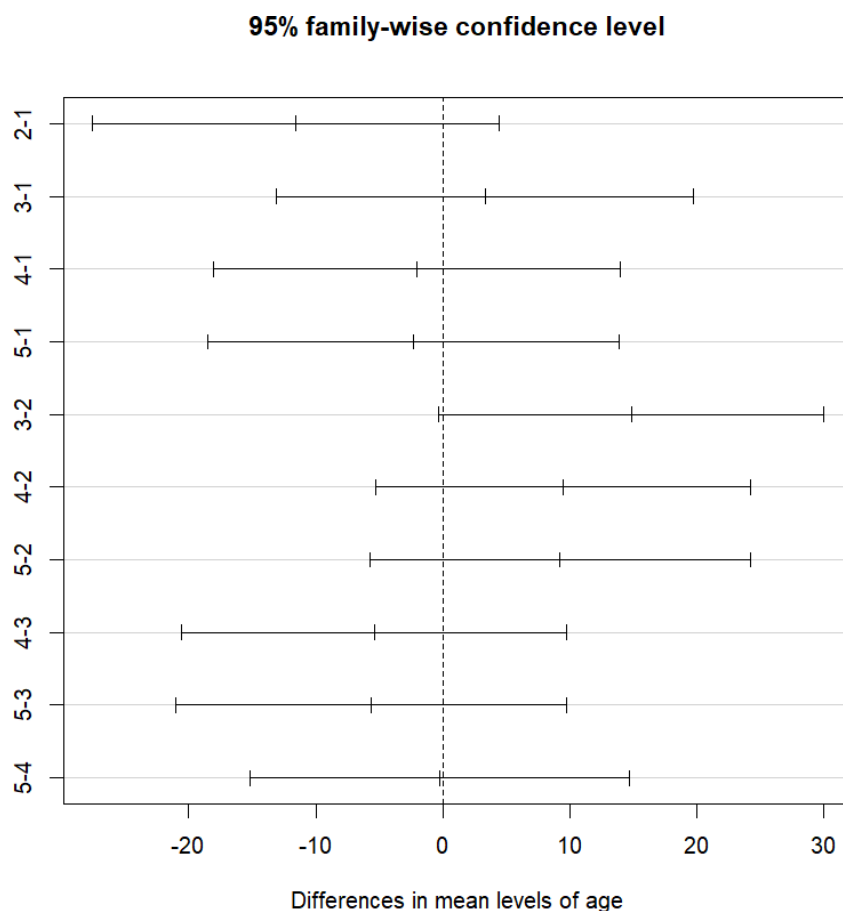


Рисунок 27. Различия рентгенологической плотности печени между возрастными группами при автоматической оценке по результатам НДКТ. Для возрастных групп 2 (55–59 лет) и 3 (60–64 года) отмечается приближение различия плотности к границе статистической значимости (скорректированное p -value 0,05).

3.4. Результаты сравнения выявляемости стеатогепатоза при скрининге рака легкого по данным работы системы КЗ и заключений врачей-рентгенологов.

Набор данных для данного этапа диссертационного исследования содержал 291 исследование НДКТ ОГК, выполненное в рамках проведения московского скрининга рака легкого. Мужчин, отобранных для анализа, было 143, женщин – 148.

Медиана возраста пациентов для всей отобранной выборки составила 65 лет [61, 70], в свою очередь, данный показатель для женщин составил 65 лет [60, 69], для мужчин – 65 лет [61, 71].

При проверке полученных значений на нормальное распределения все распределения значений плотности печени, измеренные системой КЗ при анализе НДКТ-исследований, отличались от нормального ($p\text{-value} < 0,001$).

Медианное значение КТ-плотности печени в 291 КТ-исследовании составило 55,6 HU, что соответствует диапазону нормальной плотности органа. В свою очередь, отсутствовала статистически значимая разница ($p\text{-value} = 0,30$) между медианными значениями плотности печени у женщин (56,0 HU) и мужчин (59,25 HU) (таблица 6). Полученные данные сопоставимы с аналогичными показателями, определенными на предыдущих этапах диссертационного исследования.

Таблица 6. Сравнение данных плотности печени при НДКТ ОГК, полученных автоматическим методом, по гендерному типу.

Параметр	Мужчины	Женщины
N	143	142
Средняя плотность печени (HU)	54,57	56,6
sd	14,81	14,85
95 % CI	(50,61; 57,54)	(50,17; 59,73)
Min (HU)	0,5	-5
Max (HU)	83,7	87
Med (HU)	56,9	59,25
Плотность печени < 40 HU (N (%))	23 (16,08 %)	14 (9,46 %)
Плотность печени $40 < X < 45$ HU (N (%))	6 (4,2 %)	4 (2,7 %)
Разница во всей группе	$p\text{-value} = 0,30$	
Разница в группе с плотностью печени < 40 HU	$p\text{-value} = 0,04$	

Плотность печени менее 40 HU, характерная для КТ-признаков стеатогепатоза, была выявлена у 13 % из всей выборки (37 пациентов), из которых 16,1 % мужчин (23 пациента) и 9,5 % женщин (14 пациентов) (рисунок 28). При этом выявлена статистически достоверная разница между показателями плотности печени для мужчин и женщин ($p\text{-value} = 0,04$) (6).

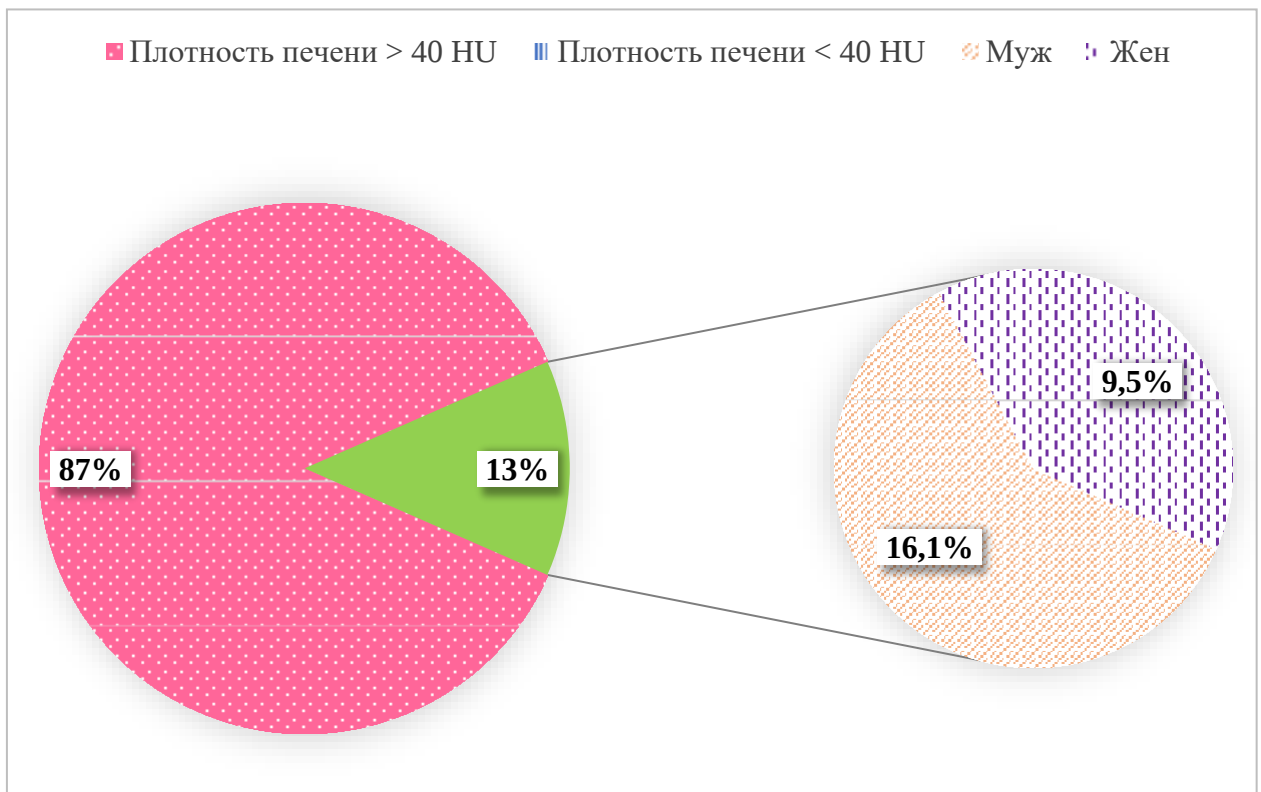


Рисунок 28. Процентное соотношение подгрупп, выделенных по данным КТ-плотности печени, с данными распределения по полу в группе с плотностью печени < 40 HU. Плотность печени менее 40 HU, характерная для КТ-признаков стеатогепатоза, была выявлена у 13 % из всей выборки (37 пациентов), из которых 16,1 % мужчин (23 пациента) и 9,5 % женщин.

Помимо этого, опираясь на несколько различающиеся данные литературы относительно пороговых значений сниженной плотности печени, мы смогли дополнительно выделить условную группу риска наличия стеатогепатоза со значениями плотности печени в диапазоне 40–45 HU. Нами определено, что к данной группе относились 3 % из всей выборки (10 пациентов), из которых 4,2 % мужчин (6 пациентов) и 2,7 % женщин (4 пациента) (рисунок 29). Таким образом во всех анализируемых группах имеется схожее распределение

сниженных показателей КТ-плотности печени, а именно вероятность выявления КТ-признаков стеатогепатоза у мужчин выше, чем у женщин.

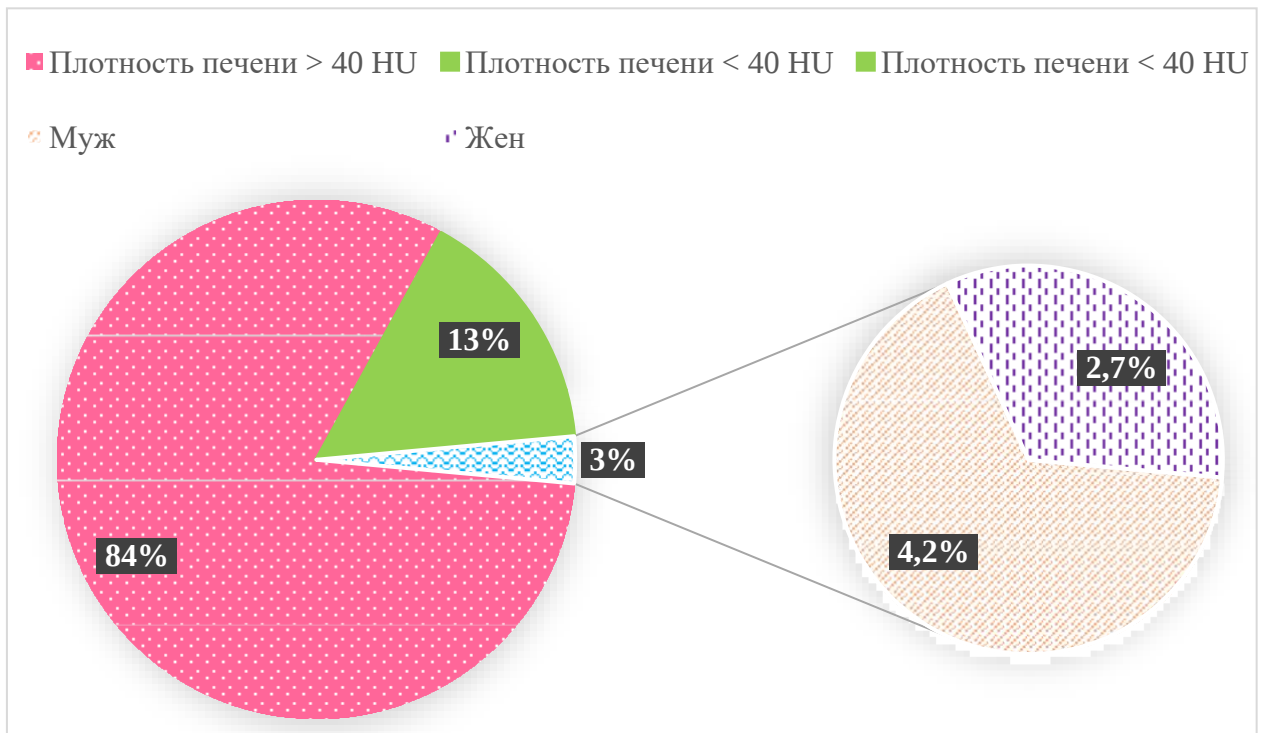


Рисунок 29. Процентное соотношение подгрупп, выделенных по данным КТ-плотности печени, с данными распределения по полу в группе с плотностью печени 40–45 HU. К условной группе риска наличия стеатогепатоза со значениями плотности печени в диапазоне 40–45 HU относились 3 % из всей выборки (10 пациентов), из которых 4,2 % мужчин (6 пациентов) и 2,7 % женщин (4 пациента).

Был проведен пересмотр протоколов описания КТ-исследования врачами-рентгенологами 37-ми НДКТ-исследований, в которых была выявлена сниженная плотность печени < 40 HU. Мы определили, что во всех отобранных для анализа случаях отсутствовало указание патологии в текстовом протоколе.

Анализ текстовых заключений КТ ОГК исследуемого контингента выявил отсутствие указаний на признаки снижения плотности печени во всех случаях, когда разработанной нами программой определялось диффузное снижение плотности печени < 40 HU. Таким образом, установлено наличие проблемы низкой выявляемости врачами-рентгенологами данного патологического состояния при анализе НДКТ-изображений ОГК на предмет наличия случайных находок в зоне сканирования.

3.5. Обсуждение результатов валидации системы КЗ для определения КТ-плотности печени

Используемая в данной диссертационной работе система КЗ позволила успешно проводить автоматическое определение рентгеновской плотности печени в условиях ее частичной визуализации, а также в случаях патологических изменений рядом расположенных структур и при наличии значительно сниженных показателей ее плотности. Данную систему КЗ можно применять в рутинной практике врача-рентгенолога с целью освобождения его внимания для других диагностических задач, а также повышения информативности протоколов текстовых описаний исследований, что особенно важно в контексте программы скрининга рака легкого. Возможность пакетной обработки данных, доступная в используемой системе, дает возможность проведения автоматического анализа большого объема КТ-исследований, что оптимизирует процесс работы как в рамках клинических задач, так и для выполнения научно-исследовательских работ. Также автоматический режим обработки данных системой КЗ, исключаящий ручную оценку плотности печени, повышает уровень воспроизводимости данных.

Несмотря на вероятность возникновения ошибок обработки данных в некоторых случаях, используемая в данной диссертационной работе система КЗ позволяет успешно проводить автоматическое определение рентгеновской плотности печени в условиях ее частичной визуализации, а также в случаях патологических изменений рядом расположенных структур и при наличии значительно сниженных показателей ее плотности. Тем не менее при выявлении каких-либо отклонений от нормы для контроля случаев ошибки работы системы сохраняется необходимость в пересмотре изображений врачом [13].

В рамках данной диссертационной работы для уточнения результатов мы также провели оценку точности определения плотности печени с использованием антропоморфного модельного объекта с имитацией повышенного и нормального ИМТ и при стандартной и НДКТ. Полученные результаты точности для двух протоколов сканирования при использовании двух

вариантов модельного объекта не превышали 5 HU или 10 % от среднего значения КТ-плотности по соответствующему протоколу.

По результатам проведенного второго этапа мы определили, что плотностные характеристики печени по данным как стандартной, так и НДКТ ОГК сопоставимы. Таким образом, за счет отсутствия необходимости проведения дополнительных исследований возможно определение пониженной КТ-плотности печени без повышения дозы лучевой нагрузки [7]. Схожие данные были получены зарубежным исследователем, проводившим анализ печени по данным НДКТ [32; 42]. При этом в литературе отсутствуют работы по сравнению показателей плотности печени, полученных при последовательном использовании и стандартного, и низкодозного протоколов сканирования, что было проведено в нашем исследовании.

В рамках проведенного исследования анализировались соотношения показателей уровня шума изображений с КТ-плотностью печени. Установлено, что высокий уровень шума изображений может привести к занижению показателей плотности печени, что наблюдалось при анализе изображений НДКТ и отсутствовало при стандартной КТ. Полученные результаты можно объяснить наличием эффекта дефицита фотонного пучка (starvation effect): при низких дозах излучения количество рассеянных фотонов в теле пациента снижается, что приводит к уменьшению числа фотонов, достигающих детекторов. Из-за указанного эффекта некоторые области изображения могут выглядеть слишком темными или содержать артефакты, что может затруднять визуализацию и анализ изображений. В результате получения недостаточной дозы излучения некоторыми областями тела могут быть занижены показатели плотности в этих областях. Это может зависеть от конкретной ситуации и параметров использованного томографа, а также от того, насколько сильно проявляется эффект дефицита фотонного пучка в данном случае. Для уменьшения данного эффекта при НДКТ могут использоваться различные методы, такие как оптимизация дозы излучения и использование более чувствительных детекторов. Этим же может быть обусловлен более широкий

диапазон отклонений при НДКТ по сравнению со стандартной КТ, что важно учитывать при выявлении КТ-признаков стеатогепатоза. Таким образом, приведенные результаты подтверждали факт существования проблемы относительно точности денситометрических измерений, описанных в литературе [8; 78].

При проведении сравнения показателей плотности печени внутри подгрупп, разделенных по полученным значениям, выявлены статистически значимые различия между данными стандартной и НДКТ в подгруппе с плотностью 40–45 HU. Наличие данного явления подчеркивает отсутствие единых значений КТ-плотности печени от нормальных значений до сниженных, так как различные авторы утверждают, что пороговым значением являются показатели от 40 до 47 HU [92; 95]. Полученные нами данные сравнительного анализа подгрупп, сформированных в соответствии со средними рентгенологическими показателями плотности, подчеркивают отсутствие единых значений КТ-плотности печени – от нормальных значений до сниженных в группе 40–50 HU. Разница данных КТ и НДКТ в этой подгруппе, возможно, требует проведения отдельного исследования для оценки влияния на показатели КТ-плотности печени как технических параметров томографов, так и томографов различных производителей. Изучение данной группы, вероятно, потребует увеличения объема выборки пациентов. Отдельный анализ клинических данных пациентов, включая ИМТ, липидный профиль, данные биопсии или МРТ печени, также может способствовать определению более точных границ между значениями нормальной и сниженной плотности печени. Тем не менее полученные при данном исследовании результаты позволили выделить отдельную группу пациентов при прохождении НДКТ как лиц с неоднозначными признаками наличия стеатогепатоза и, соответственно, требующих отдельного внимания.

На втором этапе мы провели сравнительный анализ ручного и автоматического методов определения плотности печени [5]. Установлено, что полученные при использовании этих методов оценки данные хорошо

коррелируют между собой, что нашло подтверждение в литературе [68; 72]. Так, при проведении исследования Jirapatnakul и соавт. [63] была также выявлена схожая небольшая разница показателей плотности печени по данным стандартной КТ при измерении врачами-рентгенологами и разработанной системой: автоматический метод занижал показатели на 2,7 HU, что не является клинически значимой разницей. Авторы считают, что наличие такой разницы может быть обусловлено тем, что врач оценивает плотность печени по данным только одного среза, тогда как разработанная ими система определяла плотность печени по всему объему органа: от апикальных отделов печени, расположенных прямо под правым легким, до нижних, видимых в поле сканирования [68]. Используемая нами система также анализирует весь объем печени, визуализируемой в области исследования. В другом исследовании, в рамках которого проводили сравнение двух методов измерения плотности на примере опухолевого образования печени, была выявлена более высокая разница между показателями – 7,4 HU, что значительно отличалось от данных, полученных в вышеуказанном исследовании (2,7 HU) и проведенном нами – 1,66 HU для КТи 0,66 HU для НДКТ [40].

На финальном подэтапе определено, что у 13 % случаев скрининга рака легкого у жителей Москвы имелись КТ-признаки стеатогепатоза [11]. Стоит отметить, что полученные нами данные значительно превышали алогичный показатель для выборки из 170 участников исследования MS-ELCAP (Mount Sinai Early Lung and Cardiac Action Program, Нью-Йорк, США), который составлял 3 %, где каждый из участников исследования также входил в группу риска развития рака лёгкого и обладал длительной историей курения; средний возраст пациентов составлял 62,0 года (55 % женщин) [42], в нашем исследовании – 65 лет (51 % женщин). Таким образом, несмотря на довольно схожие данные популяций пилотного проекта скрининга рака легкого Москвы MS-ELCAP, встречаемость стеатогепатоза в московской выборке в соответствии с полученными нами результатами в 2,4 раза выше, чем в американской: то есть уровень здоровья участников исследования MS-ELCAP был выше.

К другим исследованиям по оценке частоты наличия КТ-признаков стеатогепатоза можно отнести работу Chen и соавт. [41]. Ими установлена повышенная частота наличия этих признаков (16,2 %) среди жертв террористической атаки на Центр международной торговли, которые были подвержены воздействию гепатотоксичных веществ и вследствие этого были отнесены к группе риска развития рака легкого. Авторы исследования определили, что КТ-признаки стеатогепатоза в 3 раза чаще встречались среди жертв атаки, так же как и повышенный ИМТ. Подчеркивалось наличие прямой связи повышенного ИМТ респондентов с частотой встречаемости стеатогепатоза. В нашем исследовании отсутствовали данные об ИМТ, тем не менее мы предполагаем наличие таковой у пациентов представленной выборки, что могло отразиться на полученных результатах. В другом исследовании по оценке плотности печени по данным нативной КТ ОБП у пациентов из группы скрининга колоректального рака выявляемость выраженного стеатогепатоза составила 8,8 % среди исследуемой группы населения (1025/11669), тогда как КТ-признаки тяжёлого стеатогепатоза ($< 18\text{HU}$) определялись у 1 % (112/11669) [55].

В нашем исследовании среднее значение КТ-плотности печени составило $55,6 \pm 14,8 \text{ HU}$, что соответствует диапазону нормальной плотности органа, но несколько ниже, чем в исследовании американской популяции, которой проводили оппортунистический скрининг гемохроматоза ($59,4 \pm 12,7 \text{ HU}$) [74]. В свою очередь, средние показатели плотности печени среди участников исследования MS-ELCAP и участников скрининга рака прямой кишки также отличались от полученных нами данных и составляли $57,6 \pm 9,3 \text{ HU}$ и $59,4 \pm 9,3 \text{ HU}$ соответственно [42; 74]. При этом данные отличия не являются ограничением для прямого взаимного переноса лечебных рекомендаций и профилактических мер.

Определенная в данном исследовании высокая выявляемость КТ-признаков стеатогепатоза средней и тяжелой степеней тяжести среди пациентов группы риска развития рака легкого позволяет предположить, что пациенты

группы риска развития рака легкого в Москве находятся в зоне действия факторов риска, значительно увеличивающих вероятность развития стеатогепатоза. Учитывая это, мы ожидаем, что применение программы автоматического определения плотности печени в практическом здравоохранении на 13 % увеличит поток пациентов, направляемых на консультацию к гастроэнтерологу для уточнения наличия стеатогепатоза и определения его этиологии, а также планирования маршрутизации таких пациентов.

В связи с тем, что во всех случаях выявления системой КЗ сниженных показателей плотности печени отсутствовало указание наличия данной патологии в протоколах описания исследований врачами-рентгенологами, становится явной проблема низкой выявляемости данного состояния при анализе исследований НДКТ ОГК. Данный факт может быть обусловлен перенаправлением внимания врача рентгенолога именно на выявление патологических очагов в легких в рамках целевого скрининга, при этом патологические изменения других органов области исследования могут быть пропущены. Пропуск патологических изменений в области исследования также может быть обусловлен повышенной утомляемостью врачей, особенно в конце длительной рабочей смены [23]. Таким образом, использование автоматизированных систем для выявления стеатогепатоза, таких как системы искусственного интеллекта, включая системы КЗ, позволит автоматизировать данный процесс без дополнительных временных затрат врачей отделений лучевой диагностики.

Как следует из проведенного исследования, применение автоматизированных систем для анализа изображений НДКТ ОГК обосновано и приводит к повышению эффективности работы врачей-рентгенологов. Помимо этого, внедрение систем для автоматической обработки данных лучевой диагностики ускоряет процесс постановки диагноза стеатогепатоза и, следовательно, ориентирует врача и пациента на дальнейшее обследование для уточнения этиологии данного патологического состояния.

3.6. Клинические примеры использования системы КЗ для определения КТ-плотности печени

Мы проанализировали данные пациентов, отобранных для второго этапа диссертационного исследования, в Единой радиологической информационной системе (ЕРИС) и Единой медицинской информационно-аналитической системе (ЕМИАС) города Москвы, чтобы представить примеры применения оппортунистического скрининга КТ-признаков стеатогепатоза. Временной промежуток поиска включал в себя период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Клинический случай № 1

Мужчина 65 лет с длительной историей курения без наличия каких-либо жалоб. В связи с трудоустройством в медицинское учреждение пациенту была проведена КТ ОГК, по результатам которой были выявлены КТ- признаки стеатогепатоза в виде снижения плотности печени до 17 HU.

Через полгода в период пандемии COVID-19 пациент обратился за медицинской помощью в связи с повышением температуры тела до значений 39,3°, наличием выраженного кашля и болью в грудной клетке.

Пациенту провели лабораторный тест на COVID-19, который показал положительный результат. В связи с этим ему была назначена КТ ОГК для исключения осложнений, по результатам которой была выявлена двусторонняя пневмония с сохраняющимися признаками снижения КТ- плотности печени до 17 HU (рисунок 30).

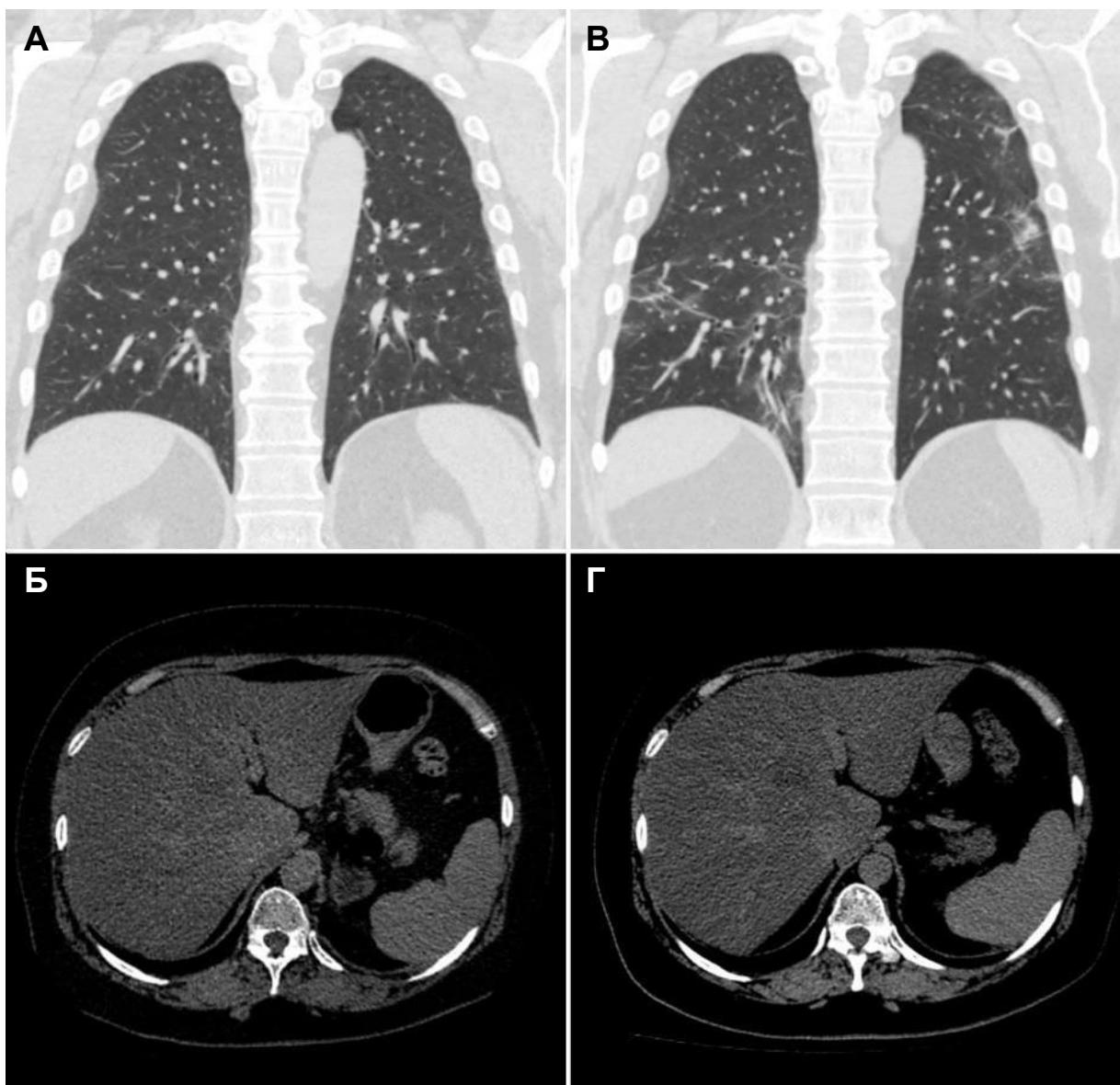


Рисунок 30. Два КТ-исследования мужчины 65 лет с жалобами на кашель. (А) Отмечается отсутствие пневмонии на первичной КТ ОГК и (Б) наличие снижения КТ-плотности печени до 17 НУ. Последующее КТ-изображение грудной клетки было получено через полгода после в связи с развитием клинических признаков наличия пневмонии на фоне течения COVID-19 (В).

При анализе легких обнаружены изменения в виде «матового стекла» и утолщение междолькового интерстиция, в то время как сохраняются признаки снижения КТ-плотности печени (Г).

Клинический случай № 2

Женщина 62 года с наличием в анамнезе ИБС и СД2. В связи с плановой госпитализацией для коррекции лечения СД2 была проведена КТ ОГК.

При анализе КТ ОГК патологические изменения со стороны легких выявлены не были. При этом определялись уплотнение стенок аорты за счет наличия кальцинированных атеросклеротических бляшек, признаки состояния после стентирования коронарных артерий, выраженное утолщение подкожно-жировой клетчатки, а также снижение КТ-плотности печени до 22 HU (рисунок 31).

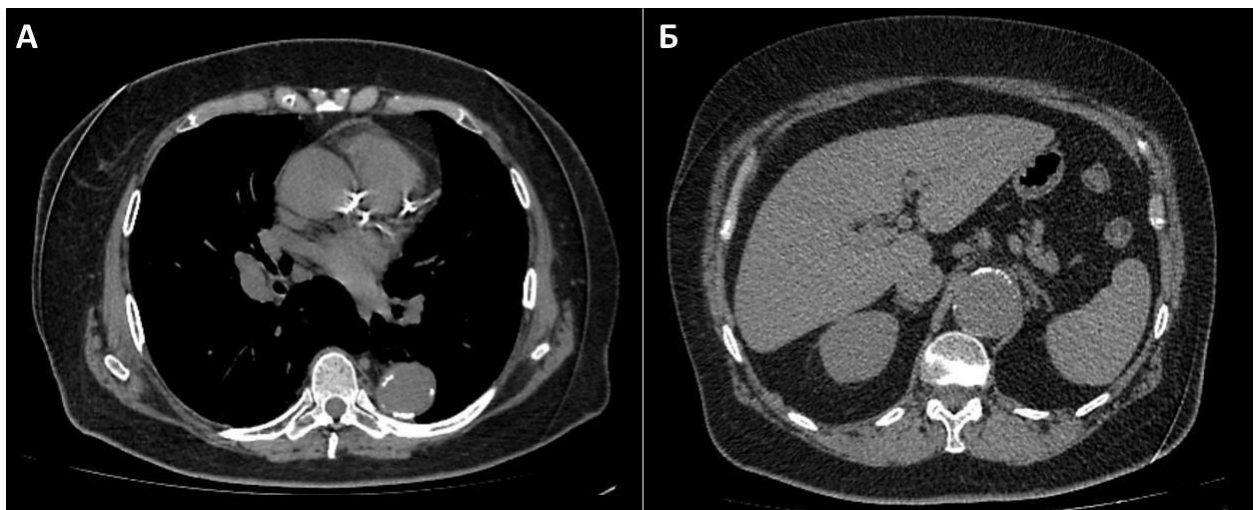


Рисунок 31. На двух изображениях определяется уплотнение стенок аорты за счет кальцинированных атеросклеротических бляшек, утолщение подкожно-жировой клетчатки с признаками состояния после стентирования коронарных артерий (А), снижение КТ-плотности печени до 22 HU (Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 10 лет опубликовано большое количество работ, посвященных возможностям выявления стеатогепатоза с помощью лучевой диагностики. В свою очередь, высокая частота использования КТ привела к проведению множественных исследований по изучению возможностей использования КТ для выявления данного патологического состояния печени, в том числе с применением систем ИИ. Данная тема сохраняет свою актуальность и по сей день, что подтверждается регулярно выпускаемыми научными публикациями по данному направлению, а также различными научными докладами на отечественных и международных конгрессах.

Анализ паренхимы печени можно проводить с помощью различных методов КТ. К ним относятся как бесконтрастные исследования, так и исследования с применением внутривенного контрастного усиления [34; 44; 66; 69; 70]. По данным литературы, пороговые значения варьируют, однако наиболее распространенными КТ-признаками стеатогепатоза являются показатели ее плотности менее 40 HU [65; 70; 73; 92; 95; 113].

Имеется ряд исследований, которые изучали влияние различных заболеваний и патологических состояний на развитие стеатогепатоза, среди которых гепатит, СД2, дислипидемия, артериальная гипертензия, употребление алкоголя, повышенный ИМТ. Результаты данных работ носят противоречивых характер, что открывает возможности в использовании данных КТ в выявлении КТ-признаков стеатогепатоза даже в тех случаях, когда оценка факторов риска затруднена, а клиническая картина отличается неопределенностью.

Изменение показателей КТ-плотности печени можно также учитывать при анализе стандартной и НДКТ ОГК, когда печень лишь частично попадает в поле зрения [87, 105].

С распространением программ скрининга рака легкого с помощью НДКТ ОГК стало возможным проведение дополнительного, оппортунистического скрининга КТ-признаков стеатогепатоза без повышения лучевой нагрузки [32; 42; 59; 83; 109]. В свою очередь, использование автоматических систем при

проведении скрининговых программ, способных учитывать особенности изображений НДКТ ОГК, может увеличить выявляемость КТ-признаков данного патологического состояния печени.

Таким образом, одновременно с решением задачи по снижению лучевой нагрузки и сохранению диагностического качества КТ-изображений открывается возможность автоматизации процесса определения КТ-плотности печени, что особенно актуально при КТ-исследованиях ОГК, когда внимание врачей-рентгенологов в первую очередь направлено на анализ целевых органов. Другим преимуществом метода автоматического анализа КТ-изображений является объективизация и высокая воспроизводимость результатов [72].

Среди доступных систем автоматического определения КТ-плотности печени имеется ряд различных решений данной задачи, при этом на данный момент нет единственно правильного и наиболее оптимального решения в реализации систем автоматической сегментации печени. По-прежнему сохраняется проблема использования бесконтрастных изображений для их работы [55; 80; 94; 117]. Таким образом, становится очевидным, что задача по выделению и определению КТ-плотности печени по данным КТ ОГК, в особенности выполненных с применением низкодозного протокола при проведении скрининговых программ, является комплексной и неоднозначной. В связи с этим, учитывая высокую распространенность стеатогепатоза, диагностические возможности КТ-аппаратов и развитие систем для автоматического анализа КТ-изображений, следует оптимизировать исследования, способствуя своевременному выявлению патологических изменений печени.

Это и явилось причиной проведения нашей научной работы. Её целью является повышение эффективности выявления КТ-признаков стеатогепатоза с использованием нецелевой НДКТ и КЗ.

Для достижения поставленной цели мы сформулировали и решили ряд задач: разработать критерии оценки эффективности работы системы КЗ для автоматического определения плотности печени; определить соответствие

оценки плотности печени при КТ и НДКТ ОГК; определить соответствие показателей оценки плотности печени при НДКТ ОГК, измеряемой врачом и КЗ; определить выявляемость КТ-признаков стеатогепатоза по результатам заключений врачей-рентгенологов при анализе НДКТ ОГК и провести последующее сравнение с показателями выявляемости при использовании системы КЗ в группе скрининга рака легкого.

Для решения поставленных задач мы проанализировали данные 854 пациентов амбулаторного кластера, которым были выполнены КТ-исследования в период проведения пилотного проекта московского скрининга рака легкого в период с 2017 по 2019 гг. Среди отобранных пациентов была группа с выполненной НДКТ ОГК в рамках профилактического обследования при трудоустройстве в медицинскую организацию, а также группа скрининга рака легкого с помощью НКДТ ОГК. Также отдельно были выделены пациенты, которым в рамках дообследования были проведена КТ ОГК или КТОБП по стандартному протоколу сканирования. Средняя лучевая нагрузка при НДКТ составила 0,6–0,8 мЗв, при стандартной КТ – 2,8–4,6 мЗв.

Также нами была проведена оценка точности изменений плотности печени по данным НДКТ с использованием модельного объекта.

Исследование проводилось в два этапа: «Валидация системы КЗ для сегментации печени и определения ее плотности» и «Валидация эффективности системы КЗ в выявлении жировой дегенерации печени». В анализ не включены пациенты с наличием металлических и инородных включений на уровне печени, некорректно выполненные исследования, ошибки обработки исследований системой КЗ. Для второго этапа были введены дополнительные критерии исключения: отсутствие пары КТ – НДКТ для первой группы анализа, отсутствие данных протоколов текстового описания исследования для второй.

Для автоматической оценки КТ-плотности печени была использована ранее разработанная система КЗ CTLiverExam, которая позволяла определять плотность печени в условиях ее частичной визуализации при стандартной и НДКТ ОГК; результат обработки КТ-исследования выдавался в виде ключевых

изображений выделенной печени, гистограммы распределения КТ-плотности печени относительно ее объема, а также текстового отчета проведенного анализа с указанием средней плотности, стандартного отклонения и объема выделенного органа.

Снижение плотности печени определялось как значения менее 40 HU.

Для решения первой задачи, а именно разработки критериев оценки эффективности работы системы КЗ для автоматического определения плотности печени, были отобраны 384 пациента с данными стандартной и НДКТ ОГК, из которых 18 пациентам была проведена КТ ОБП. Также в рамках данной задачи определялась точность измерения плотности печени при анализе НДКТ ОГК с использованием модельного объекта печени.

В используемой нами системе КЗ оконтуривание печени проводилось на основании адаптации наиболее подходящего шаблона формы органа с его последующей корректировкой под конкретное исследование, что позволяло снизить вероятность включения в область анализа других органов со схожими плотностными характеристиками. В свою очередь, благодаря использованию системы КЗ учитывался широкий разброс плотностных характеристик печени.

Проведено тестирование работы системы КЗ как в условиях полного, так и частичного сканирования печени для определения возможных ошибок в процессе обработки, а также возможности проведения сравнения с характеристиками печени при ее частичной визуализации в области сканирования. По результатам анализа определены следующие показатели результатов оконтуривания и выделения печени: чувствительность 77,3 %, специфичность 100 %, AUC 0,887.

В свою очередь, мы определили, что используемая в работе система КЗ позволяла проводить анализ паренхимы печени даже в условиях неоднородности органа за счет расчета всего разброса плотности относительно объема печени, а не усредненных значений плотности, что способствует определению значений неизмененных отделов паренхимы в случае неоднородности органа. Также система способна провести анализ плотности

печени при значительном ее снижении. При этом для работы системы КЗ достаточно, чтобы томограмма включала не менее 50 % объема печени, что дает возможность оценивать печень на предмет ее диффузных изменений при исследованиях ОГК.

Нами установлено, что в ряде случаев система КЗ может выдавать ошибку обработки: при наличии правостороннего гидроторакса, тесно прилежащих правых отделов сердца к печени, наличии большого объема содержимого в полости желудка, а также в случаях выраженного зашумления изображений при НДКТ. В таких случаях требуется пересмотр полученных данных врачом-рентгенологом. Тем не менее, несмотря на вероятность возникновения ошибки при анализе состояния печени в некоторых случаях, используемая система позволила проводить автоматическое определение КТ-плотности печени при ее частичной визуализации при исследовании ОГК, а также в условиях изменения ее плотности стабильно.

Мы считаем, что эффективность работы системы КЗ для определения КТ-плотности печени при анализе исследований ОГК должна соответствовать следующим критериям: система должна корректно выделять изображения печени в условиях ее частичной визуализации, при низкой контрастности паренхимы печени с близлежащими мягкими тканями и органами, при наличии сниженного качества изображений за счет высокого уровня шума при НДКТ-исследованиях, в условиях высокой вариабельности анатомии печени и ее плотностных характеристик, а также возможной неоднородности печени на КТ-изображениях.

Кроме оценки эффективности работы системы КЗ, также необходимо учитывать то, что исследования могут быть выполнены при использовании различных протоколов сканирования в зависимости от ИМТ пациента. В связи с этим нами был проведен дополнительный анализ плотности печени при использовании модельного объекта для оценки точности показателей при использовании различных протоколов сканирования. Полученные результаты оценки точности для двух протоколов сканирования при использовании

модельного объекта с имитацией ИМТ до 29 килограмм на квадратный метр и без имитации не превышали 5 HU или 10 % от среднего значения КТ-плотности как при использовании стандартной КТ, так и НДКТ.

В рамках решения второй задачи, а именно определения соответствия оценки плотности печени при КТ и НДКТ ОГК (ОГК), мы отобрали 76 человек, из которых были использованы данные 61 человека. При проведении сравнительного анализа обработанных системой КЗ данных статистически значимых отличий между показателями плотности печени при стандартной и НДКТ не выявлено ($p\text{-value} = 0,29$). Далее проведенный сравнительный анализ на предмет определения влияния уровня шума на изменение КТ-плотности печени не выявил изменений таковых для изображений, выполненных по стандартному протоколу сканирования ($p\text{-value} = 0,11$), тогда как для исследований, выполненных по низкодозному протоколу сканирования, высокие значения СКО занижали показатели КТ-плотности печени ($p\text{-value} < 0,001$). Полученные результаты позволили сделать вывод, что по данным НДКТ возможно проведение полноценной оценки КТ-плотности печени наравне со стандартной КТ, тем не менее сохраняется риск отнести пациента с неизменной плотностью печени в группу с пониженной.

Также, при решении второй задачи диссертационной работы был проведен дополнительный сравнительный анализ показателей печени при КТ и НДКТ в группах пациентов, разделенных по полученным средним значениям плотности при КТ: < 40 HU, $40\text{--}50$ HU, $50\text{--}60$ HU и > 60 HU. Во всех группах статистически значимых отличий между КТ-плотностями печени выявлено не было, за исключением группы с плотностью $40\text{--}50$ HU, где имелись статистически значимые отличия ($p\text{-value} < 0,05$). Таким образом полученные нами результаты подчеркивают отсутствие единых значений КТ-плотности печени, разделяющих ее нормальные значения от сниженных в группе $40\text{--}50$ HU.

По итогам решения второй задачи установлено, что выявление сниженной КТ-плотности печени при анализе НДКТ возможно, что позволяет выявляться пациентам с КТ-признаками стеатогепатоза без повышения лучевой нагрузки и

необходимости применения дополнительных инструментальных методов обследования.

Для решения третьей задачи, то есть определения соответствия показателей оценки плотности печени при НДКТ, измеряемой врачом и КЗ, мы отобрали 100 пациентов с наличием парных исследований стандартной и НДКТ ОГК. При этом по результатам обработки изображений системой КЗ статистический анализ проводился по данным 87 из них.

Оценка плотности печени врачом-рентгенологом осуществлялась путем измерения паренхимы органа в трех зонах, в области II, IV и VII–VIII сегментов, на одном аксиальном срезе. Анализ изображений в стандарте DICOM проводился с помощью программного обеспечения «AGFA Agility Enterprise 8.0», «Radiant DICOM Viewer». КТ-плотность печени анализировали три врача-рентгенолога со стажем работы до 3 лет. Полученные результаты проходили валидацию автором диссертационного исследования.

При сравнении данных, полученных двумя методами изменения КТ-плотности печени для стандартной КТ, определялось наличие статистически значимой разницы между медианами распределений плотности ($p\text{-value} = 0,02$). Результаты аналогичного сравнения данных НДКТ не выявили различий между методами ($p\text{-value} = 0,17$).

В рамках третьей задачи мы провели отдельно сравнение двух методов оценки изображений, а именно самостоятельной оценки врачом-рентгенологом и системой КЗ. Было выявлено, что при стандартной КТ случаев выявления пониженной плотности печени при использовании системы КЗ было меньше, чем при оценке врачом-рентгенологом, тогда как при НДКТ наблюдалась обратная картина. Однако, по результатам проверки на критерий Мак – Немара эта разница не являлась статистически значимой ни в случае стандартной КТ ($p\text{-value} = 0,22$), ни в случае НДКТ ($p\text{-value} = 1$).

Таким образом по результатам проведенного исследования в рамках решения третьей задачи установлена возможность использования системы КЗ для автоматического анализа КТ-плотности печени НДКТ ОГК как при

нормальных показателях плотности, так и сниженных.

Для решения четвертой, конечной задачи, а именно определения выявляемости КТ-признаков стеатогепатоза по результатам анализа НДКТ ОГК врачами-рентгенологами, а также проведения последующего сравнения с показателями выявляемости при использовании системы КЗ в группескрининга рака легкого, мы отобрали 300 пациентов из пилотного проекта московского скрининга рака легкого, которым была выполнена НДКТ ОГК. По результатам исследования проанализированы данные 291 пациента, включая письменные протоколы описания отобранных КТ-исследований.

Медианное значение КТ-плотности печени соответствовало диапазону ее нормальных показателей: 55,6 HU. При этом статистически значимых различий между показателями плотности печени у мужчин и женщин не было выявлено ($p\text{-value} = 0,30$). По результатам обработки КТ-исследований системой КЗ мы определили, что 13 % пациентов из отобранной выборки имели плотность печени менее 40 HU. У мужчин признаки снижения КТ-плотности печени встречались чаще, чем у женщин ($p\text{-value} = 0,04$).

Также проведен аналогичный анализ для группы пациентов с плотностью в диапазоне 40–45 HU, выделенных как пациентов группы риска наличия стеатогепатоза. Проведенный статистический анализ показал, что данная группа составила 3 % из всей выборки. Определено, что среди них показатели печени 40–45 HU встречались с большей частотой у мужчин, чем у женщин, что также наблюдалось в группе с КТ-плотностью < 40 HU.

При пересмотре протоколов описания группы исследований с выявленной сниженной КТ-плотностью печени < 40 HU указания на наличие данного патологического состояния отсутствовало. Данный факт может быть обусловлен перенаправлением внимания врача-рентгенолога на выявление патологических очагов в легких как целевой патологии при проведении скрининга рака легкого, что повышает вероятность пропуска изменений других органов области исследования.

По данным нашего исследования, выявляемость КТ-признаков

стеатогепатоза среди пациентов группы риска развития рака легкого Москвы составила 13 %. Можно предположить, что применение системы автоматического определения КТ-плотности печени в практическом здравоохранении будет способствовать увеличению потока пациентов, направляемых на консультацию к гастроэнтерологу или терапевту для уточнения стеатогепатоза и его этиологии с уточнением маршрутизации таких пациентов.

Таким образом, использование системы КЗ для автоматического определения плотности печени по данным НДКТ ОГК может позволить автоматизировать процесс определения КТ-плотности печени без дополнительных временных затрат врачом-рентгенологом, фокусирующем свое внимание на поиске целевой патологии, и при этом повышая информативность проводимого исследования.

ВЫВОДЫ

1. Установлены ключевые критерии оценки эффективности работы системы компьютерного зрения для автоматической оценки плотности печени по данным низкодозной КТ органов грудной клетки:

- корректное определение локализации и сегментации органа при его частичной визуализации в области исследования и в условиях наличия прилежащих структур с близкими плотностными характеристиками с показателями чувствительности не ниже 77,3 %, специфичности – 100 %;
- определение патологического снижения плотности печени (< 40 HU) с точностью до 5 HU;
- способность анализа плотности паренхимы печени в условиях ее неоднородности.

2. Плотностные характеристики печени по данным низкодозной и стандартной КТ органов грудной клетки сопоставимы (p -value = 0.29), что позволяет выявлять пониженную КТ-плотность печени без повышения дозы лучевой нагрузки. При оценке влияния высоких значений уровня шума при низкодозной КТ определена следующая взаимосвязь: чем выше уровень шума, тем ниже будет плотность печени (ρ Спирмена = - 0,65, p -value $< 0,001$).

3. Результаты оценки плотности печени по данным низкодозной КТ, полученные при измерении врачом-рентгенологом и системой компьютерного зрения, коррелируют между собой (p -value $< 0,17$), в том числе в случаях снижения плотности печени < 40 HU (p -value = 1).

4. Выявляемость КТ-признаков стеатогепатоза среди группы пациентов программы московского скрининга рака легкого составляет 13 %. Использование системы компьютерного зрения для выявления данного патологического состояния печени позволяет повысить процент выявляемости значительное более высокие показатели выявляемости, превосходят результаты работы врачей-рентгенологов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При КТ-исследовании органов грудной клетки, выполненной как по стандартному, так и низкодозному протоколам сканирования, необходимо проводить оценку паренхимы печени на предмет изменений ее плотности, в частности, диффузного снижения, которое может являться признаком наличия стеатогепатоза.
2. Рекомендовано использование систем компьютерного зрения для сокращения количества пропусков КТ-признаков стеатогепатоза. Полученные результаты в дальнейшем могут быть включены в национальные практические рекомендации обществ врачей терапевтического профиля, что повысит выявляемость стеатогепатоза и создаст более объективную картину у пациентов с данным патологическим состоянием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Араблинский, А.В. К вопросу о неинвазивной диагностике жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите / А.В. Араблинский, М.Х. Чеченов. // Медицинская Визуализация. – 2008. – № 1. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11738470> (датаобращения: 11.05.2023).

2. Способ скрининга рака легкого с помощью ультранизкодозной компьютерной томографии у пациентов с массой тела более 90 кг / В.А. Гомболевский, С.П. Морозов, В.Ю. Чернина, и др. – ГБУЗ «НПКЦ ДиТДЗМ», 2021.

3. Способ скрининга рака легкого с помощью ультранизкодозной компьютерной томографии у пациентов с массой тела до 69 кг / В.А. Гомболевский, С.П. Морозов, В.Ю. Чернина, и др. – ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2019. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41276390> (датаобращения: 11.05.2023). – [Электронный ресурс].

4. Способ скрининга рака легкого с помощью ультранизкодозной компьютерной томографии у пациентов с массой тела от 70 до 89 кг / В.А. Гомболевский, С.П. Морозов, В.Ю. Чернина, и др. – ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2021. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44701766> (датаобращения: 11.05.2023). – [Электронный ресурс].

5. Автоматическое определение плотности печени по данным компьютерной томографии и ультранизкодозной компьютерной томографии / А.П. Гончар, А.Б. Елизаров, Н.С. Кульберг и др. // Новости хирургии. –2020. – Т. 28. – № 6. – С. 636-647.

6. Возможности оценки плотности печени по данным бесконтрастной компьютерной томографии / А.П. Гончар, В.А. Гомболевский, А.Б. Елизарови др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101. – № 1. – С. 58-66.

7. Сравнительный анализ плотности печени по данным КТ и низкодозной КТ органов грудной клетки / А.П. Гончар, В.А. Гомболевский, А.Б. Елизаров и

др. // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 39-47.

8. Проблема точности денситометрических показателей в современной многослойной компьютерной томографии / А.И. Громов, А.В. Петрайкин, Н.С. Кульберг и др. // Медицинская Визуализация. – 2016. – № 6. – С. 133- 142

9. Драпкина, О.М. Скрининг: терминология, принципы и международный опыт / О.М. Драпкина, И.В. Самородская. // Профилактическая Медицина. – 2019. – Т. 22. – № 1. - С.90

10. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) / С.Е. Евстифеева, С.А. Шальнова, В.А. Куценко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста. – № 9. – С. 3356.

11. Выявление жирового гепатоза с помощью компьютерного зрения при низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки в программе скрининга рака легкого / Д.К. Захарова, Н.В. Нуднов, М.Р. Коденко и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. – Т. 104. – № 1. – С. 40-46.

12. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32. – № 4. – С. 104-140.

13. Автоматическое пакетное определение рентгеновской плотности печени для выявления субклинических заболеваний печени / Н.С. Кульберг, А.Б. Елизаров, В.П. Новик и др. // Радиология – практика. – 2020. – Т. 0. – № 3. – С. 50-61.

14. Кульберг, Н.С. Программа сегментации изображения печени и определения рентгеновской плотности печени CTLiverExam / Н.С. Кульберг, А.Б. Елизаров, В.С. Ковбас. – ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ, 2019.

15. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.В. Туркина и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 1. – № 1. – С. 4-52.

16. Перспективы использования комплексной компьютер-ассистированной диагностики в оценке структур грудной клетки / А.Е. Николаев, В.Ю. Чернина, И.А. Блохин и др. // Хирургия. Журнал Им. Н.и. Пирогова. – 2019. – Т. 12. – С. 91-99.

17. Николаев, А.Е. Случайные Находки При Скрининге Рака Легкого Методом Низкодозной Компьютерной Томографии / А.Е. Николаев, В.А. Гомболевский, А.П. Гончар и др. // Туберкулез И Болезни Легких. – 2018. – Т. 96. – № 11. – С. 60-67.

18. Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени / А.Е. Носов, М.Т. Зенина, О.Ю. Горбушина и др. // Терапевтический Архив. – 2021. – Т. 93. – № 8. – С. 883-889

19. Оптимизация доз облучения пациентов в лучевой диагностике / С.Е. Охрименко, Л.А. Ильин, И.П. Коренков и др. // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98. – № 12. – С. 1331-1337.

20. Павлов, Ч.С. Биопсия печени: методология и практика сегодня /Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин. – 2006. – Т. 16. – № 4. – С. 65-78.

21. Характеристика паренхимы печени по данным нативной КТ на этапах лечения COVID-19 / А.Ш. Ревшвили, Г.Г. Кармазановский, М.Ю. Шантаревич и др. // Анналы Хирургической Гепатологии. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 72-87.

22. Струков, А.И. Патологическая анатомия учебник / А.И. Струков, В.В. Серов. – 6-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 880 с.

23. Taylor-Phillips Sian. Проблема утомления в лучевой диагностике: многообещающая область для научных исследований / Taylor-Phillips Sian, Stinton Chris. // Digital Diagnostics. – 2021. – Т. 2. – С. 211-222

24. Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Carnitine- Orotate Complex in Type 2 Diabetes (CORONA): A Randomized Controlled Trial / J.C. Bae, W.Y. Lee, K.H. Yoon et al. // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38. –Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Carnitine-Orotate Complex in Type 2 Diabetes (CORONA). – № 7. – P. 1245-1252.

25. Role of ultrasound in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its complications / S. Ballestri, D. Romagnoli, F. Nascimbeni et al. // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. – 2015. – Vol. 9. – № 5. –P. 603-627.

26. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases / S. Ballestri, F. Nascimbeni, E. Baldelli et al. // Metabolism: Clinical and Experimental. – 2017. – Vol. 72. – P. 57-65.

27. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease / R. Banerjee, M. Pavlides, E.M. Tunnicliffe et al. // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 60. – № 1. – P. 69-77.

28. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis / G. Bedogni, H.S. Kahn, S. Bellentani, C. Tiribelli // BMC gastroenterology. – 2010. – Vol. 10. – P. 98.

29. Bedossa, P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease / P. Bedossa // Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2017. – Vol. 37 Suppl 1. – P. 85-89.

30. Baseline liver steatosis has no impact on liver metastases and overall survival in rectal cancer patients / G. Besutti, A. Damato, F. Venturelli, C. Bonelli. // BMC cancer – 2021. – Vol. 21. – № 253. – C. 1-9.

31. Multi-detector row CT attenuation measurements: assessment of intra-and

interscanner variability with an anthropomorphic body CT phantom / B.A. Birnbaum, N. Hindman, J. Lee, J.S. Babb // Radiology. – 2007. – Vol. 242. – Multi-detector row CT attenuation measurements. – № 1. – P. 109-119.

32. Hepatic steatosis (fatty liver disease) in asymptomatic adults identified by unenhanced low-dose CT / C.J. Boyce, P.J. Pickhardt, D.H. Kim et al. // AJR. American journal of roentgenology. – 2010. – Vol. 194. – № 3. – P. 623-628.

33. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients / F. Bril, C. Ortiz-Lopez, R. Lomonaco et al. // Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2015. – Vol. 35. – № 9. – P. 2139-2146.

34. Hepatic spiral CT: reduction of dose of intravenous contrast material / J.A. Brink, J.P. Heiken, H.P. Forman et al. // Radiology. – 1995. – Vol. 197. – Hepatic spiral CT. – № 1. – P. 83-88.

35. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J.D. Browning, L.S. Szczepaniak, R. Dobbins et al. // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2004. – Vol. 40. – Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States. – № 6. – P. 1387-1395.

36. Three-dimensional CT texture analysis of anatomic liver segments can differentiate between low-grade and high-grade fibrosis / B.K. Budai, A. Tóth, P. Borsos et al. // BMC medical imaging. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 108.

37. Comparison of computed tomography densitometry and shear wave elastography velocity measurements for evaluation of the liver volume in the nonalcoholic fatty liver disease / M.D. Bulut, H. Ozdemir, A. Bora, A. Yavuz. – 2016. – Vol. 9. – № 6. – P. 10159-10169.

38. Accuracy of computed tomography in diagnosis of fatty liver / G.M. Bydder, L. Kreel, R.W. Chapman et al. // British Medical Journal. – 1980. – Vol. 281. – № 6247. – P. 1042.

39. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials / C. Caussy, S.B. Reeder, C.B. Sirlin, R. Loomba //

Hepatology (Baltimore, Md.). – 2018. – Vol. 68. – № 2. – P. 763-772.

40. Hepatic tumors: region-of-interest versus volumetric analysis for quantification of attenuation at CT / H. Chalian, S.M. Tochetto, H.G. Töre et al. // Radiology. – 2012. – Vol. 262. – Hepatic tumors. – № 3. – P. 853-861.

41. Elevated prevalence of moderate-to-severe hepatic steatosis in World Trade Center General Responder Cohort in a program of CT lung screening / X. Chen, T. Ma, R. Yip et al. // Clinical Imaging. – 2020. – Vol. 60. – № 2. – P. 237-243.

42. Hepatic steatosis in participants in a program of low-dose CT screening for lung cancer / X. Chen, K. Li, R. Yip et al. // European Journal of Radiology. – 2017. – Vol. 94. – P. 174-179.

43. Dual-energy CT of the liver: True noncontrast vs. virtual noncontrast images derived from multiple phases for the diagnosis of fatty liver / M.H. Choi, Y.J. Lee, Y.J. Choi, S. Pak // European Journal of Radiology. – 2021. – Vol. 140. – Dual-energy CT of the liver. – P. 109741.

44. Liver Enhancement on Computed Tomography Is Suboptimal in Patients with Liver Steatosis / V.V. van Cooten, D.J. de Jong, F.J. Wessels et al. // Journal of Personalized Medicine. – 2021. – Vol. 11. – № 12. – P. 1255.

45. CT Liver Analysis application. – Mode of access: <https://www.philips.co.uk/healthcare/education-resources/publications/hotspot/isp-ct-liver-analysis> (date of access: 11.05.2023). – [Electronic resource].

46. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using ¹H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals / D.J. Cuthbertson, M.O. Weickert, D. Lythgoe et al. // European Journal of Endocrinology. – 2014. – Vol. 171. – № 5. – P. 561-569.

47. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study / S. Dasarathy, J. Dasarathy, A. Khiyami et al. // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 51. – Validity of real time ultrasound in the diagnosis of

hepatic steatosis. – № 6. – P. 1061-1067.

48. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women / M.C. Devries, I.A. Samjoo, M.J. Hamadeh, M.A. Tarnopolsky // *Obesity* (Silver Spring, Md.). – 2008. – Vol. 16. – № 10. – P. 2281-2288.

49. Comparison of magnetic resonance spectroscopy, proton density fat fraction and histological analysis in the quantification of liver steatosis in children and adolescents / M. Di Martino, L. Pacifico, M. Bezzi et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22. – № 39. – P. 8812-8819.

50. Drew, T. The invisible gorilla strikes again: Sustained inattentional blindness in expert observers / T. Drew, M.L.H. Vo, J.M. Wolfe // *Psychological science*. – 2013. – Vol. 24. – “The invisible gorilla strikes again. – № 9. – P. 1848-1853.

51. Changes in tumor density in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sunitinib / S. Faivre, M. Zappa, V. Vilgrain et al. // *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. – 2011. – Vol. 17. – № 13. – P. 4504-4512.

52. Hepatic steatosis: correlations of body mass index, CT fat measurements, and liver density with biopsy results / R.C. Gaba, M.G. Knuttinen, T.R. Brodsky et al. // *Diagnostic and Interventional Radiology* (Ankara, Turkey). – 2012. – Vol. 18. Hepatic steatosis. – № 3. – P. 282-287.

53. Glover, G.H. Compton scatter effects in CT reconstructions / G.H.Glover // *Medical Physics*. – 1982. – Vol. 9. – № 6. – P. 860-867.

54. Graffy, P.M. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD / P.M. Graffy, P.J. Pickhardt // *The British Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 89. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging. – № 1062. –P. 20151024.

55. Automated Liver Fat Quantification at Nonenhanced Abdominal CT for

Population-based Steatosis Assessment / P.M. Graffy, V. Sandfort, R.M. Summers, P.J. Pickhardt // Radiology. – 2019. – Vol. 293. – № 2. – P. 334-342.

56. Pioglitazone, but not metformin, reduces liver fat in Type-2 diabetes mellitus independent of weight changes / A.K. Gupta, G.A. Bray, F.L. Greenway et al. // Journal of Diabetes and Its Complications. – 2010. – Vol. 24. – № 5. – P. 289-296.

57. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period - PubMed / A. Hamabe, H. Uto, Y. Imamura, K. Kusano. – 2011. – Vol. 46. – № 6. – P. 769-778.

58. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management / A.Y. el-Hassan, E.M. Ibrahim, F.A. al-Mulhim et al. // The British Journal of Radiology. – 1992. – Vol. 65. – Fatty infiltration of the liver. – № 777. – P. 774-778.

59. Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis / C. Hassan, P.J. Pickhardt, A. Laghi et al. // Archives of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 168. – Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm. – № 7. – P. 696- 705.

60. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis / R. Hernaez, M. Lazo, S. Bonekamp et al. // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 54. – Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver. – № 3. – P. 1082- 1090.

61. Accuracy of radiomics for differentiating diffuse liver diseases on non-contrast CT / F. Homayounieh, S. Saini, L. Mostafavi et al. // International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. – 2020. – Vol. 15. – № 10. – P. 1727-1736.

62. Fully automatic liver segmentation in CT images using modified graph cuts and feature detection / Q. Huang, H. Ding, X. Wang, G. Wang // Computers in Biology and Medicine. – 2018. – Vol. 95. – P. 198-208.

63. Multimaterial Decomposition Algorithm for the Quantification of Liver Fat

Content by Using Fast-Kilovolt-Peak Switching Dual-Energy CT: Clinical Evaluation / T. Hyodo, N. Yada, M. Hori et al. // Radiology. – 2017. – Vol. 283. – Multimaterial Decomposition Algorithm for the Quantification of Liver Fat Content by Using Fast-Kilovolt-Peak Switching Dual-Energy CT. – № 1. – P. 108-118.

64. Prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease for predicting cardiovascular events in patients with diabetes mellitus with suspected coronary artery disease: a prospective cohort study / K. Ichikawa, T. Miyoshi, K. Osawa et al. // Cardiovascular Diabetology. – 2021. – Vol. 20. – Prognostic value of non- alcoholic fatty liver disease for predicting cardiovascular events in patients with diabetes mellitus with suspected coronary artery disease. – № 1. – P. 8.

65. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation / M. Iwasaki, Y. Takada, M. Hayashi et al. // Transplantation. – 2004. – Vol. 78. – № 10. – P. 1501-1505.

66. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT / J.E. Jacobs, B.A. Birnbaum, M.A. Shapiro, C.P. Langlotz. – 1998. – Vol. 171. – № 3. – P. 659-664.

67. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study / D. Ji, E. Qin, J. Xu et al. // Journal of Hepatology. – 2020. – Vol. 73. – Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19. – № 2. – P. 451-453.

68. Automated measurement of liver attenuation to identify moderate-to-severe hepatic steatosis from chest CT scans / A. Jirapatnakul, A.P. Reeves, S. Lewis et al. // European Journal of Radiology. – 2020. – Vol. 122. – P. 108723.

69. Diagnosis of fatty infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements / R.J. Johnston, E.R. Stamm, J.M. Lewin et al. // Abdominal Imaging. – 1998. – Vol. 23. Diagnosis of fatty infiltration of the liver on contrast enhanced CT. – № 4. – P. 409-415.

70. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver - PubMed / Y. Kodama, C.S. Ng, T.T. Wu, G.D. Ayers. – 2007. – Vol. 188. – № 5. – P.

1307-1312.

71. Accuracy of Liver Fat Quantification With Advanced CT, MRI, and Ultrasound Techniques: Prospective Comparison With MR Spectroscopy / H. Kramer, P.J. Pickhardt, M.A. Kliever et al. // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2017. – Vol. 208. – Accuracy of Liver Fat Quantification With Advanced CT, MRI, and Ultrasound Techniques. – № 1. – P. 92-100.

72. Automated analysis of liver fat, muscle and adipose tissue distribution from CT suitable for large-scale studies / J. Kullberg, A. Hedström, J. Brandberg et al. // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 10425.

73. CT Hounsfield numbers of soft tissues on unenhanced abdominal CTscans: variability between two different manufacturers' MDCT scanners / R. Lamba, J.P. McGahan, M.T. Corwin et al. // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2014. – Vol. 203. – CT Hounsfield numbers of soft tissues on unenhanced abdominal CT scans. – № 5. – P. 1013-1020.

74. Lawrence, E.M. Opportunistic Screening for Hereditary Hemochromatosis With Unenhanced CT: Determination of an Optimal Liver Attenuation Threshold / E.M. Lawrence, B.D. Pooler, P.J. Pickhardt // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2018. – Vol. 211. – Opportunistic Screening for Hereditary Hemochromatosis With Unenhanced CT. – № 6. – P. 1206-1211.

75. Severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical cerebro-cardiovascular atherosclerosis risk in Korean men / J.E. Lee, Y.J. Lee, S.Y. Chung et al. // *PloS One*. – 2018. – Vol. 13. – № 3. – P. e0193191.

76. Lee, J.-H. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J.-H. Lee, D. Kim, H.J. Kim et al. // *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2010. – Vol. 42. – Hepatic steatosis index. – № 7. – P. 503-508.

77. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China / F. Lei, Y. Liu, F. Zhou et al. // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. –

2020. – Vol. 72. – № 2. – P. 389-398.

78. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease / Q. Li, M. Dhyani, J.R. Grajo et al. // *World Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 10. – № 8. – P. 530-542.

79. Automatic liver segmentation from abdominal CT volumes using graphcuts and border marching / M. Liao, Y.-Q. Zhao, X.-Y. Liu et al. // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2017. – Vol. 143. – P. 1-12.

80. Automatic 3D liver location and segmentation via convolutional neural network and graph cut / F. Lu, F. Wu, P. Hu et al. // *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. 171- 182.

81. Fully automatic liver segmentation combining multi-dimensional graphcut with shape information in 3D CT images / X. Lu, Q. Xie, Y. Zha, D. Wang // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 10700.

82. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications / X. Ma, N.-S. Holalkere, A. Kambadakone R et al. // *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2009. – Vol. 29. – Imaging-based quantification of hepatic fat. – № 5. – P. 1253-1277.

83. Screening for lung cancer using low dose CT scanning / R. MacRedmond, P.M. Logan, M. Lee et al. // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – № 3. –P. 237-241.

84. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis / A. Mantovani, A. Csermely, G. Petracca et al. // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 6. – Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fataland non-fatal cardiovascular events. – № 11. – P. 903-913.

85. Marchesini, G. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini. – 2016. – Vol. 64. – *J Hepatol. J Hepatol.* – № 6. – P. 1388-1402.

86. Individually Body Weight-Adapted Contrast Media Application in

Computed Tomography Imaging of the Liver at 90 kVp / B. Martens, B.M.F. Hendriks, N.G. Eijssvoogel et al. // *Investigative Radiology*. – 2019. – Vol. 54. – № 3. – P. 177-182.

87. Management of Dyslipidemia in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / A. Martin, S. Lang, T. Goesser et al. // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2022. – Vol. 24. – № 7. – P. 533-546.

88. Focal hypersteatosis: a pseudolesion in patients with liver steatosis / N.O. Metin, A.D. Karaosmanoğlu, Y. Metin, M. Karçaaltınçaba // *Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey)*. – 2019. – Vol. 25. – Focal hypersteatosis. – № 1. – P. 14-20.

89. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials / M. Nouredin, J. Lam, M.R. Peterson et al. // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2013. – Vol. 58. – № 6. – P. 1930-1940.

90. Ohtani, O. Lymph circulation in the liver / O. Ohtani, Y. Ohtani // *Anatomical Record (Hoboken, N.J.: 2007)*. – 2008. – Vol. 291. – № 6. – P. 643-652.

91. Noncardiac findings in cardiac imaging with multidetector computed tomography / Y. Onuma, K. Tanabe, G. Nakazawa et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48. – № 2. – P. 402-406.

92. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment / S.H. Park, P.N. Kim, K.W. Kim et al. // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239. – Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors. – № 1. – P. 105-112.

93. Abdominal CT with model-based iterative reconstruction (MBIR): initial results of a prospective trial comparing ultralow-dose with standard-dose imaging / P.J. Pickhardt, M.G. Lubner, D.H. Kim et al. // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2012. – Vol. 199. – Abdominal CT with model-based iterative reconstruction (MBIR). – № 6. – P. 1266-1274.

94. Liver Steatosis Categorization on Contrast-Enhanced CT Using a Fully

Automated Deep Learning Volumetric Segmentation Tool: Evaluation in 1204 Healthy Adults Using Unenhanced CT as a Reference Standard / P.J. Pickhardt, G.M. Blake, P.M. Graffy et al. // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2021. – Vol. 217. – № 2. – P. 359-367.

95. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis / P.J. Pickhardt, S.H. Park, L. Hahn et al. // *European Radiology*. – 2012. - Vol. 22. – Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepaticsteatosis. – № 5. – P. 1075-1082.

96. Polyzos, S.A. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: associations and treatment considerations / S.A. Polyzos, S. Kechagias, E.A. Tsochatzis // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. –2021. – Vol. 54. – Review article. – № 8. – P. 1013-1025.

97. Step-by-Step Guide to the Evaluating of Measurement Accuracy / S.G. Rabinovich. – [Electronic resource] // *Evaluating Measurement Accuracy: A Practical Approach : Springer Series in Measurement Science and Technology* / S.G. Rabinovich ed. . – Cham : Springer International Publishing, 2017. – P. 271-298. – Mode of access: https://doi.org/10.1007/978-3-319-60125-0_10 (date of access: 11.05.2023).

98. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy / S.B. Reeder, I. Cruite, G. Hamilton, C.B. Sirlin // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. – 2011. – Vol. 34. – № 4. – P. 729-749.

99. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in humanliver / C. Ricci, R. Longo, E. Gioulis et al. // *Journal of Hepatology*. – 1997. –Vol. 27. – № 1. – P. 108-113.

100. Rosner, B. Fundamentals of biostatistics / B. Rosner. – 1990. – 307-29 p.

101. Low-Dose Abdominal CT Using a Deep Learning-Based Denoising

Algorithm: A Comparison with CT Reconstructed with Filtered Back Projection or Iterative Reconstruction Algorithm / Y.J. Shin, W. Chang, J.C. Ye et al. // Korean Journal of Radiology. – 2020. – Vol. 21. – Low-Dose Abdominal CT Using a Deep Learning-Based Denoising Algorithm. – № 3. – P. 356-364.

102. Liver fat is reproducibly measured using computed tomography in the Framingham Heart Study / E.K. Speliotes, J.M. Massaro, U. Hoffmann et al. // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – Vol. 23. – № 6. – P. 894-899.

103. Spinczyk, D. Automatic liver segmentation in computed tomography using general-purpose shape modeling methods / D. Spinczyk, A. Krason // Biomedical Engineering Online. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 65.

104. Stefan, N. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes / N. Stefan, K. Cusi // The Lancet. Diabetes & Endocrinology. – 2022. – Vol. 10. – № 4. – P. 284-296.

105. Su, T.-H. The clinical manifestations and management of COVID-19-related liver injury / T.-H. Su, J.-H. Kao // Journal of the Formosan Medical Association. – 2020. – Vol. 119. – № 6. – P. 1016-1018.

106. Taydas, O. Evaluation of Hepatic Steatosis with CT and Correlation with Anthropometric Measurements / O. Taydas, U. Koc // Current Medical Imaging. – 2020. – Vol. 16. – № 4. – P. 452-458.

107. Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Current Progresses and Challenges / Y.-X. Teng, S. Xie, P.-P. Guo et al. // Journal of Clinical and Translational Hepatology. – 2022. – Vol. 10. – Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. – № 5. – P. 955-964.

108. Chest CT screening of asbestos-exposed workers: lung lesions and incidental findings / T. Vierikko, R. Järvenpää, T. Autti et al. // The European Respiratory Journal. – 2007. – Vol. 29. – Chest CT screening of asbestos-exposed workers. – № 1. – P. 78-84.

109. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT /

J.C.M. van de Wiel, Y. Wang, D.M. Xu et al. // *European Radiology*. – 2007. – Vol. 17. – № 6. – P. 1474-1482.

110. Automatic Liver Segmentation on Volumetric CT Images Using Supervoxel-Based Graph Cuts / W. Wu, Z. Zhou, S. Wu, Y. Zhang // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 9093721.

111. The influence of liver fat deposition on the quantification of the liver-iron fraction using fast-kilovolt-peak switching dual-energy CT imaging and material decomposition technique: an in vitro experimental study / T. Xie, Y. Li, G. He et al. // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2019. – Vol. 9. – № 4. – P. 654-661.

112. Yamada, A. Quantitative assessment of liver steatosis using ultrasound: dual-energy CT / A. Yamada, E. Yoshizawa // *Journal of Medical Ultrasonics* (2001). – 2021. – Vol. 48. – Quantitative assessment of liver steatosis using ultrasound. – № 4. – P. 507-514.

113. Computed tomography scans in the evaluation of fatty liver disease in a population based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis / I. Zeb, D. Li, K. Nasir et al. // *Academic Radiology*. – 2012. – Vol. 19. – Computed tomography scans in the evaluation of fatty liver disease in a population based study. – № 7. – P. 811-818.

114. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease / K.I. Zheng, F.Gao, X.-B. Wang et al. // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2020. – Vol. 108. – Letter to the Editor. – P. 154244.

115. Nonalcoholic fatty liver disease: quantitative assessment of liver fat content by computed tomography, magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy / L. Zhong, J.J. Chen, J. Chen et al. // *Journal of Digestive Diseases*. – 2009. – Vol. 10. – Nonalcoholic fatty liver disease. – № 4. – P. 315-320.

116. Validation of simple indexes for nonalcoholic fatty liver disease in western China: a retrospective cross-sectional study / J. Zhu, M. He, Y. Zhang et al. // *Endocrine Journal*. – 2018. – Vol. 65. – Validation of simple indexes for nonalcoholic

fatty liver disease in western China. – № 3. – P. 373-381.

117. 3D Deeply Supervised Network for Automatic Liver Segmentation from CT Volumes / Q. Dou, H. Chen, Y. Jin, и др. arXiv:1607.00582 [cs]. – arXiv, 2016. – Режим доступа: <http://arxiv.org/abs/1607.00582> (дата обращения: 11.05.2023). – [Электронный ресурс].