

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ

На правах рукописи

ГРИВА НАДЕЖДА АЛЕКСЕЕВНА

ДИАГНОСТИКА ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ ПРИ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОГРАММ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
АНАЛИЗА

3.1.25 – Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Кандидат медицинских наук

Гаврилов Павел Владимирович

Доктор медицинских наук, профессор

Яблонский Петр Казимирович

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И СВЯЗЬ С ИСКУССТВЕННЫМ ИНТЕЛЛЕКТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
Эмфизема легких.....	11
Развитие искусственного интеллекта (ИИ).....	18
Количественная оценка эмфиземы легких.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	51
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ И ИЗОЛИРОВАННОЙ ЭМФИЗЕМЫ.	61
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ДЕСТРУКТИВНЫХ И БРОНХОЭКТАТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММНОГО АНАЛИЗА.	81
ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ (ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ И ГАЗООБМЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ) ЛЁГКИХ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эмфизема легких входит в состав диагноза хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), которая на настоящий момент стоит на четвёртом месте в списке ведущих причин смертности населения во всем мире, и по прогнозам может выйти на третье место [1,2,6,7,22,26,55,61,71,95]. До 2017 года стадирование ХОБЛ осуществлялось только на основе данных спирометрии (ОФВ₁, ФЖЕЛ и индексе Тиффно – ОФВ₁/ФЖЕЛ). Однако после пересмотра рекомендаций Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) было рекомендовано разрабатывать дальнейшую тактику ведения пациентов, основываясь преимущественно на клинических проявлениях [55,95]. Параллельно осуществляется поиск методов, способных объективизировать процесс стадирования, и здесь автоматическая количественная оценка на основе данных мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) выглядит достаточно многообещающе.

В настоящий момент искусственный интеллект (ИИ) всё больше становится частью работы практикующего врача-рентгенолога. Существуют три основных направления развития ИИ в рентгенологии: визуализация, сегментация с количественной оценкой различных показателей и радиомика [7,20,21]. Программные продукты разнообразны, и их применение значительно упрощает анализ изображений с сокращением времени их обработки. Спектр патологий, анализируемых с помощью искусственного интеллекта, обширен, однако в своей работе мы уделили внимание такому заболеванию как эмфизема лёгких. Согласно Lynch D. A. et al. (рекомендации Fleishner society), эмфизема лёгких характеризуется наличием перманентно расширенных воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол с разрушением альвеолярной стенки [7,61,71]. Мультисрезовая компьютерная томография является наиболее информативным неинвазивным методом, позволяющим визуализировать морфологическую перестройку легочной ткани [7,9,10,23,30,58,64]. Современные приложения для оценки эмфиземы доступны как в расширенных версиях рабочих станций

компьютерных томографов, так и в виде отдельных программ. МСКТ может использоваться как для выявления пациентов с эмфиземой, так и для мониторинга прогрессирования заболевания у пациентов с ХОБЛ [7,9].

Степень разработанности темы

В настоящее время существует множество работ, посвященных количественной программной оценке эмфиземы, в том числе с целью выявления корреляции этой оценки с данными функциональных тестов. Ведётся поиск новых способов стадирования хронической обструктивной болезни легких, в структуру которой входит эмфизема. Однако нет данных о влиянии других воздухосодержащих структур, таких как бронхоэктазы и полости инфекционной деструкции, на результаты автоматического анализа объема эмфиземы.

Использование искусственного интеллекта предполагает снижение временных затрат на описание исследования, объективизацию данных, а также потенциальную возможность адекватного динамического наблюдения за пациентами. Созданы различные программные продукты для анализа эмфиземы, в том числе, встроенные в томографы. Однако в литературе на настоящий момент нет данных о сравнительном анализе этих продуктов между собой.

Необходимость понимания наличия или отсутствия воспроизводимости результатов программного анализа, влияния воздухосодержащих структур на эти результаты, а также зависимости между подтипом эмфиземы и данными КИВФД определили актуальность этой работы.

Цель исследования:

Улучшение качества диагностики эмфиземы лёгких при использовании программ автоматической сегментации и количественного анализа.

Задачи работы:

1. Оценить возможности различных программных продуктов при расчетах количественных показателей эмфиземы легких и воспроизводимость результатов этого анализа;

2. Оценить влияние сопутствующих инфекционных деструктивных изменений и бронхоэктазов на качество оценки объема эмфизематозной перестройки;
3. Изучить взаимосвязь типов и объема изменений по данным компьютерной томографии с показателями функции внешнего дыхания.

Научная новизна

1. Впервые на основании сравнительной оценки трех различных систем автоматического анализа эмфиземы, было доказано, что выявленная разница в показателях объема эмфизематозной перестройки не позволяет достоверно говорить о воспроизводимости данных результатов.
2. Впервые были выявлены и категорированы типы ошибок программного анализа и доказано, что существующие системы автоматического анализа эмфиземы неправильно классифицируют различные газосодержащие пространства в лёгочной ткани, что приводит к завышению расчетных показателей эмфиземы.
3. Показана корреляционная зависимость между объемом эмфизематозных изменений при центрилобулярном типе с показателями функции внешнего дыхания.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе диссертационного исследования получены высокие показатели специфичности систем автоматического анализа эмфиземы, которые позволяют рекомендовать данные программные продукты для быстрого отсеивания пациентов без эмфиземы.

Несмотря на то, что классическим определением эмфиземы, согласно международным рекомендациям Fleischner Society, является повышение воздушности более -950HU , при автоматическом анализе необходима индивидуальная настройка порога под конкретные параметры сканирования.

На основании сопоставления результатов анализа компьютерных томограмм тремя программными продуктами доказано, что при динамической оценке объема

эмфиземы предпочтительной все замеры делать с использованием одного и того же программного продукта, во избежание технических погрешностей, связанных с невысокой воспроизводимостью.

Доказано что при сочетании различных газосодержащих структур в легких (эмфизема + деструктивные полостные образования инфекционного генеза и/или бронхоэктазы) результаты автоматического анализа эмфиземы завышаются за счет включения в расчет объема этих газосодержащих пространств.

Пациентам с выявленным центрилобулярным подтипом эмфиземы при компьютерной томографии легких рекомендовано проведение комплексного исследования функции дыхания для оценки проходимости дыхательных путей, статических легочных объемов, легочного газообмена и бронхиального сопротивления.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе был проведен детальный анализ литературы посвященной данной проблеме. Обзор литературы основан на 102 источниках из них 31 - отечественных, 71 - зарубежных.

На втором этапе была создана и зарегистрирована база компьютерных томограмм пациентов для тестирования программ автоматического анализа эмфиземы легких. Туда вошли три группы пациентов с различными типами эмфиземы легких, в том числе с сочетанием её с инфекционной деструкцией и бронхоэктазами, а также здоровых пациентов, в качестве группы контроля (равные группы по 50 человек).

На третьем этапе данные МСКТ этих пациентов были проанализированы сначала двумя независимыми рентгенологами на предмет соответствия критериям включения и исключения, а затем тремя различными программными продуктами.

На четвертом этапе была создана и зарегистрирована база данных для оценки взаимосвязи между подтипом и объемом эмфиземы легких и параметрами функции внешнего дыхания.

На пятом этапе было проанализировано наличие корреляции между данными автоматической оценки объема эмфиземы легких и результатами комплексного исследования функции внешнего дыхания (КИФВД).

Статистические анализы проводились с помощью программы «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS), версия 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Различия признавали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Проводилась оценка чувствительности и специфичности программ для выявления эмфиземы, степень расхождения результатов, наличие корреляционной зависимости между результатами оценки разными программами. Оценивалась связь между количественными параметрами функции дыхания, сравнение данных функции дыхания между собой для всех 4 выявленных подтипов эмфиземы и попарно, корреляция между данными КИФВД и результатами оценки объема эмфиземы программой.

Положения, выносимые на защиту

- Автоматический анализ компьютерных томограмм с использованием специального программного обеспечения позволяет дать высокоспецифичную (100%) оценку наличия/отсутствия газосодержащих пространств в легочной ткани. При этом наличие ошибок, приводящих к завышению объема эмфиземы и отсутствие воспроизводимости результатов при использовании разных программных продуктов, не позволяет в настоящее время рекомендовать данные программы для анализа объема эмфиземы при динамических исследованиях.
- У пациентов с сочетанными изменениями, бронхоэктазы и полости инфекционной деструкции оцениваются программами автоматического анализа как участки эмфиземы, с последующим увеличением итоговых значений ее объема при автоматическом анализе.

- Выявлена достоверная корреляционная зависимость увеличения эмфиземы с преобладанием центрилобулярного компонента с ухудшением проходимости дыхательных путей, увеличением статических легочных объемов и ухудшением легочного газообмена.

Степень достоверности и апробации результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется применением двух зарегистрированных баз лучевых изображений, проведением тестирования и сравнения трёх систем автоматического анализа, сопоставление данных с результатами функции внешнего дыхания, а также обработкой полученных данных адекватными методами математической статистики.

Материалы диссертации представлены на конференциях:

Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, 6–8 ноября 2019 года, Москва.

VIII-ой Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров, 25–27 ноября 2019 года, Санкт-Петербург.

VIII Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология», 26-27 марта 2021 года

XII Международный конгресс "Невский радиологический форум-2021, 7–10 апреля 2021

European Respiratory Society (ERS) International Congress / Конгресс Европейского респираторного общества, 7 - 9 September 2020

European Congress of Radiology 2021 (ESR) / Конгресс Европейского общества радиологов 3-7 марта 2021

European Respiratory Society (ERS) International Congress / Конгресс Европейского респираторного общества, 5-8 September 2021

Joint Workshop «Machine Learning Methods and statistical Models in Medicine» Saint Petersburg State University (SPSU) – Huazhong University of Science and Technology (HUST), 29 September 2022

Практическая реализация работы

Результаты исследования используются в практической деятельности Центра торакальной хирургии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Общества с ограниченной ответственностью «Международный медицинский центр» Теоретические и практические результаты, полученные в ходе данного диссертационного исследования, применяются в учебном процессе Научно-образовательного центра ФГБУ "СПб НИИФ" Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, из них 4 публикаций в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных работ, 2 зарегистрированные базы данных. Научные публикации полностью отражают содержание диссертации.

Личный вклад автора в получении результатов

Автором (совместно с научными руководителями) разработана тема и план диссертации. Самостоятельно проведен детальный обзор литературы. Автором самостоятельно сформулирована цель, задачи и методология исследования.

Диссертант является со-разработчиком баз данных лучевых изображений, на основе которых проводилась аналитическая валидация программ автоматического анализа. Диссертант лично (совместно с научным руководителем П. В. Гавриловым) провел тестирование всех выбранных программ для анализа изображений, провел анализ полученных результатов, собрал и проанализировал комплексные данные компьютерной томографии и функции внешнего дыхания. Диссертантом лично написан текст данной работы.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.25. «Лучевая диагностика»

п. 1. Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики.

п. 11. Использование цифровых технологий, искусственного интеллекта и нейросетей для диагностики и мониторинга физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 137 страницах текста компьютерного набора формата New Times Roman, шрифт 14. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав с результатами собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Работа иллюстрирована 21 таблицей и 38 рисунками.

ГЛАВА 1. ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И СВЯЗЬ С ИСКУССТВЕННЫМ ИНТЕЛЛЕКТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Эмфизема легких.

По данным экспертов всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эмфизема входит в состав диагноза хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), которая на настоящий момент стоит на четвёртом месте в списке ведущих причин смертности населения во всем мире, и по прогнозам может выйти на третье место. В 2012 году от ХОБЛ умерло более 3 млн. человек, что составляет 6% всех смертей в мире. В Российской Федерации этим заболеванием страдает около 2,4 млн человек. Однако по данным эпидемиологических исследований их число значительно больше и на сегодняшний день достигает 16 млн человек [1,2,6,7,12,14,19,22,26,55,61,71,95].

ХОБЛ — это заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, прогрессирующее со временем и являющееся следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [5,7,12,14,55,92,95]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [12,14,55,64,95].

Ранее среди пациентов с ХОБЛ преобладали лица мужского пола, однако из-за возрастания потребления табачных изделий, повышения общего уровня загрязненного воздуха как внутри помещений, так и снаружи, а также других факторов, в настоящее время болезнь поражает мужчин и женщин практически в равной степени [12,14,16,25,27,36,40,76].

Согласно концепции GOLD ранее диагноз ХОБЛ ставится на основании данных спирометрии, и включает в себя несколько стадий. У пациентов с $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$ через 15 мин после 400 мкг сальбутамола (пересмотр 2022):

- **Стадия 1:** $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ от должного;

- **Стадия 2:** ОФВ₁ 50–79% от должного;
- **Стадия 3:** ОФВ₁ 30–49% от должного;
- **Стадия 4:** ОФВ₁ <30% от должного [8,12,14,55,91,95].

В настоящее время, в дополнение к данным спирометрии при стадировании ХОБЛ учитывают также количество и тяжесть обострений в год. Для этого используют опросники COPD Assessment Test (CAT) и Modified British Medical Research Council (mMRC) Scale (рис.1-2).

▶ CAT™ ASSESSMENT		
For each item below, place a mark (x) in the box that best describes you currently. Be sure to only select one response for each question.		
EXAMPLE: I am very happy	0 <input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am very sad
I never cough	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I cough all the time
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest is completely full of phlegm (mucus)
My chest does not feel tight at all	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest feels very tight
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless
I am not limited doing any activities at home	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am very limited doing activities at home
I am confident leaving my home despite my lung condition	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition
I sleep soundly	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I don't sleep soundly because of my lung condition
I have lots of energy	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I have no energy at all
Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.		TOTAL SCORE: <input type="text"/>

Рисунок 1. Опросник COPD Assessment Test (CAT). Используется для оценки качества жизни пациентов с ХОБЛ [55].


 MODIFIED MRC DYSPNEA SCALE^a		
PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU ONE BOX ONLY Grades 0 - 4		
mMRC Grade 0.	I only get breathless with strenuous exercise.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 1.	I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 2.	I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 3.	I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 4.	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.	<input type="checkbox"/>
^a Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.		

Рисунок 2. Опросник Modified British Medical Research Council (mMRC) Scale. Используется для оценки степени затруднения дыхания [55].

Далее применяется разработанная система ABCD (рис 3.). Обострения делят на 2 группы: средней степени и тяжелые (≥ 2 обострений или ≥ 1 обострения, которое привело к госпитализации) и легкие (0 или 1 обострение, не потребовавшее госпитализации).

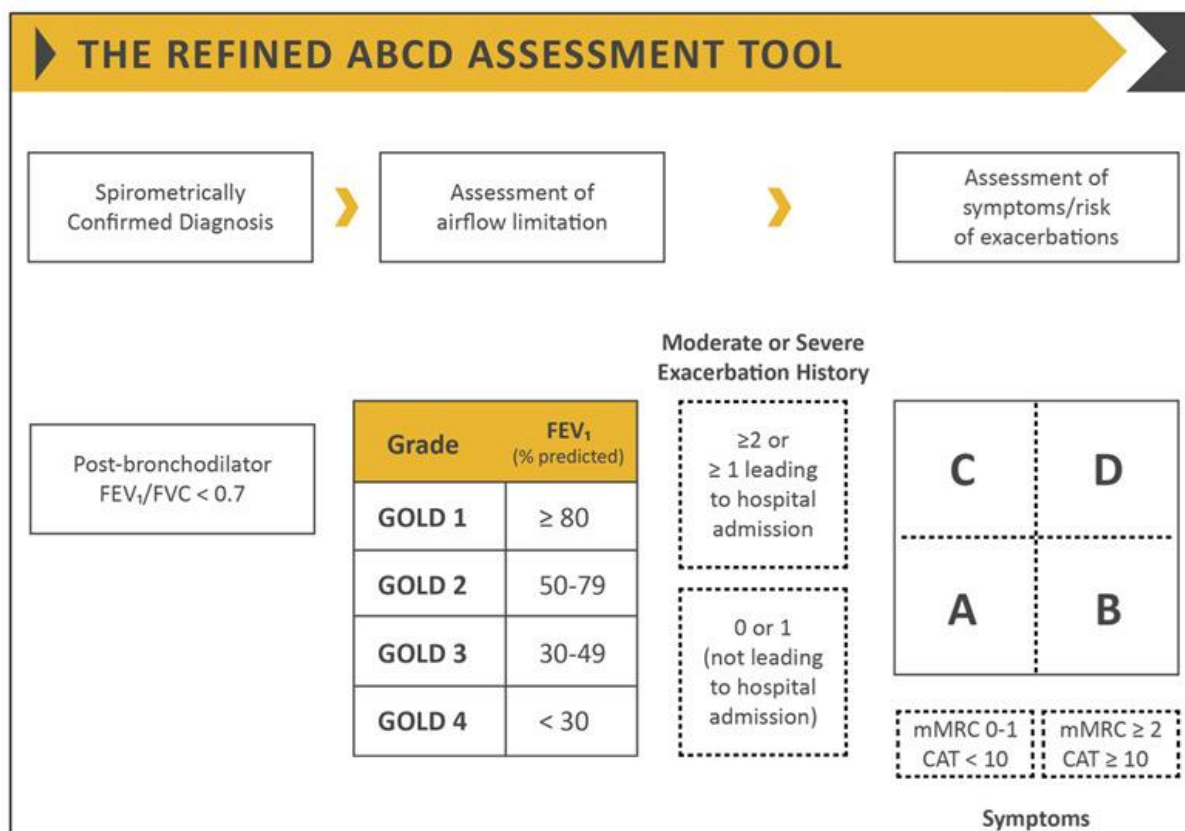


Рисунок 3. Система ABCD [55].

Предикторами летальности больных ХОБЛ служат такие факторы, как тяжесть бронхиальной обструкции, индекс массы тела (ИМТ), физическая выносливость по данным теста с 6-минутной ходьбой и выраженность одышки, частота и тяжесть обострений, легочная гипертензия.

Главной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 50-80% пациентов с ХОБЛ умирают от респираторных причин: либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (от 0,5 до 27%), либо от других респираторных проблем [12,14,15,31,29,97,99,102].

В развитии ХОБЛ наиболее важную играют роль различные факторы риска, среди которых главным внешним фактором в урбанизированных странах является табакокурение. По некоторым оценкам, в индустриальных странах курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся странах – 45% мужчин и 20% женщин. В то же время, в развивающихся странах большее

значение приобретает фактор «сжигания биомасс» (использование топлива биологического происхождения при обогреве жилых помещений или приготовление пищи на открытом огне).

Так же, этиологическую роль отводят профессиональным вредностям, пассивному курению и загрязнению воздуха вне помещений. В Европе и Северной Америке доля загрязненного воздуха на рабочем месте в образовании ХОБЛ оценивается как 15-20% [2,12,14,24,30,99].

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и бронхиальная астма, тяжелые инфекции дыхательных путей в анамнезе.

Несмотря на то, что эмфизема в большинстве случаев является неотъемлемой частью структурных изменений легких при ХОБЛ, метод спирометрии не имеет серьезного диагностического значения для изолированной оценки состояния респираторных бронхиол. Результаты исследований показали, что до 1/3 легкого может быть разрушено эмфиземой, прежде чем проявляются признаки бронхиальной обструкции. Даже при наличии диффузной эмфиземы и гигантских булл показатели бронхиальной проходимости могут быть близкими к нормальным величинам [12,14,30,32,97].

Поэтому, кроме спирометрической оценки, в диагностический алгоритм ХОБЛ должны быть включены дополнительные методы исследования. Более чувствительными являются методы исследования диффузионной способности легких и определения легочных объемов, которые были взяты за основу для разработки функциональных критериев эмфиземы легких, предложенных Американским торакальным обществом. Ими стали снижение коэффициента диффузии DLCO (менее 80% от должных величин) при одновременном снижении ОФВ1 < 80% от должных величин и/или повышении остаточного объема легких более 120% [12,14,32,47,95].

Отражением этого является повышение лёгочных объёмов. Патогенез развития эмфиземы лёгких кратко представлен на рисунке 4.



Рисунок 4. Патогенез развития эмфиземы лёгких [60].

Согласно Lynch D. A. et al. (рекомендации Fleishner society), эмфизема лёгких характеризуется наличием перманентно расширенных воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол с разрушением альвеолярной стенки. Морфологически выделяют следующие типы эмфиземы:

1. центриацинарная (центрилобулярная) - деструкция ограничена респираторными бронхиолами и центральными частями ацинуса, окруженными макроскопически нормальной лёгочной паренхимой;
2. панацинарная (панлобулярная) - деструкция альвеолярных стенок практически на всём протяжении лёгкого, может сочетаться с центриацинарной;
3. парасептальная (дистальная ацинарная) - наличие участков эмфизематозной перестройки вдоль листков костальной и междолевой плевры с распространением на всю вторичную лёгочную дольку [12,14,55,61,71,95].

1. Для проксимальной ацинарной или центриацинарной эмфиземы характерно поражение центральных отделов ацинуса, расположенного ниже уровня терминальных бронхиол, в первую очередь респираторных бронхиол. Чаще всего этот тип эмфиземы обнаруживается в верхних долях легких. По мере приближения к нижним отделам легких отмечается уменьшение степени эмфизематозности. При этом изменения происходят, прежде всего, в эластическом каркасе межальвеолярных перегородок, вследствие чего стенки бронхиол подвергаются деструкции и растягиваются. Респираторные бронхиолы окружены неизменными или малоизмененными альвеолами по периферии ацинуса. Центриацинарная эмфизема чаще развивается у больных хроническим обструктивным бронхитом и связана с длительным курением [12,14,16,19,23,24,29,39,54,77,98,102]

2. Для панацинарной эмфиземы характерны такие изменения, как тотальное уменьшение легочной ткани с сужением калибра кровеносных сосудов в пораженном легком, охватывающим все части ацинусов и вторичной легочной доли более или менее равномерно, преимущественно в базальных отделах легких. Процесс распространяется на весь ацинус без избирательного изменения в области респираторных бронхиол или альвеол. Предположительно, изначально в процесс вовлекаются альвеолярные ходы и мешочки, далее они увеличиваются в размерах и становятся плоскими, грань между альвеолярным ходом и альвеолярным мешочком исчезает. Такая форма характерна для первичной диффузной эмфиземы легких у больных с гомозиготным дефицитом альфа-1-антитрипсина. [12,14,16,19,23,24,29,39,54,77,98,102]

3. Признаком парасептальной эмфиземы является преимущественное вовлечение дистальных альвеол, альвеолярных ходов и мешочков с распространением на передние и задние поверхности верхних долей легких, а также на заднюю поверхность нижних долей. Характерным является отграничение плеврой и междольковыми перегородками. В возникновении парасептальной эмфиземы главная роль принадлежит трем факторам: повышенное растяжение стенок альвеол, расположенных на границе с более плотными структурами

(плеврой, прослойками интерстиция); слабое кровоснабжение на периферии легкого ацинусов и долек; менее развитая сеть эластических волокон на периферии легкого по сравнению с центральными частями. Данный тип эмфиземы чаще всего является случайной находкой у молодых, часто ассоциируется со спонтанным пневмотораксом, а также обнаруживается у пожилых с внутридольковой эмфиземой. [12,14,16,19,23,24,29,39,54,77,98,102]

В зависимости от объёма, существует понятие степени тяжести эмфиземы (Lynch D. A. et al., рекомендации Fleishner society):

- 1 степень (А) – минимальная (<0,5% лёгочной зоны);
- 2 степень (В) – умеренная (0,5-5% лёгочной зоны);
- 3 степень (С) – средней степени (>5% любой лёгочной зоны);
- 4 степень (D) – сливающаяся;
- 5 степень (Е) – выраженная деструктивная эмфизема [12,14,61,71].

На данный момент, компьютерная томография является самым чувствительным неинвазивным методом диагностики морфологических изменений в лёгочной паренхиме [9,10,20,23,58].

Развитие искусственного интеллекта (ИИ).

Существуют три основных направления развития ИИ в рентгенологии: визуализация, сегментация и радиомика [9,10,12,14,20,58]. Имеется широкий выбор программных продуктов, с применением которых упрощается анализ изображений и время их обработки. Спектр патологий, анализируемых с помощью ИИ, обширен, приложения для её оценки доступны как в расширенных версиях рабочих станций компьютерных томографов, так и в виде отдельных программ. Изначально методы обработки медицинских изображений ИИ в большей степени основывались на встроенных алгоритмах с чёткими параметрами, заложенными экспертами. Однако недавние успехи в исследованиях ИИ привели к появлению новых недетерминированных алгоритмов глубокого обучения, которые не требуют

явного определения характеристик, и представляющих принципиально иную парадигму в машинном обучении. Так называемые сверточные нейронные сети (convolutional neural networks - CNN) на настоящий момент превалируют над другими методами машинного обучения, используемых в сфере медицинских изображений. Типичная CNN содержит серию слоев, которые последовательно отображают входные данные изображения в желаемые конечные точки, в то же время, изучая все более высокоуровневые функции формирования изображений. Начиная с входного изображения, «скрытые слои» в CNN обычно включают в себя последовательность операций свертки и объединения, извлекающих карты объектов и выполняющих агрегацию объектов, соответственно. Затем за этими скрытыми слоями следуют полностью связанные слои, обеспечивающие рассуждения высокого уровня, прежде чем выходной слой даст прогнозы. CNN часто проходят сквозную подготовку с помеченными данными для контролируемого обучения (рис. 5) [9,10,12,14,20,21,34,33,42,58,66,98]

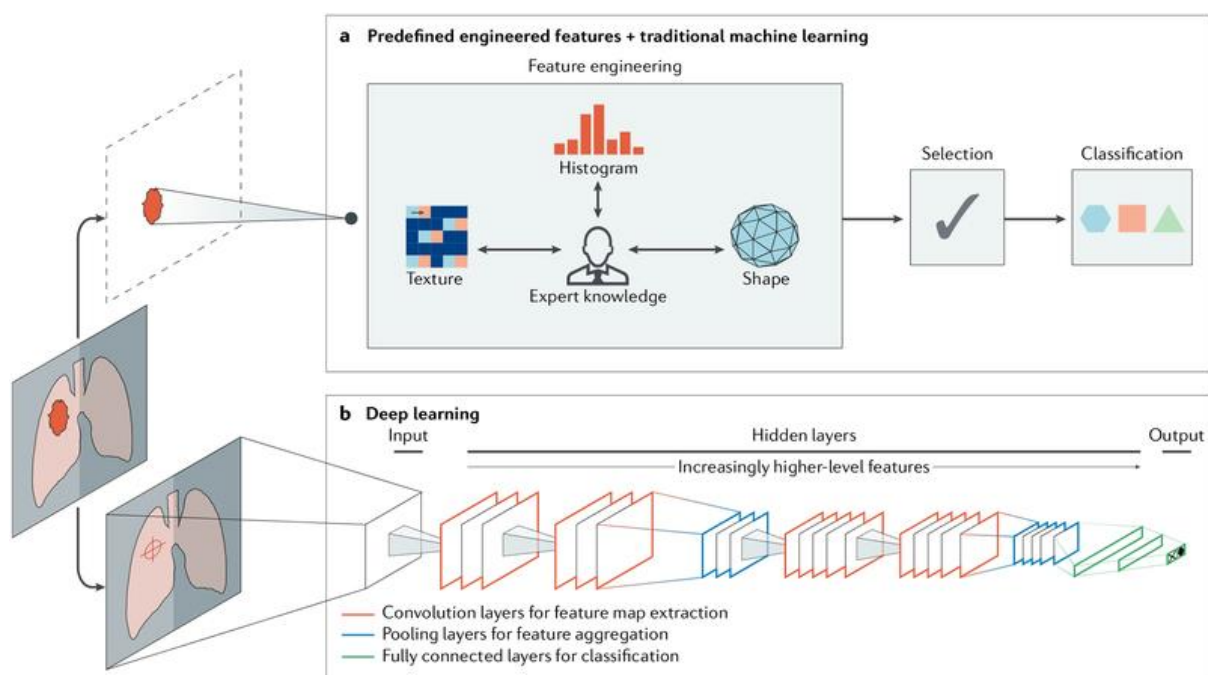


Рисунок 5. Методы обработки медицинских изображений ИИ на примере диагностики опухолевого поражения лёгких [66]. а) Метод базируется на анализе признака, параметры которого извлекаются из области интереса на основании знаний эксперта. Примеры этих признаков в характеристике рака

лёгкого включают в себя объем, форму, текстуру, интенсивность и локализацию опухоли. Самые надежные параметры выбираются и включаются в классификаторы машинного обучения. б) Метод использует глубокое обучение и не требует четкой разметки области интереса - локализации обычно достаточно. Программа охватывает нескольких слоев, где обнаружен признак, отбор и окончательная классификация выполняются одновременно во время обучения. По мере того, как слои изучают все более и более высокоуровневые объекты, более ранние слои могут изучать абстрактные формы, такие как линии и тени, в то время как другие более глубокие слои могут изучать целые органы или объекты. Оба метода подпадают под радиомику, область исследований, ориентированную на данные и основанную на радиологии [12,14,57,59].

Другие виды нейронных сетей, такие как глубинные автокодировщики (deep autoencoders - DAE) и генеративные состязательные сети (generative adversarial networks - GAN), больше подходят для неконтролируемых задач обучения на немаркированных данных. Трансферное обучение или использование предварительно обученных сетей на других наборах данных часто используется при работе с дефицитными данными [7,12,14,33,37,39,41,43,44,68,69].

Алгоритм обработки компьютерных томограмм различными инструментами включает сегментацию лёгочной ткани, то есть разграничение её от мягких тканей, средостения и сосудов, затем картирование зон с плотностью ниже порогового значения [3,7,12,14,46,50,57,59,87,88,98]. Известно, что на количественную оценку эмфиземы КТ влияют как доза облучения (т.е. шум изображения), так и методика реконструкции. Учитывая увеличение количества МСКТ исследований, выполняемых одному пациенту, большое значение приобретает снижение дозовой нагрузки. В свою очередь снижение дозы приводит к более высоким уровням шума, особенно когда изображения реконструируются с использованием обычной обратной проекции с фильтрацией (filtered back projection — FBP). Поэтому было разработано несколько методов итеративной реконструкции (iterative reconstruction - IR) для уменьшения шума изображения. При пониженной дозе использование

методики FBP приводит к переоценке количества эмфиземы из-за более высоких уровней шума, в то время как использование IR может привести к недооценке из-за уменьшенного шума [12,14,37,65,73,75,97,98].

Количественная оценка эмфиземы легких.

В работах, посвященных количественной оценке эмфиземы лёгких используются различные пороговые значения плотности лёгочной ткани: от -910HU до -1000HU [12,14,17,18,23,28,45,62,72,74,80,93,96]. Однако на данный момент общепринятым значением является плотность ниже -950HU [12,14,51,53,56,61,71,85,94].

Первые научные работы, посвященные количественной оценке эмфиземы лёгких, согласно сервису Pubmed®, датируются 1964 г., тогда французские учёные попытались проанализировать и классифицировать эмфизему на основании данных спирометрии [45]. Позднее в 1969 г. Dunnil предложил способ оценки пораженной ткани, основанный на тестах, проводимых на биопсийном материале [51]. Данные о корреляции морфологических изменений с визуализируемыми при компьютерной томографии впервые появились в 1984 г. Тогда Nayhurst et al. сравнил данные КТ лёгких с биопсийным материалом 6 пациентов с центрилобулярной эмфиземой и 5 здоровых пациентов. Они оценили распределение частот значений понижения плотности лёгочной ткани на КТ и показали, что у пациентов с эмфиземой было больше пикселей со значениями ослабления от -900 Н до -1000 Н, чем у пациентов без эмфиземы ($p < .001$, тест Уилкоксона) [14,63].

По данным исследования L.J. Rosenblum et al (1980), показатель плотности нормального легкого колеблется от -600 до -900 HU при средней плотности около -740 HU. Плотность нижележащих отделов легких в силу гравитационного фактора и перераспределения крови несколько ниже по сравнению с вышележащими участками. При эмфиземе прозрачность легких повышается до –

860 до -912 HU. На выдохе воздушность легочной ткани составляет около -750 HU (рис.6) [14,85].

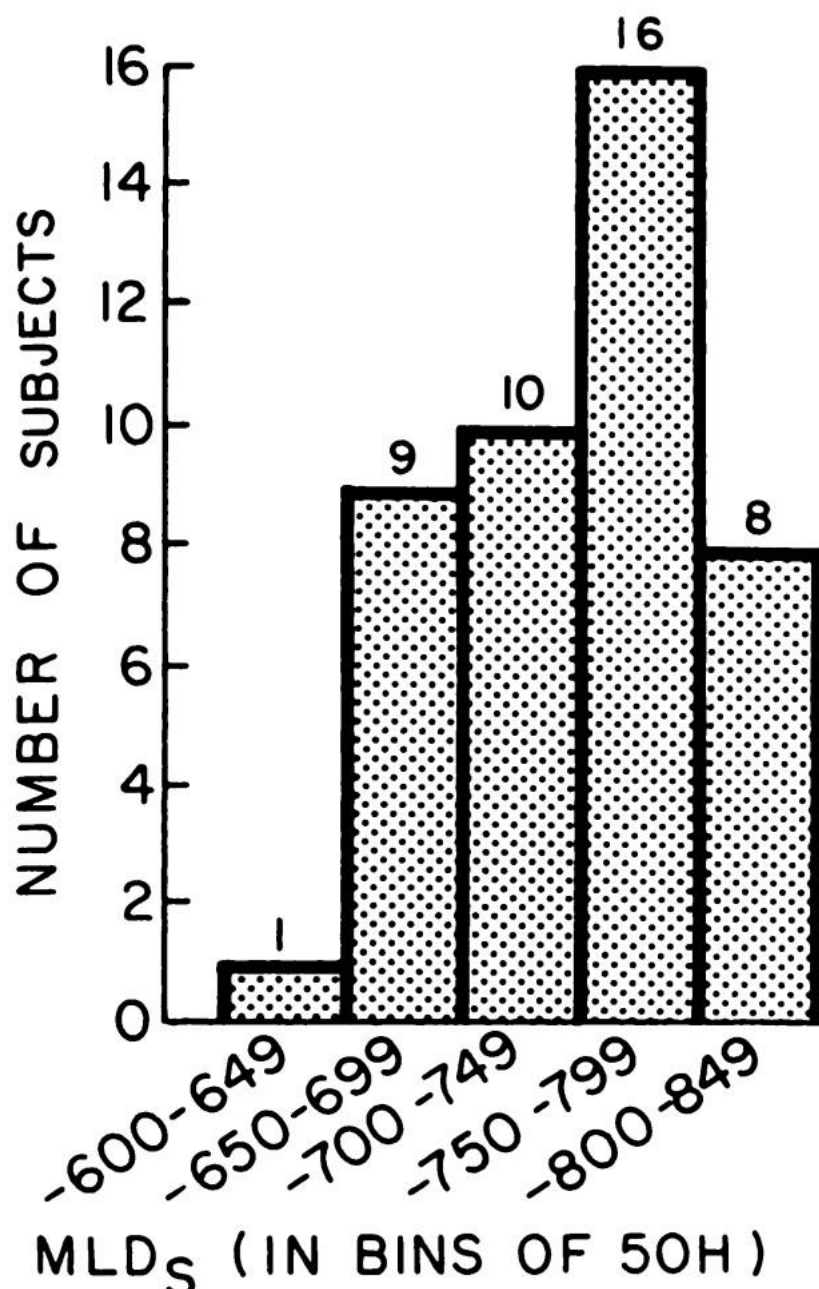


Рисунок 6. Распределение плотностей легочной ткани среди 44 пациентов старше 10 лет, исследования проведены на спокойном дыхании [85].

Н. Bergstermann и К.W. Westerburg (1983) в своем исследовании принимали достоверными значениями эмфиземы пороговую плотность легочной ткани ниже -850 HU [38].

В исследованиях N.L.Muller et al (1988) пороговыми значениями для эмфиземы предложили считать величину ≤ 910 HU, как наиболее соответствующую морфологическим изменениям [14,77].

P.A.Gevenoіs et al. (1995), при сравнении коэффициентов поглощения легочной паренхимы при высокоразрешающей КТ с последующей морфометрией резецированных участков легких, установили, что совпадение данных по оценке эмфиземы разными методами чаще всего наблюдалось на уровне плотности -950 HU. Пороги менее -950 HU недооценивали эмфизему, а пороги более -950 HU давали в некоторых случаях ложноположительные результаты. Тем не менее, для практических целей и международных исследований обычно используется более высокий порог плотности легочной ткани, отграничивающий эмфизему от нормальной легочной ткани -910 HU (табл. 1) [56].

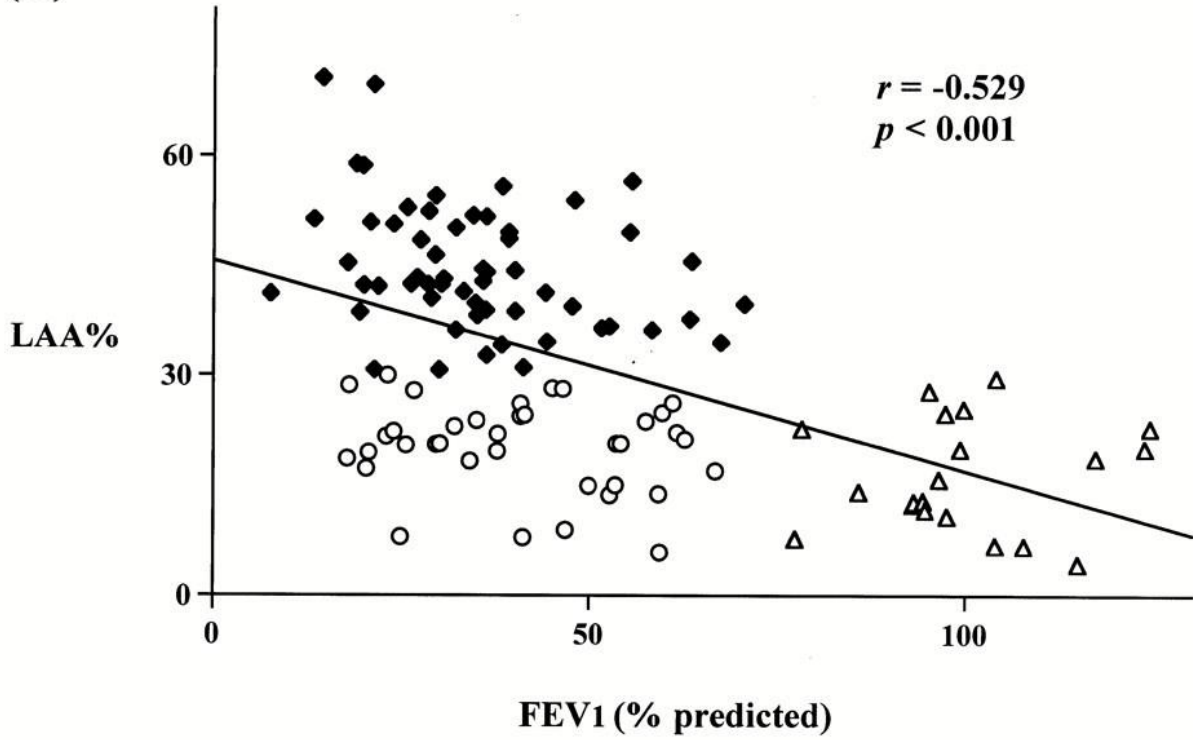
Таблица 1. Сравнительный анализ нескольких исследований о возможности использования КТ в диагностике эмфиземы легких.

First Author [Ref.]	Subject n	Scanners			Computed tomography		Respiratory level	CT quantification	Pathology		
		Scanners	Slice thickness mm	Contrast medium	Slices n	Macroscopy			Macroscopic quantification	Microscopy	
GODDARD [9]	48	COPD	?	?	?	8	Arrested inspiration Slightly above FRC	Visual scoring, mean density	0	0	0
HAYHURST [10]	11	SPN	EMI 5005	?	?	2	?	Frequency distribution of EMI numbers	Midsagittal slice	Counting empty-sematous spaces	0
FOSTER [11]	25	PM	GE T-8800	10	No	Apex-diaphragm	?	Visual scoring	Horizontal slices	Point-counting	0
BERGIN [12]	32	SPN	Picker	10	Yes	Apex-diaphragm	TLC	Visual scoring	Midsagittal slice	Grading	0
HRUBAN [13]	20	PM	Siemens DR3	2	No	5	<i>in vitro</i> Deep inspiration	Visual scoring	Horizontal slices	Grading	0
MILLER [14]	38	SPN	GE 9800	1.5 & 10	Yes	1	?	Grid	Horizontal slice	Point-counting and grading	0
KUWANO [15]	42	SPN	Toshiba	1 & 5	Yes	5	?	Visual scoring	Horizontal slice	Grading	DI
MÜLLER [16]	28	SPN	GE 9800	10	Yes	1	Deep inspiration	Density mask	Horizontal slice	Grading	0
GOULD [17]	28	SPN	EMI 5005	13	No	2	Within 500 ml of TLC	Lowest 5th centile of pixel distribution	Midsagittal slice	Calc area of empty-sematous space	AWUV
SPOUGE [18]	15	SPN & LT	GE 9800	1.5 & 10	?	?	?	Visual scoring	Horizontal slices	Grading	0

PM: посмертно; COPD: хроническая обструктивная болезнь легких; SPN: хирургия для одиночного легочного узелка; GE: General Electric®; FRC: функциональная остаточная емкость; TLC: общая емкость легких; DI: деструктивный индекс UV: площадь поверхности стенок дистальных воздушных пространств на единицу объема легких; LT: трансплантация легких. calc: вычислить [56].

Параллельно возникают попытки оценить корреляцию данных компьютерного анализа с результатами тестов ФВД. В одной из первых работ, посвященной этой проблеме Nakano Y. et al (2000) опубликовали работу о корреляции объема эмфиземы с легочными функциональными тестами (ОФВ1, ФЖЕЛ, ООЛ, ПСВ, ОЕЛ, DLCO, VA). Объем эмфиземы (LAA%), достоверно коррелировала с ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПСВ, ООЛ/ОЕЛ и DLCO/Va. Было показано, что LAA% более тесно коррелирует с ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ (рис.7) [14,78].

(A)



(B)

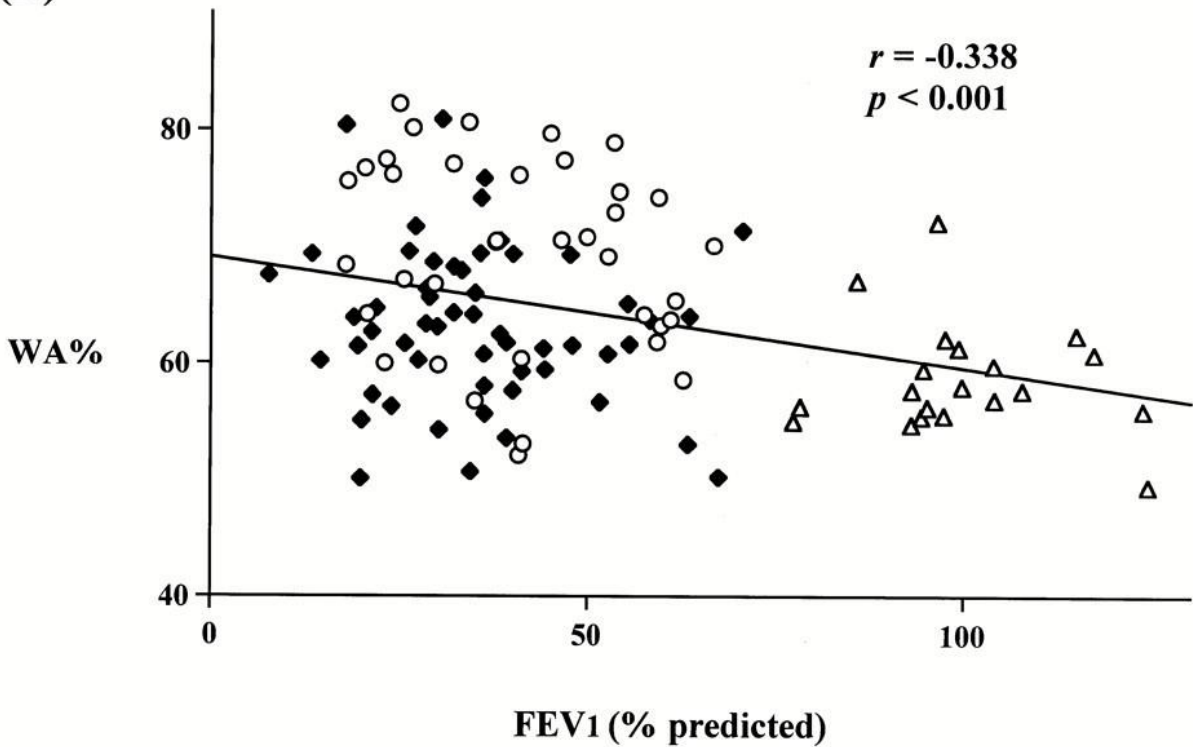


Рисунок 7. Соотношения ОБФ1 (процент от предсказанного) к объему эмфиземы LAA% (A) и толщине стенок бронхов WA% (B) у 114 курильщиков. FEV1 отрицательно коррелировал как с LAA% ($LAA\% = -0,29 \times FEV1 + 45,7$, $r =$

– 0,529, $p < 0,001$), так и с WA% ($WA\% = - 0,095 \times FEV1 + 69,1$, $r = - 0,338$, $p < 0,001$). Черные ромбики: пациенты с ХОБЛ с LAA% более 30% ($ХОБЛ > 30$); круги: пациенты с ХОБЛ с LAA% менее 30% ($ХОБЛ \leq 30$), треугольники: бессимптомные курильщики (бессимптомные) [78].

Годом позже, исследование, проведенное Arakawa A. et al (2001) включало количественную оценку КТ-изображений на вдохе и выдохе с различными пороговыми значениями пониженной плотности легочной ткани (-950, -910, -900 и -890 HU при вдохе и -930, -900, -810, -790 и -770 HU на выдохе). LAA% на пороге -950 на вдохе показал хорошую корреляцию с ОФВ1 ($r^2 = 0,705$; $p \leq 0,0001$). LAA% на пороге -950, -910 HU на вдохе показал хорошую корреляцию с ОФВ1 / ФЖЕЛ ($r^2 = 0,700-0,752$; $p \leq 0,0001$). LAA% на пороге -930, -900, -810, -790, -770 HU на выдохе показал хорошую корреляцию с ОФВ1, ОФВ1 / ФЖЕЛ и DLCO / Va ($r^2 = 0,655-0,854$; $p \leq 0,0001$). Существенная корреляция наблюдалась между процентом объема легких на пороге -900 HU и ОФВ1/ ФЖЕЛ ($r^2 = 0,854$; $p \leq 0,0001$). Так же исследователи сделали вывод, что КТ-денситометрия на выдохе показала лучшую корреляцию с тестами функции легких, чем на вдохе [14,35].

Таблица 2. Корреляция между КТ-плотностью на вдохе и выдохе и результатами функциональных тестов [35].

Parameter	VC (% of predicted)	FEV1 (% of predicted)	FEV1/FEV (%)	DLCO/Va (% of predicted)
Mean attenuation of inspiration (HU)				
3D measurements	0.159	0.605	0.642	0.706
Percentage of lung volume (%)				
- 950	- 0.287	- 0.705	- 0.752	- 0.714
- 910	- 0.110	- 0.649	- 0.700	- 0.731
- 900	- 0.089	- 0.605	- 0.709	- 0.671
- 890	- 0.087	- 0.560	- 0.682	- 0.643
Mean attenuation of expiration (HU)				
3D measurements	0.213	0.685	0.833	0.841
Percentage of lung volume (%)				
- 930	- 0.399	- 0.780	- 0.655	- 0.734
- 900	- 0.352	- 0.831	- 0.854	- 0.788
- 810	- 0.122	- 0.723	- 0.752	- 0.805
- 790	- 0.108	- 0.699	- 0.721	- 0.784
- 770	- 0.099	- 0.685	- 0.704	- 0.764
B.I.	- 0.049	- 0.532	- 0.443	- 0.023

Аналогично, Zarogozhan J. et al (2005) анализируя корреляцию количественной оценки эмфиземы на вдохе и выдохе с ОЕЛ, ВГО и ООЛ, обнаружили достоверную корреляцию объема легких на вдохе с ОЕЛ ($r = 0,9$), объема легких на выдохе с ВГО ($r = 0,87$) и ООЛ ($r = 0,83$), объема эмфиземы на выдохе с ВГО ($r = 0,88$) и ООЛ ($r = 0,93$), на вдохе ($r = 0,83$ и $0,88$, соответственно) (рис.8.) [100].

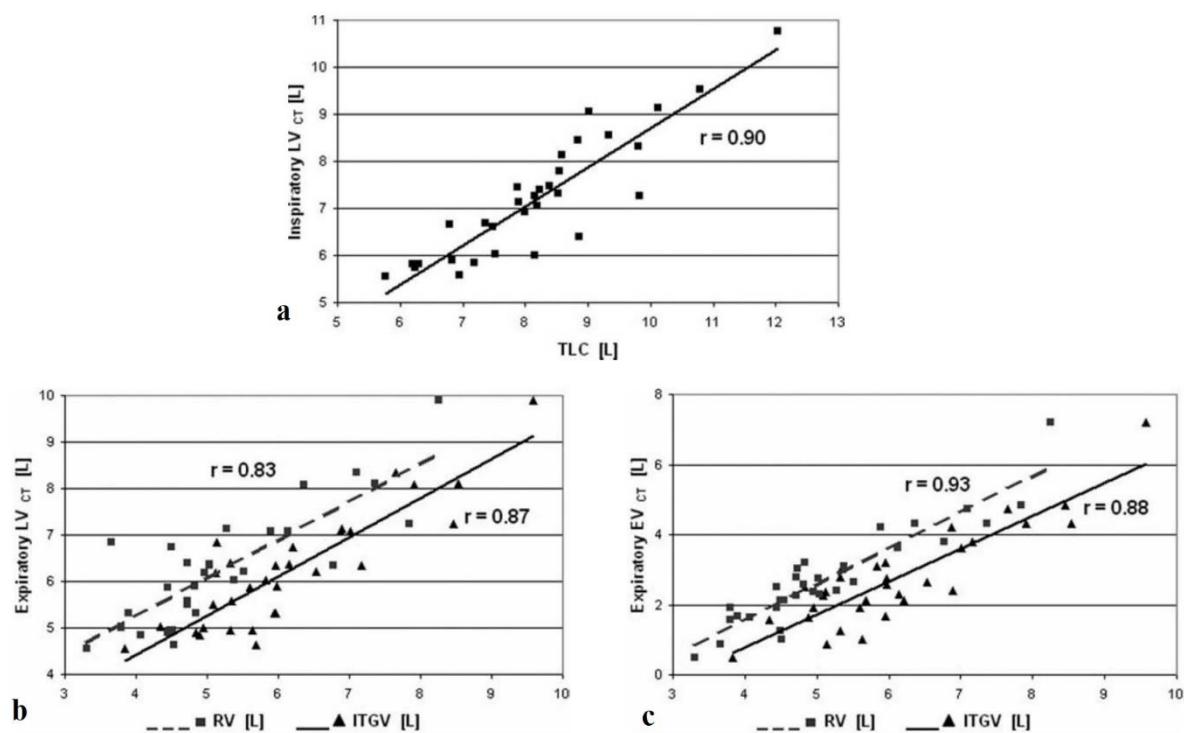


Рисунок 8. Корреляция количественной оценки эмфиземы легких с параметрами ФВД. А. Корреляция между инспираторной LV и TLC, полученная из результатов PFT. В. Корреляция выдоха LV с ITGV и RV С. Корреляция выдоха EV с ITGV и RV [100].

Zompatori M. et al (2002) провел сравнение корреляции результатов функции внешнего дыхания (ОЕЛ, ОФВ1, ООЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ) с LAA% при обработке НДКТ и ВРКТ. Процент эмфиземы, полученный при ВРКТ и НДКТ, достоверно коррелировали с функциональными индексами. Показатель эмфиземы при ВРКТ коррелировал с ОЕЛ ($r = 0,87$; $p < 0,0001$), ОФВ1 ($r = -0,53$; $p < 0,02$), ООЛ ($r = 0,76$; $p = 0,004$), ОФВ1/ФЖЕЛ ($r = -0,79$; $p = 0,0001$). Показатель эмфиземы так же при

НДКТ коррелировал с ОЕЛ ($r = 0,87$; $p < 0,0001$), ОФВ1 ($r = -0,56$; $p = 0,01$), ООЛ ($r = 0,78$; $p = 0,003$), ОФВ1/ФЖЕЛ ($r = -0,8$; $p = 0,0001$) [102].

Boschetto P. et al (2005) сравнивали показатели ФВД у пациентов с ХОБЛ с количественно подтвержденной и неподтвержденной эмфиземой легких. Анализ показал наиболее сильную связь между оценкой эмфиземы МСКТ и соотношением ООЛ/ОЕЛ ($r = -0.557$, $p = 0.003$), а также ОФВ1 ($r = -0.480$, $p = 0.013$), ОФВ1/ФЖЕЛ ($r = -0.659$, $p = 0.0003$), КСО ($r = -0.615$, $p = 0.0008$) (рис.9) [40].

	<i>r</i> value	<i>p</i> value
Clinical variables		
BODE index	0.589	0.008
BMI (kg/m ²)	-0.525	0.006
Dyspnoea (MMRC score)	0.581	0.004
IC/TLC	-0.557	0.003
FEV ₁ (% predicted)	-0.480	0.013
FEV ₁ /FVC (%)	-0.659	0.0003
FRC (% predicted)	0.587	0.002
Kco (% predicted)	-0.615	0.0008
RV (% predicted)	0.414	0.03
Biological variables		
Eosinophils ($\times 10^3$ cells/mg)†	0.409	0.04

BODE, body mass index, airflow obstruction, dyspnoea, exercise performance; BMI, body mass index; MMRC, modified Medical Research Council; IC/TLC, inspiratory capacity/total lung capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FRC, functional residual capacity; Kco, carbon monoxide transfer coefficient; RV, residual volume.
*Range 1.3–35.5%. †Log transformed value.

Рисунок 9. Соотношения между МСКТ-скорингом и клиническими и биологическими показателями у пациентов с ХОБЛ [40].

Park Y. et al (2008) создали систему, которая, анализируя КТ-изображения, разделяет легочную ткань на 4 типа зон, картируемых различными цветами: нормальная паренхима, участки бронхообструкции, участки слабо выраженной

эмфиземы и участки ярко выраженной (тяжелой) эмфиземы (normal lung - NL, bronchiolitis obliterans - BO, mild emphysema - ME и severe emphysema - SE соответственно). На основании этого они ввели понятие структурного индекса эмфиземы, рассчитываемого по формуле $0,3 * ME\% * SE\%$, значение которого показало лучшую корреляцию с легочными функциональными тестами, чем индекс эмфиземы только на основе плотности легочной: $r=0,71$ для $ОФВ1/ФЖЕЛ$; $r = 0,54$ для диффузионной способности ($DLCO$), соответственно (рис.10) [14,83].

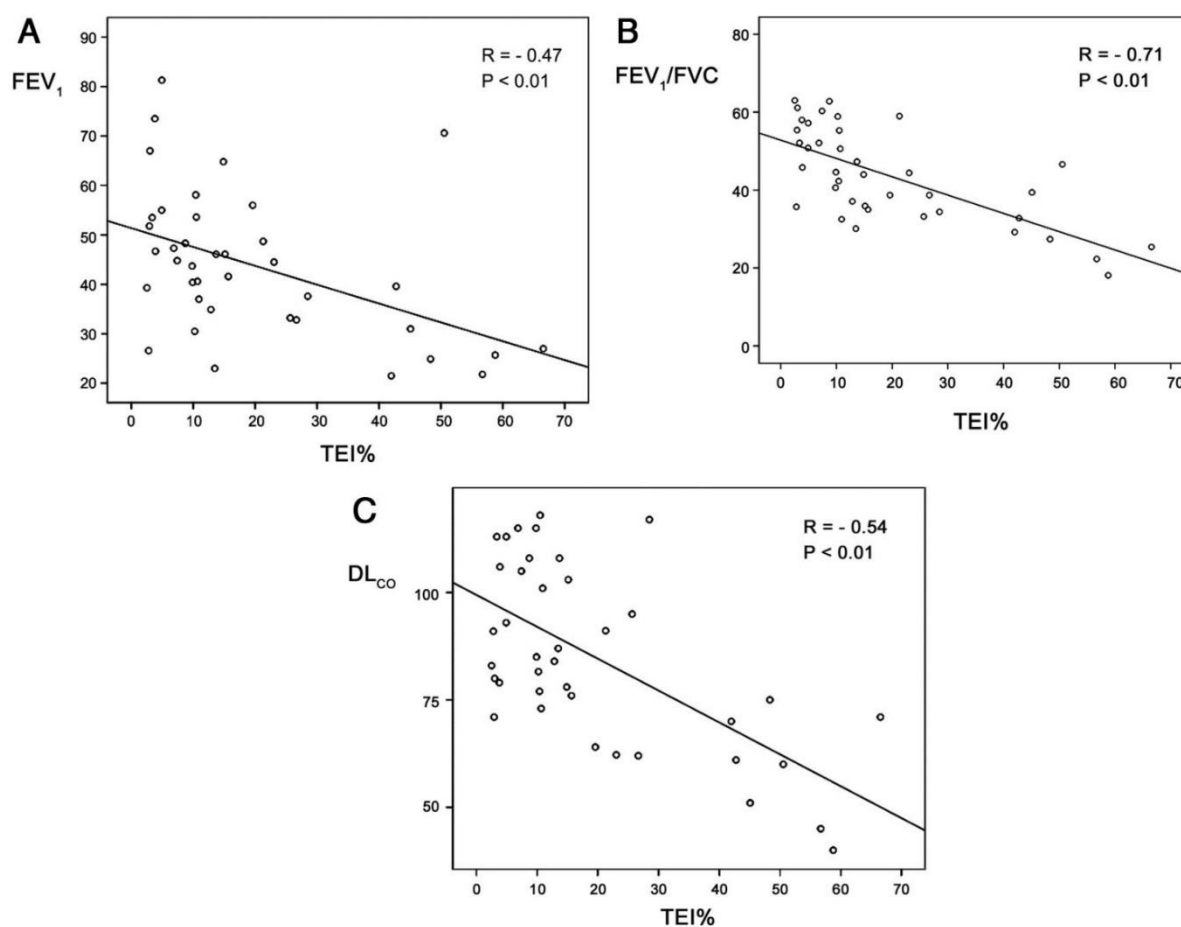


Рисунок 10. Соотношения между TEI и $FEV1$ (A), $FEV1/FVC$ (B), и $DLco$ (C) согласно корреляционному анализу по Спирману. TEI отрицательно коррелировал со всеми параметрами PFT , а также показал лучшую корреляцию с $FEV1/FVC$ (B), чем с $FEV1$ (A) или $DLco$ (C). * TEI , индекс эмфиземы на основе текстуры количественного определения при $HRCT$ ($= 0,3 * \text{доля площади легкой эмфиземы} + \text{доля площади тяжелой эмфиземы}$) [83].

В исследовании S.E. D'Anna et al (2013) процент эмфиземы обратно коррелировал с соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ до и после использования бронходилататоров ($r = -0,44$, $p = 0,002$ и $r = -0,39$, $p = 0,005$), DLCO ($r = -0,64$, $p = 0,0003$) и DLCO/Va ($r = -0,68$, $p < 0,0001$). Слабая положительная корреляция была также обнаружена с ОЕЛ ($r = 0,28$, $p = 0,048$) (рис.11) [14,48].

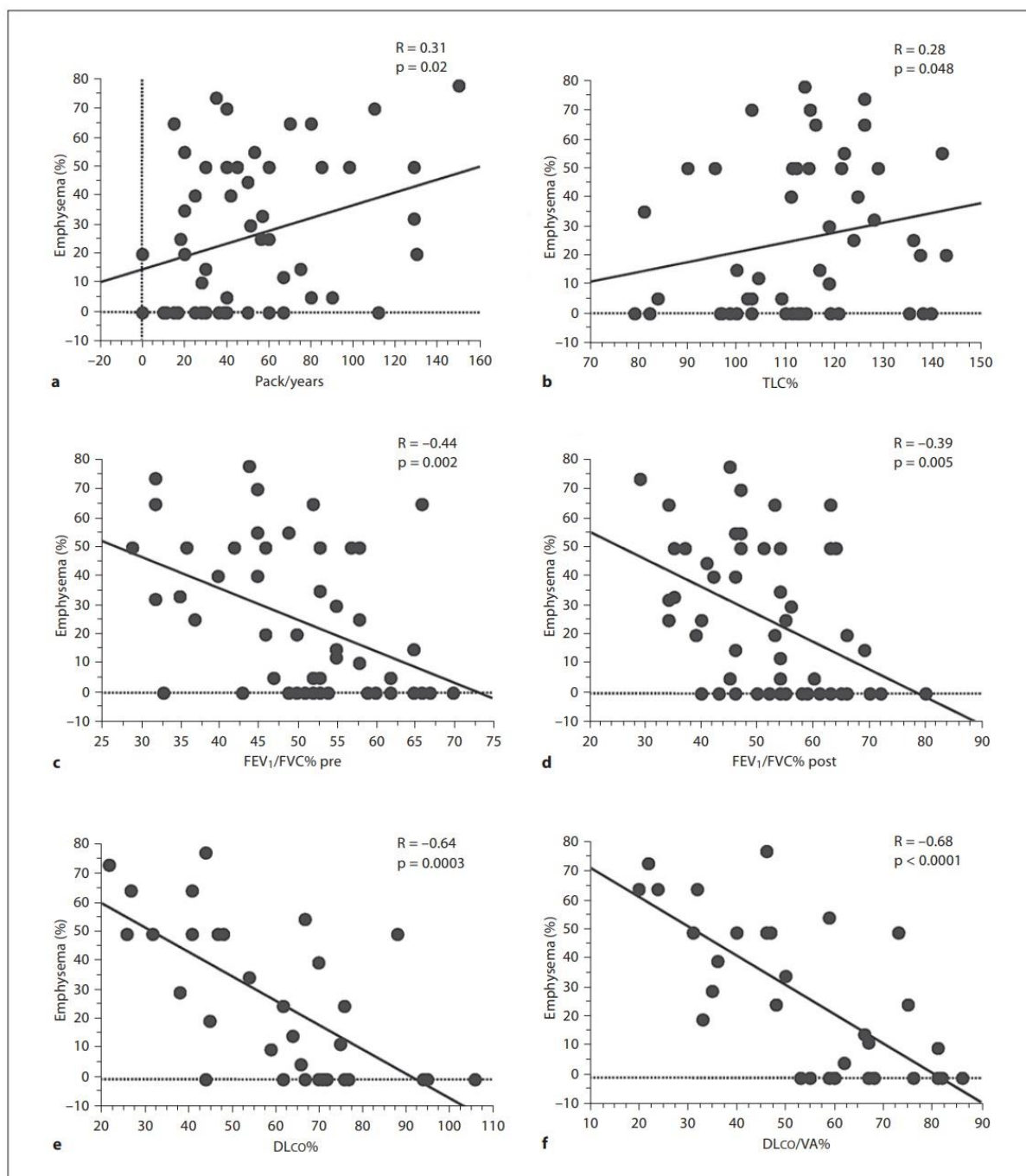
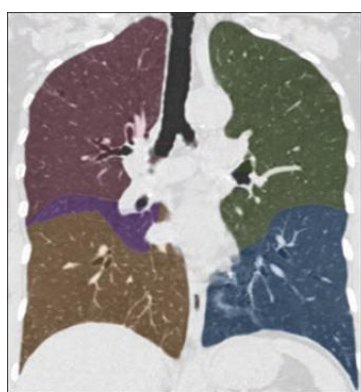


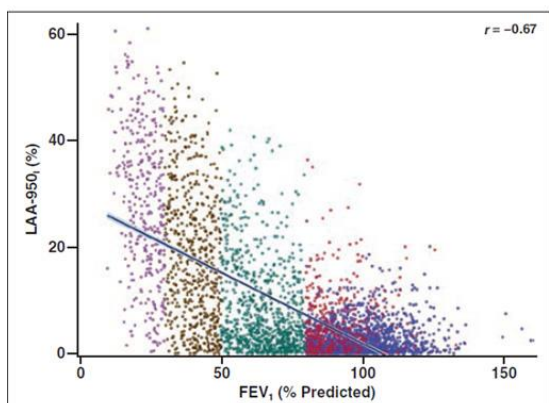
Рисунок 11. Регрессионный анализ, показывающий значимую корреляцию между процентом эмфиземы по МСКТ, количеством пачко-лет курения (a) и

TLC (b). Отрицательная обратная значимая связь наблюдалась между процентом эмфиземы и предбронходилататорным (до) FEV1/FVC% (c), постбронходилататорным (после) FEV1/FVC% (d), значениями DLCO% (e) и значениями DLCO/VA% (f) [48].

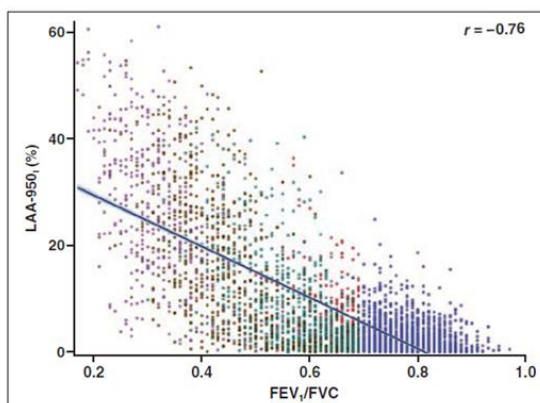
J. D. Schroeder et al (2013) оценивали взаимосвязь между МСКТ на вдохе (≤ 950 HU) и на выдохе (≤ 856 HU) со спирометрическими измерениями тяжести заболевания у курильщиков сигарет с ХОБЛ и без нее (ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ). Корреляция между LAA-856 и ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ ($r = -0,77$ и $-0,84$, соответственно) сильнее, чем корреляция между LAA- 950 и ОФВ 1 и ОФВ 1 / ФЖЕЛ ($r = -0,67$ и $r = -0,76$) (рис 12.) [86].



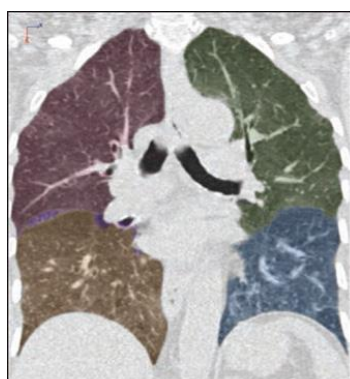
A



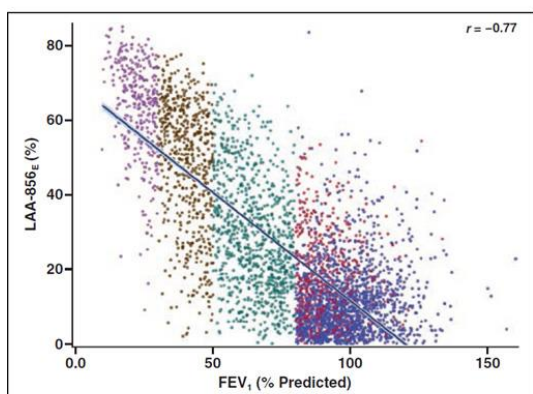
B



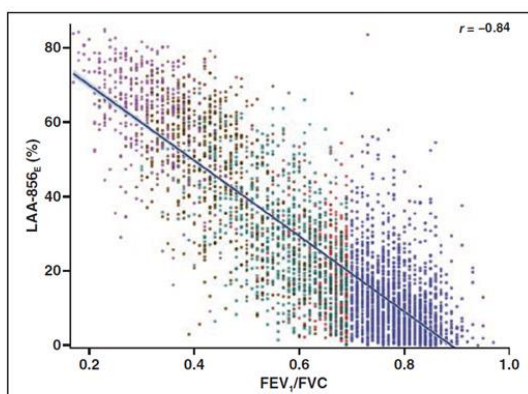
C



D



E



F

Рисунок 12. Корреляция количественных данных КТ с данными спирометрии, сгруппированные по тяжести заболевания согласно *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD)* у 4062 пациентов. А, Образец

инспираторной КТ показывает сегментацию долей у субъекта с историей курения не менее 10 пачек лет. Красный = правая верхняя доля, фиолетовый = правая средняя доля, коричневый = правая нижняя доля, зеленый = левая верхняя доля, синий = левая нижняя доля. **В**, График показывает процент областей низкого ослабления ≤ -950 HU на инспираторном КТ, который мы называем «LAA-950I,» и объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1). Линия показывает наиболее подходящую линейную корреляцию. Синий = контрольные субъекты (курильщики без ХОБЛ), красный = субъекты с болезнью стадии 1 GOLD, зеленый = субъекты с болезнью 2 стадии GOLD, коричневый = субъекты с болезнью 3 стадии GOLD, фиолетовый = субъекты с болезнью 4 стадии GOLD. **С**, График показывает LAA-950I и отношение FEV1 к форсированной жизненной емкости легких (FVC). Линия показывает наиболее подходящую линейную корреляцию. Синий = контрольные субъекты (курильщики без ХОБЛ), красный = субъекты с болезнью GOLD стадии 1, зеленый = субъекты с болезнью GOLD стадии 2, коричневый = субъекты с болезнью GOLD стадии 3, фиолетовый = субъекты с GOLD стадии 4 **Д**, Образец эксираторной КТ показывает сегментацию долей у субъекта с историей курения не менее 10 лет. Красный = правая верхняя доля, фиолетовый = правая средняя доля, коричневый = правая нижняя доля, зеленый = левая верхняя доля, синий = левая нижняя доля. **Е**, График показывает процент областей низкого ослабления ≤ -856 HU на выдохе СТ, который мы называем «LAA-856E,» и FEV1. Линия показывает наиболее подходящую линейную корреляцию. Синий = контрольные субъекты (курильщики без ХОБЛ), красный = субъекты с болезнью стадии 1 GOLD, зеленый = субъекты с болезнью 2 стадии GOLD, коричневый = субъекты с болезнью 3 стадии GOLD, фиолетовый = субъекты с болезнью 4 стадии GOLD. **Ф**, График показывает отношение LAA-856E и FEV1/FVC. Линия показывает наиболее подходящую линейную корреляцию. Синий = контрольные субъекты (курильщики без ХОБЛ), красный = субъекты с болезнью стадии 1 GOLD, зеленый = субъекты с болезнью 2 стадии GOLD, коричневый = субъекты с болезнью 3 стадии GOLD, фиолетовый = субъекты с болезнью 4 стадии GOLD [86].

В поисках оптимального порога плотности легочной ткани для наилучшей корреляции количественной оценки КТ с параметрами функции внешнего дыхания, Wang Z. et al (2013) выяснили, что LAA% показал сильную корреляцию с измерениями обструкции воздушного потока, такими как ОФВ1 ($r = 0,578 \sim 0,726$, $p < 0,001$), соотношение ОФВ1/ ФЖЕЛ ($r = 0,634 \sim 0,795$, $p < 0,001$) и прогнозируемый DLCO% ($r = 0,528 \sim 0,707$, $p < 0,001$). Показатели, характеризующие объемы легких - ООЛ/ ОЕЛ и прогнозируемый ООЛ%, показали умеренную корреляцию с LAA% (табл.3.) [96].

Таблица 3. Корреляция между процентом эмфиземы и результатами ФВД [96].

Pulmonary function test measurements						
	RV/TLC (%)	RV (% pred.)	FEV ₁	FEV ₁ (% pred.)	FEV ₁ /FVC (%)	D _{Lco} (%pred.)
RUL	0.563, -945 HU (0.485, -945 HU)	0.632, -930 HU (0.573, -925 HU)	-0.592, -950 HU (-0.546, -945 HU)	-0.683, -940 HU (-0.615, -945 HU)	-0.760, -925 HU (-0.718, -925 HU)	-0.703, -950 HU (-0.696, -950 HU)
RML	0.482, -960 HU (0.416, -965 HU)	0.525, -945 HU (0.460, -950 HU)	-0.511, -965 HU (-0.482, -965 HU)	-0.578, -955 HU (-0.522, -965 HU)	-0.634, -945 HU (-0.585, -950 HU)	-0.528, -965 HU (-0.511, -965 HU)
RLL	0.579, -945 HU (0.524, -945 HU)	0.629, -940 HU (0.579, -935 HU)	-0.582, -945 HU (-0.578, -940 HU)	-0.674, -945 HU (-0.634, -945 HU)	-0.735, -935 HU (-0.718, -935 HU)	-0.625, -950 HU (-0.624, -955 HU)
LUL	0.576, -950 HU (0.518, -950 HU)	0.648, -935 HU (0.607, -930 HU)	-0.578, -960 HU (-0.552, -960 HU)	-0.672, -950 HU (-0.627, -950 HU)	-0.740, -935 HU (-0.715, -935 HU)	-0.651, -955 HU (-0.648, -955 HU)
LLL	0.565, -945 HU (0.511, -945 HU)	0.621, -935 HU (0.574, -935 HU)	-0.544, -945 HU (-0.538, -945 HU)	-0.660, -945 HU (-0.624, -945 HU)	-0.708, -930 HU (-0.685, -930 HU)	-0.563, -950 HU (-0.550, -950 HU)
Upper lobe	0.580, -950 HU (0.513, -950 HU)	0.649, -935 HU (0.600, -930 HU)	-0.599, -960 HU (-0.567, -955 HU)	-0.692, -950 HU (-0.639, -950 HU)	-0.765, -935 HU (-0.735, -930 HU)	-0.688, -955 HU (-0.688, -955 HU)
Lower lobe	0.590, -945 HU (0.539, -945 HU)	0.644, -940 HU (0.599, -935 HU)	-0.582, -945 HU (-0.581, -940 HU)	-0.689, -945 HU (-0.655, -945 HU)	-0.744, -935 HU (-0.729, -935 HU)	-0.619, -950 HU (-0.619, -950 HU)
Left lung	0.606, -950 HU (0.555, -950 HU)	0.675, -935 HU (0.639, -930 HU)	-0.596, -955 HU (-0.586, -950 HU)	-0.708, -945 HU (-0.675, -945 HU)	-0.770, -935 HU (-0.755, -930 HU)	-0.656, -955 HU (-0.660, -955 HU)
Right lung	0.601, -950 HU (0.537, -945 HU)	0.669, -935 HU (0.622, -930 HU)	-0.619, -950 HU (-0.599, -945 HU)	-0.721, -945 HU (-0.673, -945 HU)	-0.794, -930 HU (-0.774, -930 HU)	-0.707, -955 HU (-0.714, -950 HU)
Entire lung	0.613, -950 HU (0.556, -945 HU)	0.681, -935 HU (0.642, -930 HU)	-0.618, -950 HU (-0.605, -945 HU)	-0.726, -945 HU (-0.687, -945 HU)	-0.795, -935 HU (-0.781, -930 HU)	-0.696, -955 HU (-0.706, -955 HU)

All *r* values have $P < 0.001$

М. Paoletti et al (2015) так же при сравнении данных количественной КТ на вдохе и выдохе с ОФВ1, ФЖЕЛ, ООЛ, ОЕЛ, ЖЕЛ получили сильную корреляцию %LAA-950insp и %LAA-910exp, при превышении средних значений, с прогнозируемым DLCO, в отличии от ОФВ1/ЖЕЛ. И наоборот, значения %LAA-950insp и %LAA-910exp ниже среднего коррелировали с ОФВ1/ЖЕЛ, но не с DLCO. Таким образом, авторы показали, что связь между функцией легких и деструкцией паренхимы КТ при ХОБЛ носит нелинейный характер, что значимую корреляцию с легкой деструкцией паренхимы имеет ОФВ1/ЖЕЛ, с более выраженной паренхиматозной деструкцией DLCO% (рис.13) [14,82].

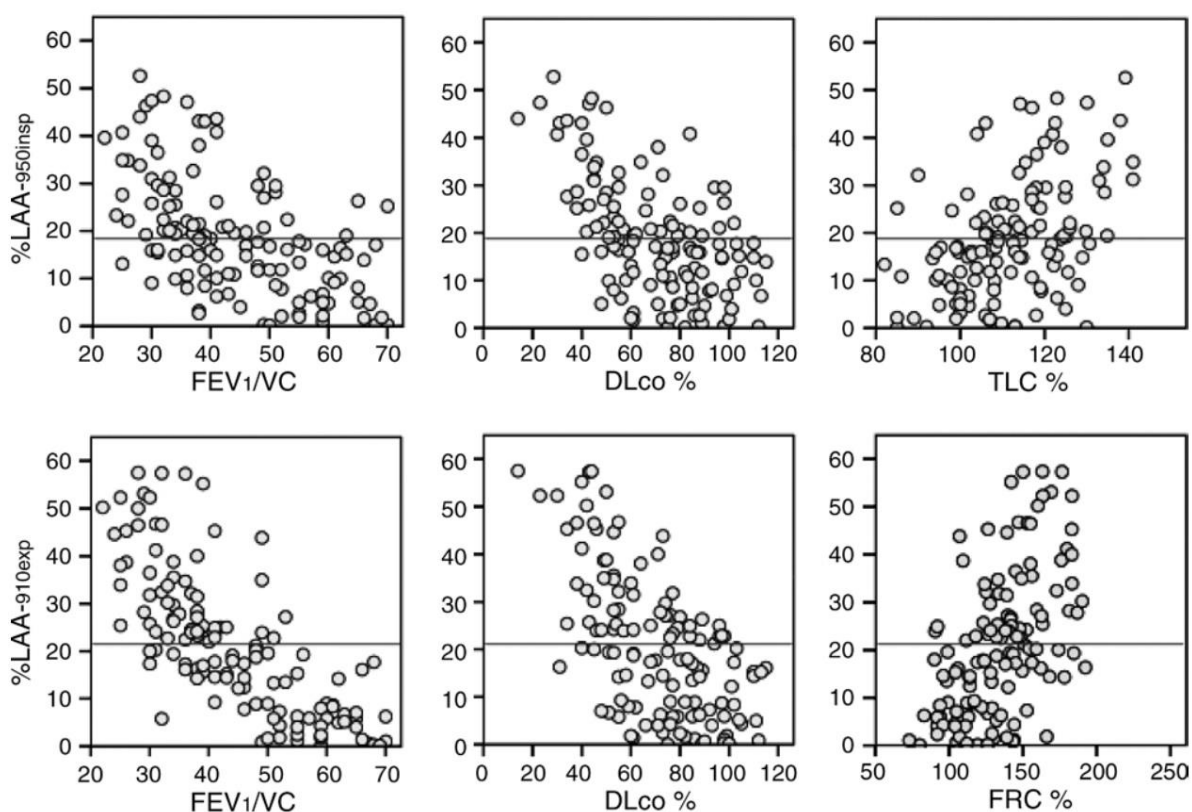


Рисунок 13. Соотношение между процентом эмфиземы %LAA и данными функциональных тестов на линейных регрессионных моделях. Корреляции между переменными легочной функции и % LAA показывают более низкую дисперсию при рассмотрении % LAA-910exp по отношению к % LAA-950insp. Горизонтальные линии представляют средние значения % LAA-950insp и % LAA-910exp (19,1% и 22,0% соответственно). Профиль нелинейных отношений, в

зависимости от уровня% увеличения LAA, может наблюдаться как для FEV1/VC, так и для Dlco% [82].

Nambu A. et al (2015) при сравнении результатов количественного КТ на вдохе (%LAA-950ins, %LAA-910ins и %LAA-856ins) и выдохе (%LAA-856exp) с диффузионной способностью обнаружили, что DLCO/VA сильнее коррелировал с 15-м перцентилем HU ($r(2) = 0,440$, $p < 0,001$), за которым следовали %LAA-950ins ($r(2) = 0,417$, $p < 0,001$) (рис.14) [79].

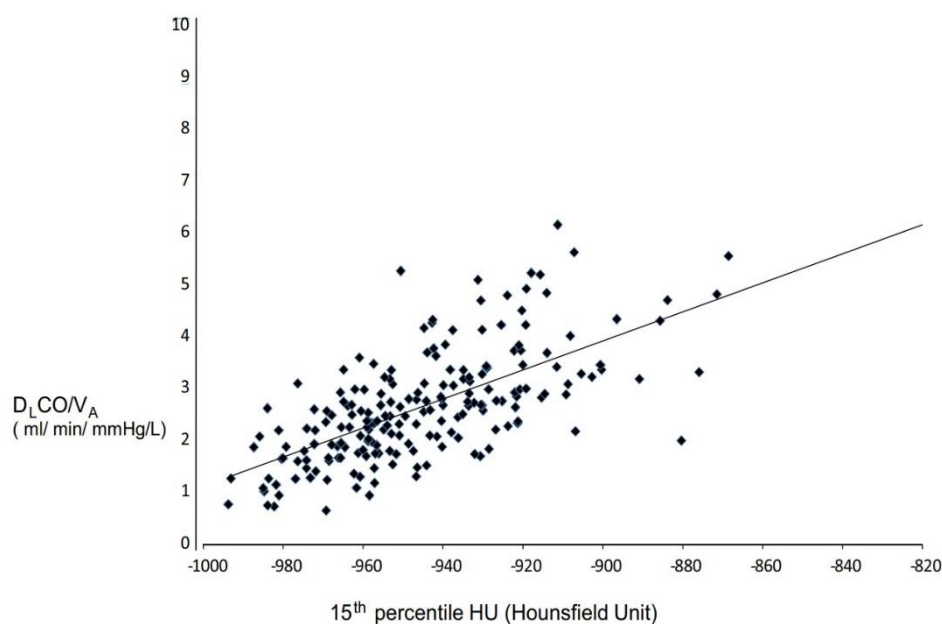


Рисунок 14. Корреляция между DLCO/VA и 15м перцентилем HU. Наблюдается умеренная положительная корреляция. Уравнение регрессии было следующим: $DLCO/VA = 0,023 * 15\text{-й перцентиль HU} + 24,855$, $R^2 = 0,440$ [79].

В группе курильщиков с ХОБЛ в исследовании D. Zhang et al (2018) LAA% (-950 HU) отрицательно коррелировал с DLCO/VA ($r = -0,62$, $P = 0,00$), но положительно коррелировал с ООЛ/ОЕЛ ($r = 0,59$, $p = 0,00$) [101].

М. Occhipinti et al (2018) наблюдали наиболее сильную корреляцию между %LAA-856exp (на выдохе) и ОФВ1/ЖЕЛ, %LAA-856exp и ОФВ1/ФЖЕЛ (рис.15) [81].

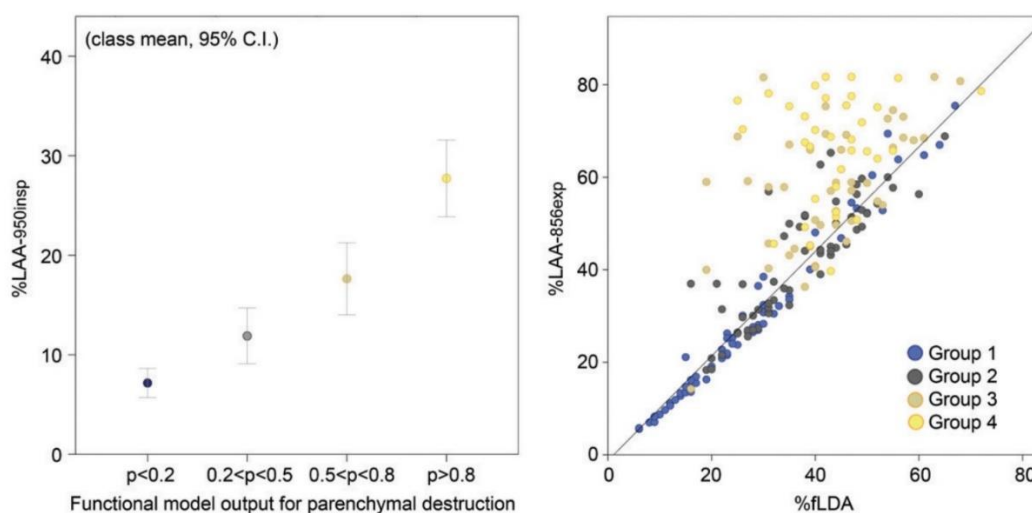


Рисунок 15. Группы функциональной модели и взаимосвязь между процентом площади затухания легких со значениями ниже -856 HU на выдохе (%LAA-856exp) и процентом функциональной области низкой плотности (%fLDA) по выходным группам. (а) Модифицированный блок-график средних значений с соответствующими 95% доверительными интервалами. График показывает распределение процента области ослабления легких со значениями ниже – 950HU при вдохе (% LAA – 950insp) по четырем группам вероятностей выхода модели логистической регрессии. Группа 1 ($n = 63$) представляет прогнозируемый выход вероятности между 0 и 0,2, группа 2 ($n = 61$) представляет прогнозируемый выход вероятности между 0,2 и 0,5, группа 3 ($n = 44$) представляет прогнозируемый выход вероятности между 0,5 и 0,8, и группа 4 ($n = 34$) представляет прогнозируемый выход вероятности между 0,8 и 1. Эти группы имеют значительно отличающиеся % LAA2950insp ($P, 0,01$). (b) Связь между % LAA2856exp и процентом функциональной области низкой плотности по четырем выходным группам модели логистической регрессии. Пациенты с более легкой эмфиземой (группа 1) распределены по линии регрессии ($r = 0,89$), тогда как пациенты с более тяжелой паренхимальной деструкцией (группы 3 и 4) рассеяны от этой подогнанной линии [81].

Работа E. de Voer et al (2019) %LAA-950 показала значительную обратную корреляцию с тремя показателями спирометрии: ОФВ1, прогнозируемый ОФВ1% и ОФВ1/ФЖЕЛ, наиболее сильная среди которых была с ОФВ1/ФЖЕЛ (табл.4) [49].

Таблица 4. Коэффициент корреляции Спирмена между процентным объемом эмфиземы и параметрами ФВД.

%LAA-950 per iDose ⁴ level							
	1	2	3	4	5	6	7
Body mass index							
BMI ISP6	-.439*	-.439*	-.429*	-.426*	-.418*	-.405	-.416*
BMI ISP7	-.455*	-.450*	-.450*	-.444*	-.433*	-.444*	-.438*
BMI ISP7d	-.424*	-.424*	-.424*	-.424*	-.408	-.423*	-.404
GOLD stage							
GOLD ISP6	.489*	.489*	.489*	.489*	.497*	.513*	.518*
GOLD ISP7	.456*	.467*	.467*	.467*	.492*	.469*	.469*
GOLD ISP7d	.469*	.469*	.469*	.469*	.525*	.492*	.493*
Pulmonary function tests							
FEV ₁ ISP6	-.458*	-.458*	-.464*	-.465*	-.475*	-.507*	-.510*
FEV ₁ ISP7	-.430*	-.442*	-.442*	-.445*	-.471*	-.453*	-.460*
FEV ₁ ISP7d	-.475*	-.475*	-.475*	-.475*	-.509*	-.488*	-.493*
FEV ₁ % ISP6	-.551**	-.551**	-.554**	-.556**	-.564**	-.588**	-.591**
FEV ₁ % ISP7	-.526**	-.532**	-.532**	-.534**	-.544**	-.539**	-.542**
FEV ₁ % ISP7d	-.544**	-.544**	-.544**	-.544**	-.590**	-.574**	-.572**

Продолжение Таблицы 4

FVC ISP6	.090	.090	.101	.104	.097	.069	.080
FVC ISP7	.125	.109	.109	.114	.092	.122	.115
FVC ISP7d	.101	.101	.101	.101	.053	.105	.105
FEV ₁ /FVC ISP6	-.809**	-.809**	-.820**	-.823**	-.825**	-.838**	-.845**
FEV ₁ /FVC ISP7	-.799**	-.800**	-.800**	-.807**	-.812**	-.813**	-.814**
FEV ₁ /FVC ISP7d	-.814**	-.814**	-.814**	-.814**	-.834**	-.841**	-.838**
CCQ							
CCQ ISP6	.499*	.499*	.521*	.521*	.531*	.562**	.579**
CCQ ISP7	.507*	.510*	.510*	.510*	.523*	.550**	.560**
CCQ ISP7d	.566**	.566**	.566**	.566**	.550*	.572**	.607**

ISP IntelliSpace Portal, ISP7d ISP7 с фильтром шумоподавления, %LAA-950 вокселей легких с плотностью < -950 HU, BMI индекс массы тела, FEV1 объем форсированного выдоха за 1 секунду, FEV1% объем форсированной жизненной емкости легких за 1 секунду, процент от предсказанного, FVC функциональная жизненная емкость легких, CCQ Clinical COPD Questionnaire scores *p < 0.05; **p < 0.001 [49].

S. M. Abd elsalam et al (2020) показали в своем исследовании, что существует высоко значимая отрицательная корреляция между соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ и всеми правыми, левыми и верхними и нижними показателями плотности легких ($p < 0,01$ и $r \geq 0,4$) (табл.5.) [32].

Таблица 5. Корреляция между процентом эмфиземы и результатами функциональных тестов.

		FEV1	FVC	FEV1/FVC
Multi-detector CT parameters	Extent of emphysema (- 950 HU)			
Right lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.317*	- 0.161	- 0.420**
	<i>p</i> value	0.025	0.264	0.002
Right upper lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.434**	- 0.284*	- 0.563**
	<i>p</i> value	0.002	0.045	< 0.001
Right lower lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.344*	- 0.186	- 0.478**
	<i>p</i> value	0.015	0.197	< 0.001
Left lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.313*	- 0.272	- 0.413**
	<i>p</i> value	0.027	0.056	0.003
Left upper lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.493**	- .324*	- .620**
	<i>p</i> value	< 0.001	0.022	< 0.001
Left lower lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.448**	- .260	0.295*
	<i>p</i> value	0.001	.068	0.037
Both lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.313*	- 0.272	- 0.413**
	<i>p</i> value	0.027	0.056	0.003
Both upper lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.460**	- .300*	- .591**

Extension of Table 5

Both lower lung LD index%	<i>r</i> value	-0.397**	-0.219	-.543**
	<i>p</i> value	0.004	0.126	< 0.001

Data given are r² value

*p value < 0.05

**p value < 0.001

Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)*

Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) ** [32].

При количественной оценке КТ-изображений 172 пациентов Song L. et al (2020) определяли общий объем легких и индекс эмфиземы на вдохе и выдохе, где индекс эмфиземы рассчитывался как процент вокселей со значениями плотности ниже порога -950 HU из общего числа вокселей во всем легком (табл.1). Общий объем легких на вдохе показал умеренную или очень сильную корреляцию с ОЕЛ, ООЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1/ФЖЕЛ ($r = 0,81, 0,60, 0,56$ и $-0,49$; каждый $p < 0.001$). Общий объем легких на выдохе показал умеренную или сильную корреляцию с ОЕЛ, ООЛ и ОФВ1/ФЖЕЛ ($r=0,75, 0,66$ и $-0,43$; каждый $p < 0.001$). Индекс эмфиземы на выдохе показал умеренную отрицательную корреляцию с КСО% ($r = -0,42$; $p < 0.001$) (табл.6) [90].

Таблица 6. Корреляция между объемными параметрами эмфиземы и результатами ФВД 172 пациентов с ХОБЛ 3 или 4 стадии по GOLD (коэффициент Спирмена).

	FEV1 (mL)	FEV1% (% Pred)	TLC (mL)	TLC% (% Pred)	RV (mL)	RV (% Pred)	FVC (mL)	FVC% (% Pred)	FEV1/FVC (%)	RV/TLC (%)	KCO% (% Pred)	DLCO% (% Pred)
TLVIN (mL)	0.36***	-0.10	0.81***	0.20**	0.60***	0.30***	0.56***	0.04	-0.49***	-0.14	0.12	0.1
TLVEX (mL)	0.17**	-0.24**	0.75***	0.22**	0.66***	0.37***	0.37***	-0.09	-0.43***	0.08	-0.01	-0.04
TLVDiff (%)	0.34***	0.32***	-0.05	-0.12	-0.23**	-0.20**	0.29***	0.25**	-0.04	-0.43***	0.22*	0.25**
TESIN (%)	-0.24**	-0.26***	0.22*	0.36***	0.22**	0.27***	0.05	0.07	-0.21**	0.1	0.36***	-0.26**
TESEX (%)	-0.27**	-0.31***	0.24**	0.34***	0.26**	0.29***	-0.01	0.01	-0.18**	0.19*	-0.42***	-0.34***
TESDiff (%)	0.24**	0.29***	-0.21*	-0.23**	-0.28**	-0.21**	0.13	0.11	0.02	-0.28**	0.37***	0.36***
P15IN (HU)	0.20**	0.23**	-0.23*	0.35***	-0.20**	-0.24**	-0.11	-0.12	0.23**	0.06	0.36***	0.27**
P15EX (HU)	0.28***	0.33***	0.26**	-0.35***	-0.27**	-0.29***	-0.01	-0.04	0.18*	0.19*	0.44***	0.37***
P15Diff (%)	0.31***	0.37***	-0.22*	-0.23**	-0.31**	-0.25**	0.18*	0.15	0	0.34***	0.41***	0.40***

Примечания: умеренные положительные или отрицательные статистические корреляции с коэффициентами $r \geq 0,40$ или $\leq -0,40$ выделены жирным шрифтом ($r = 0 \sim 0,19$, нет или очень слабая корреляция; $r = 0,20 \sim 0,39$, слабая корреляция; $r = 0,40-0,59$, умеренная корреляция; $r = 0,60-0,79$, сильная корреляция; $r = 0,80 \sim 1$, очень сильная корреляция; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$). Сокращения: TLV, жизненная емкость легких; TES, общий объем эмфиземы; P15, 15-й перцентиль кривой распределения ослабления легких; IN, вдох; EX, выдох; Diff, процентная разница между вдохом и выдохом; FEV1, объем форсированного выдоха за 1 секунду; TLC, общая емкость легких; RV, остаточный объем; FVC, форсированная жизненная емкость легких; DLCO, диффузионная способность легких; KCO, коэффициент переноса монооксида углерода [90].

А.М. Fischer et al (2020) при проведении анализа с использованием двух различных типов реконструкции изображений (мягкий и жесткий ядрами: V31s и V60s) показали наличие очень сильной корреляции результатов с Индексом Тиффно, представив практически идентичные коэффициенты корреляции $\rho = -0,86$ ($p < 0,0001$) и $\rho = -0,85$ ($p < 0,0001$), что говорит о возможности использования любого из этих типов реконструкции для анализа изображений и получения достоверного результата [14,52].

Kyle A. Hasenstab et al. (2021) разработали шкалу для оценки тяжести ХОБЛ по данным МСКТ на основании собственной CNN (табл. 7) [62].

Таблица 7. Шкала оценки тяжести ХОБЛ по данным МСКТ [62].

Стадия	Процент эмфиземы		Процент суммарно вовлеченной легочной ткани
Норма	<1	или	<10
Легкая	>1	и	10-33
Средняя	1-1,5	или	33-50
Тяжелая	1,5-3	или	50-66
Очень тяжелая	>3	и	>66

С помощью AI они дифференцировали участки эмфизематозной перестройки от воздушных ловушек, анализируя данные на вдохе и на выдохе. Пороговая плотность участков эмфиземы была взята -950HU. Процент суммарно вовлеченной легочной ткани был представлен комбинацией эмфизематозных изменений и воздушных ловушек. Была получена высокая корреляция между стадиями GOLD,

поставленными по данным спирометрии с аналогичными стадиями по МСКТ. Также было получены данные о более высокой информативности и точности прогнозов прогрессирования и смертности пациентов при использовании комбинации этих двух методов стадирования [62].

Таким образом, несмотря на наличия большого количества работ, посвященных эмфиземе легких остаются нерешенными следующие проблемы:

1. Наличие у пациента эмфиземы легких и ее объем так и не включены в критерии ХОБЛ
2. Нет единого мнения о влиянии наличия эмфиземы легких на тяжесть ХОБЛ
3. Несмотря на то, что принят критерий пороговой плотности эмфиземы -950 НУ, в литературе нет единства об этом критерии,
4. Нет четкого понимания принципов измерения эмфиземы
5. Нет понимания о воспроизводимости результатов оценки объема эмфиземы легких при использовании различного программного обеспечения
6. Доказано, что технические параметры сканирования влияют на результат измерений объема эмфиземы программным обеспечением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая характеристика клинического материала.

Для решения **первой и второй задач** был проведен ретроспективный анализ данных МСКТ органов грудной клетки и составлена база компьютерных томограмм пациентов для тестирования программ автоматического анализа эмфиземы легких (свидетельство о регистрации базы данных RU № 2020621088) [7,11].

База составлена на основе структурированных деперсонализированных данных компьютерных томограмм 150 пациентов с различными типами эмфиземы легких, в том числе с сочетанием её с деструкцией и бронхоэктазами, а также здоровых пациентов, в качестве группы контроля (три равные группы по 50 человек). Все исследования были выполнены на одном компьютерном томографе (Toshiba Aquilion 32) с одинаковыми техническими параметрами сканирования. Критериями включения и исключения из базы являлось согласованное мнение двух врачей рентгенологов, специализирующихся в торакальной радиологии о наличии или отсутствии эмфиземы [7,11].

База данных объединяет: данные компьютерной томографии легких с выделенным патологическим процессом в легочном окне (формат DICOM и JPEG), данные о количественной оценке патологического процесса – объем поражения при двух типах пороговой оценки, тип эмфиземы (рис 16) [11].

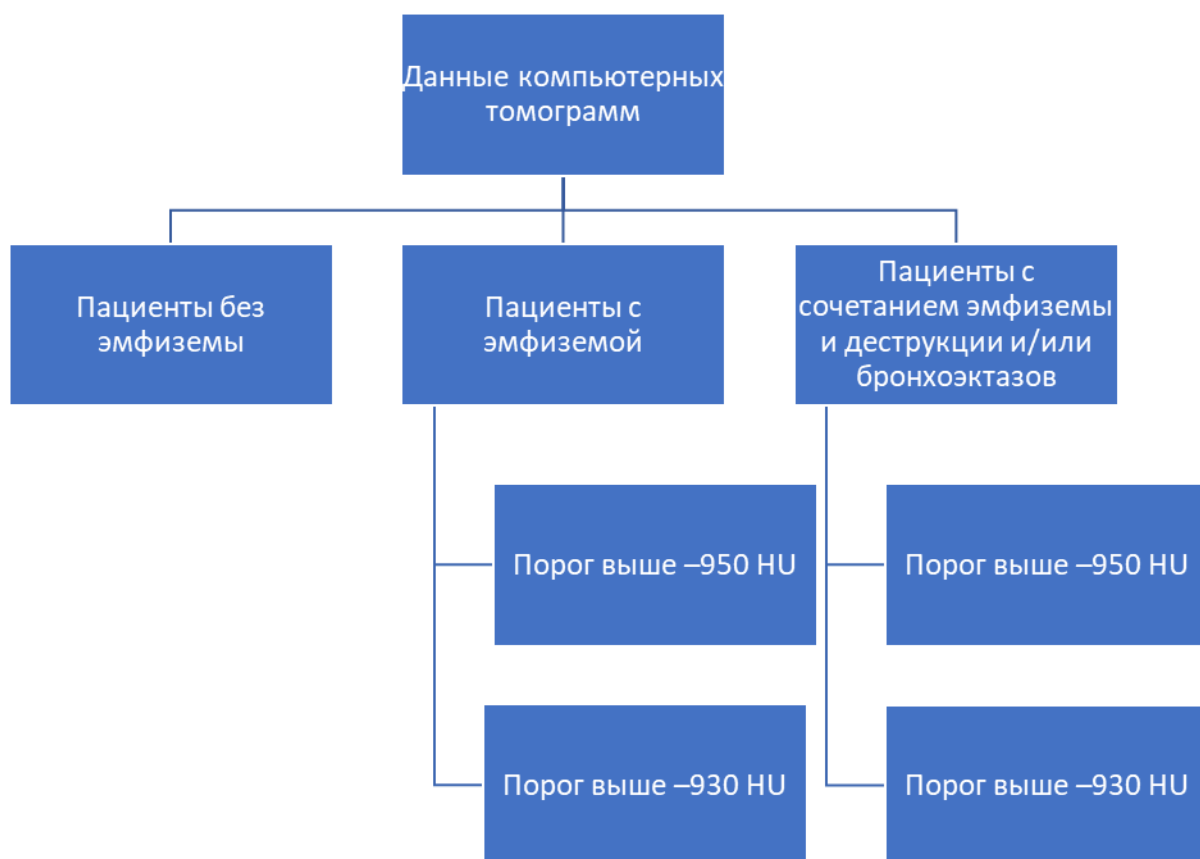


Рисунок 16. Структура базы данных [7,11].

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование с набором пациентов за 2017-2019 гг. (рис 17).

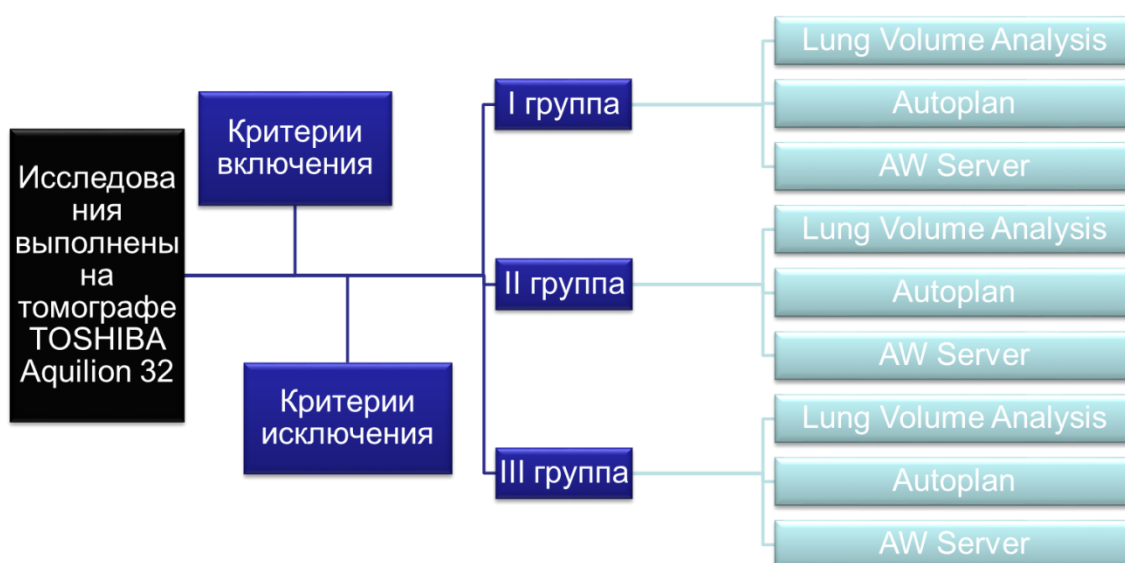


Рисунок 17. Дизайн исследования [7,11].

В первую группу вошли пациенты без каких-либо патологических изменений в легких по данным МСКТ. Во вторую группу вошли пациенты с наличием эмфиземы легких как изолированной патологии. Третья группа состояла из пациентов с наличием эмфиземы легких в сочетании с бронхоэктазами и/или деструктивными изменениями.

Критерии исключения:

- наличие операции на легких в анамнезе;
- наличием эмфиземы, вызванной дефицитом $\alpha 1$ -антитрипсина;
- дополнительно для 1 и 2 групп:
 - наличие бронхоэктазов, полостей деструкции, либо инфильтративных изменений.

Протокол исследования

Параметры сканирования. Исследования выполнены на томографах Toshiba Aquilion 32 и AQUILION PRIME без внутривенного контрастного усиления, с толщиной слоя в 1мм, питч-фактором 0.84, пиковым напряжением 120кВ. Реконструкция изображений осуществлялась Кernels FC07. Это стандартный для Toshiba kernel конволюции, используемый для реконструкции «сырых» изображений и получения так называемого «легочного окна» [7,11,57].

Анализ изображений. Для анализа изображений были использованы три программных продукта автоматической сегментации легких и оценки выраженности эмфиземы путём проведения количественных измерений объёмов областей аномальной плотности в паренхиме лёгких в процентном/литровом выражении с визуальным подтверждением: Lung Volume Analysis (TOSHIBA, Япония) (рис. 18.), независимый программный продукт Autoplan (Россия) (рис. 19.) и рабочая станция AWServer (GENERAL ELECTRIC, США) (рис. 20.).

Предварительно была определена точка начала сегментации на уровне бифуркации трахеи вручную для Lung Volume Analysis и Autoplan, автоматически для AW Server.

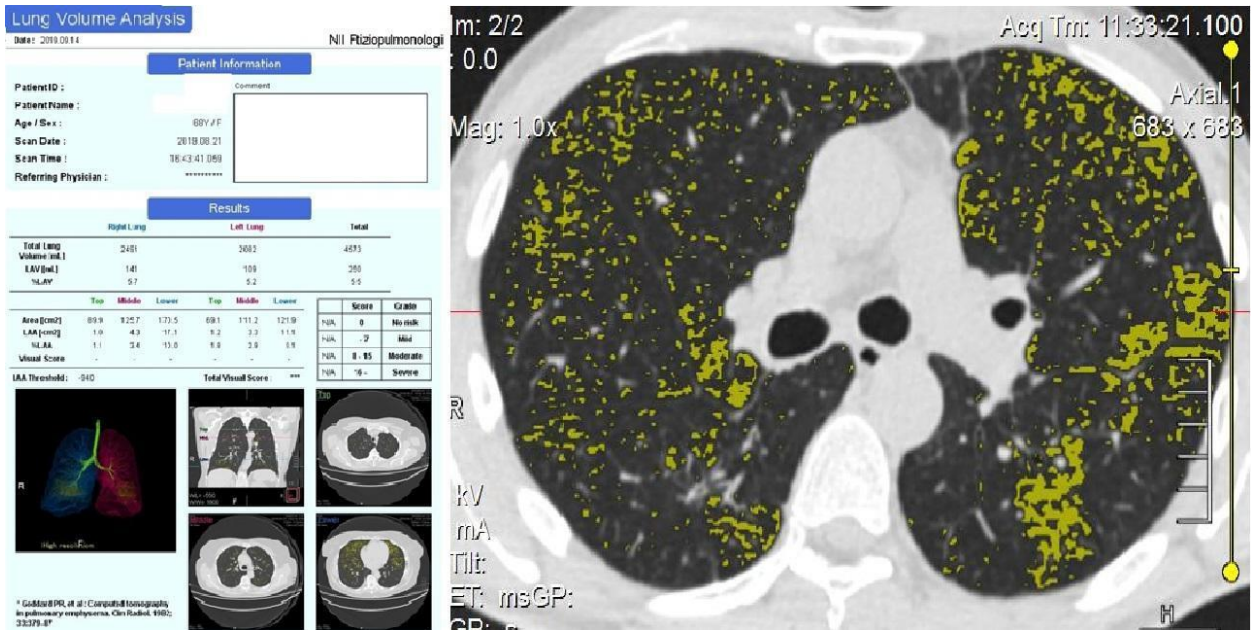


Рисунок 18. Пример расчета объема эмфизематозных изменений от общего объема легочной ткани. *Lung Volume Analysis*. Сегментация лёгких производится автоматически, точка начала устанавливается вручную на уровне бифуркации трахеи. Определяемые эмфизематозные изменения выделяются жёлтым цветом. В итоговой таблице показан объём поражения в мл и процент поражения легочной ткани, отдельно для каждого лёгкого и суммарно.

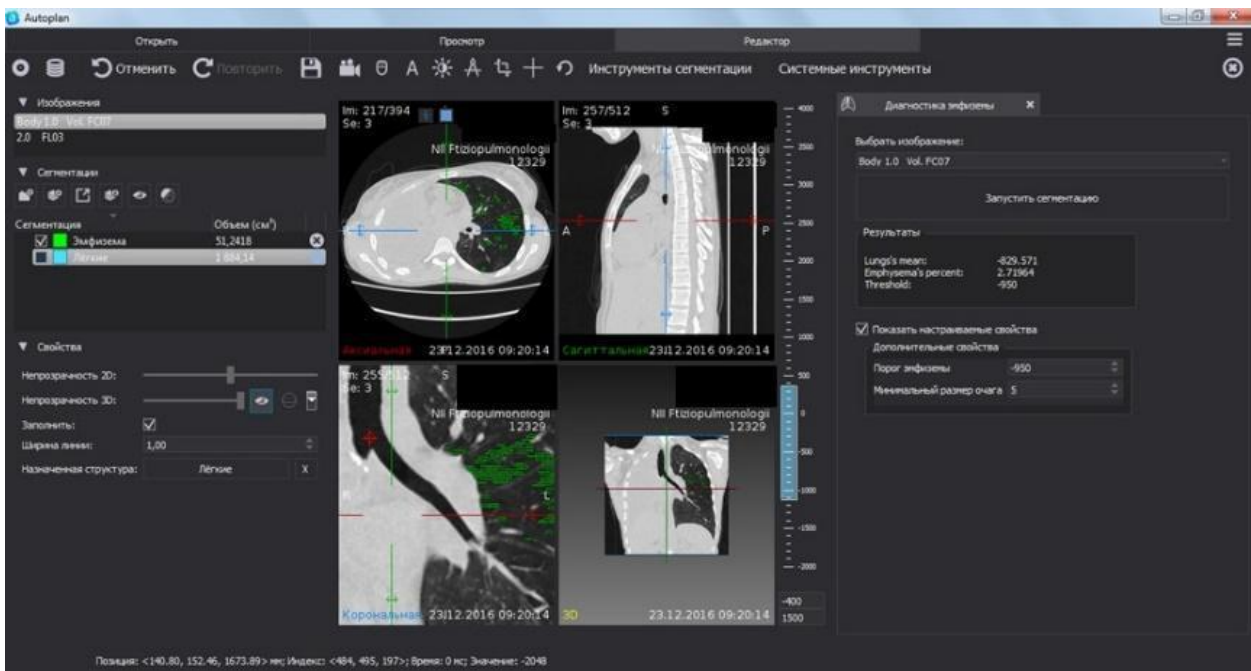


Рисунок 19. Пример расчета объема эмфизематозных изменений от общего объема легочной ткани. *Autoplan*. Сегментация лёгких осуществляется автоматически, точка начала устанавливается вручную на уровне бифуркации

трахеи. Эмфизематозные изменения выделяются зеленым цветом. Итоговый результат показывает суммарный объём изменений в см³ и процент поражения легочной ткани.

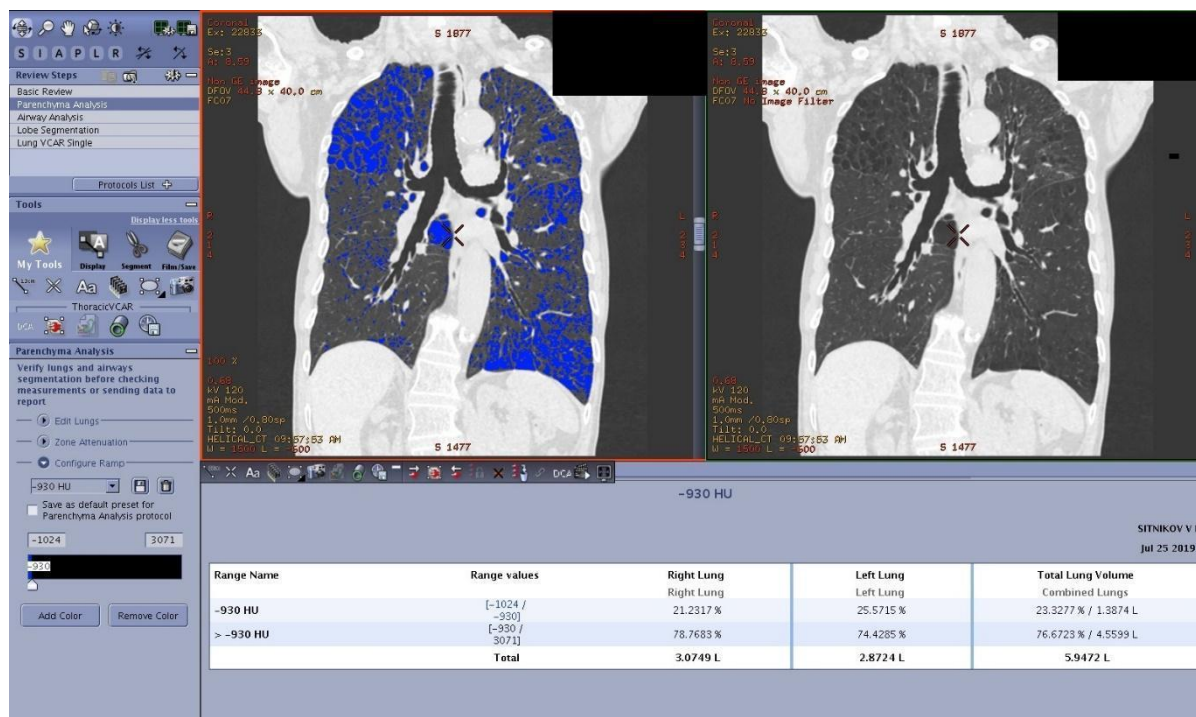


Рисунок 20. Пример расчета объема эмфизематозных изменений от общего объема легочной ткани. AW Server. Сегментация лёгких производится автоматически. Программа картирует определяемые эмфизематозные изменения синим цветом. В итоговой таблице показан объём поражения в л и процент поражения легочной ткани, отдельно для каждого лёгкого и суммарно.

После проведения программной сегментации каждое МСКТ исследование прошло проверку на достоверность посредством визуальной оценки соответствия двумя независимыми рентгенологами. В результате, было выявлено, что более точный объём эмфиземы при анализе ИИ определен при пороговом значении плотности легочной ткани -930HU, поэтому этот порог был добавлен в анализ наравне с общепринятым в -950HU [7,9,10,11,58].

Статистический анализ. Статистические анализы проводились с помощью программы SPSS. Корреляция между результатами количественной оценки

эмфиземы программами была проанализирована с использованием коэффициента Пирсона, уровень значимости принимался менее 5% [7,11].

Для решения **третьей задачи** нами проанализированы данные лучевых методов обследования 50 пациентов с наличием установленного диагноза ХОБЛ, эмфиземы по данным МСКТ органов грудной клетки, а также проведенного комплексного исследования функции внешнего дыхания (КИФВД), включающего спирометрию, бодиплетизмографию и измерение диффузионной способности легких по угарному газу методом одиночного вдоха с задержкой дыхания. Была составлена база данных пациентов для оценки взаимосвязи между подтипом и объемом эмфиземы легких и параметрами функции внешнего дыхания (свидетельство о регистрации базы данных RU № 2022621330) [12,13,14].

База данных содержит данные компьютерной томографии органов грудной клетки легких с оценкой объема поражения и объема эмфизематозных изменений и данные функциональных исследований внешнего дыхания - исследование вентиляционной способности легких с помощью спирометрии, бодиплетизмографии, оценка легочного газообмена с помощью определения диффузионной способности легких. База данных сформирована по данным с 2012 по 2021 годы и включает в себя данные 50 пациентов. Данные имеют значение для изучения взаимосвязи между подтипами эмфиземы легких выявленных при компьютерной томографии, ее объема и показателями вентиляционной и газообменной функций легких. А также для формирования прогнозов и тактики наблюдения за пациентами с эмфиземой легких [12,13,14].

База составлена на основе структурированных деперсонализированных данных лучевых исследований (компьютерных томограмм) 50 пациентов с четырьмя подтипами эмфиземы легких (центрилобулярный; парасептальный; смешанный, с преобладанием центрилобулярного компонента; смешанный, с преобладанием парасептального компонента) а также данных комплексного исследования функции внешнего дыхания (КИФВД) [12,13,14].

База данных объединяет: данные компьютерной томографии легких с выделенным патологическим процессом в легочном окне (формат DICOM и JPEG), данные о количественной оценке патологического процесса – объем поражения при двух типах пороговой оценки, подтип эмфиземы, данные КИФВД [12,13,14].

Критериями исключения для данной группы были:

- наличие операции на легких в анамнезе;
- наличием эмфиземы, вызванной дефицитом $\alpha 1$ -антитрипсина;
- наличие бронхоэктазов, полостей деструкции, либо инфильтративных изменений.

Схема обследования больных представлена на рисунке 21.

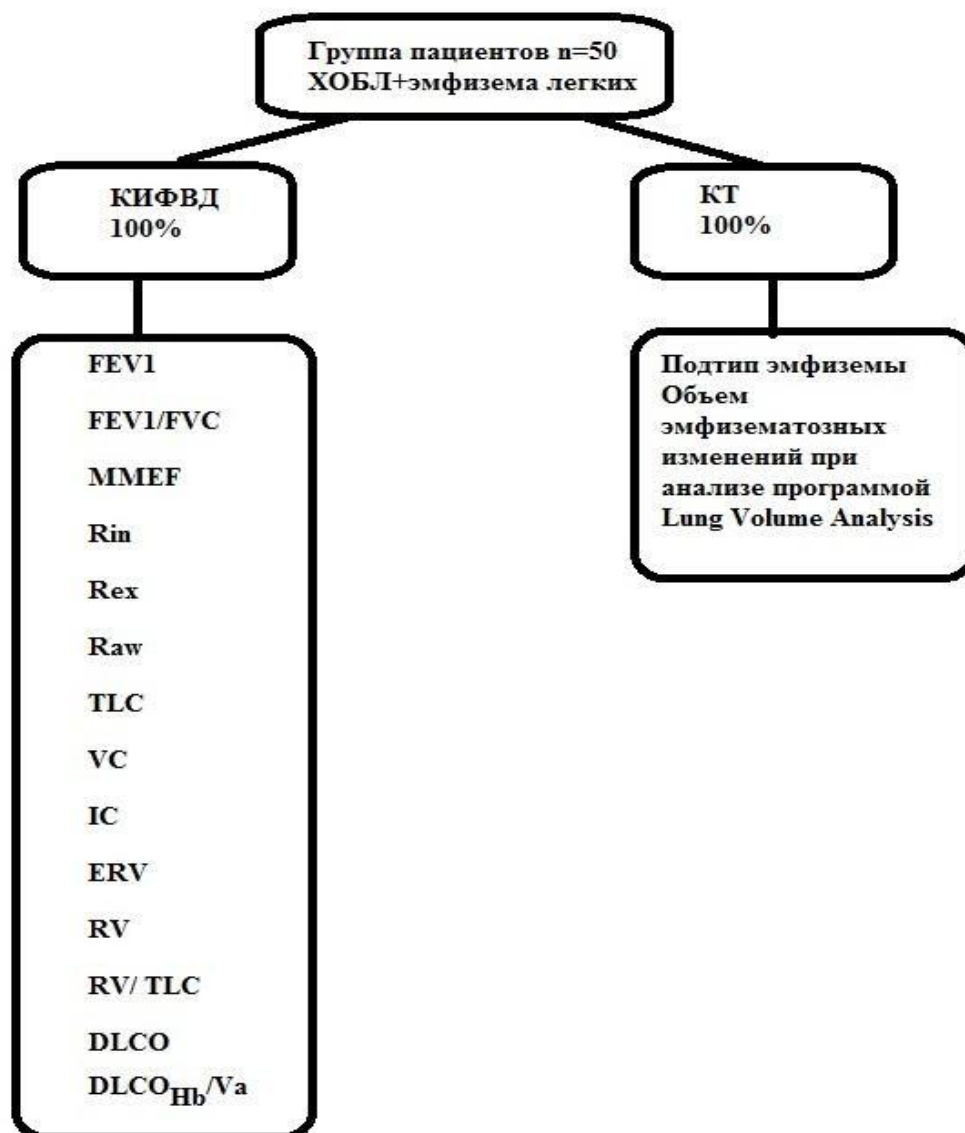


Рисунок 21. Схема обследования пациентов для решения третьей задачи (структура базы данных) [12,13,14].

Протокол исследования

Параметры сканирования. Исследования выполнены на томографах Toshiba Aquilion 32 и AQUILION PRIME без внутривенного контрастного усиления, с толщиной слоя в 1мм, питч-фактором 0.84, пиковым напряжением 120кВ. Реконструкция изображений осуществлялась Кernelsем - FC07. Это стандартный для Toshiba kernel конволюции, используемый для реконструкции «сырых» изображений и получения так называемого «легочного окна» [12,13,14].

Анализ изображений. Для количественной оценки эмфиземы использовалась программа Lung Volume Analysis (TOSHIBA, Япония).

Результаты автоматического анализа оценивались при пороговой плотности легочной ткани -930HU и -950HU, аналогично задачам 1 и 2, и далее, после проведения программной сегментации каждое МСКТ исследование прошло проверку на достоверность посредством визуальной оценки соответствия двумя независимыми рентгенологами.

При анализе изображений стандартные типы эмфиземы легких (центриацинарная и парасептальная) были выявлены только у 5 из 50 пациентов, что не позволяет провести статистический анализ с получением достоверных результатов. В то же время было отмечено, что у пациентов со смешанным типом эмфиземы легких присутствует преобладание одного из компонентов. В связи с этим, было принято решение разделить пациентов на следующие четыре группы:

- изолированная центриацинарная (n=3);
- изолированная парасептальная (n=2);
- смешанная, с преобладанием центрилобулярного компонента (n=33);
- смешанная, с преобладанием парасептального компонента (n=12).

Исследование функции дыхания проводилось на установке экспертной диагностики ФВД «MasterScreen Body Diffusion» (VIASYS Healthcare, Германия) в соответствии с критериями корректности выполнения легочных функциональных тестов, предложенных совместной группой экспертов Американского Торакального общества и Европейского Респираторного общества (ATS/ERS) [12,14].

Оцениваемые параметры:

- $ОФВ_1$ (FEV1) - объём форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха

- $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (FEV1/FVC) – отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (индекс Тиффно)
- $СОС_{25-75}$ (MMEF25-75) - средняя объёмная скорость после выдоха 25-75% ФЖЕЛ
- R_{in} – бронхиальное сопротивление на вдохе
- R_{ex} – бронхиальное сопротивление на выдохе
- R_{aw} – общее бронхиальное сопротивление
- ЖЕЛ (VC) - жизненная емкость легких
- Евд (IC) - емкость вдоха
- РОВЫД (ERV) - резервный объем выдоха
- ОЕЛ (TLC) – общая емкость легких
- ООЛ (RV) - остаточный объем легких
- $ООЛ/ОЕЛ$ (RV/ TLC) – отношение остаточного объема легких к общей емкости легких
- $DLCO_{Hb}$ - диффузионная способность легких по монооксиду углерода, скорректированная по гемоглобину
- $DLCO_{Hb}/V_a$ - отношение диффузионной способности по монооксиду углерода, скорректированной по гемоглобину, к альвеолярному объему.

Статистический анализ. Статистические анализы проводились с помощью программы SPSS. Связь между количественными параметрами была оценена с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты сравнения всех четырех типов эмфиземы оценены с помощью критерия Крускала-Уоллиса, попарно между собой – с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляция между результатами количественной оценки эмфиземы программами была проанализирована с использованием коэффициента Пирсона [12,14].

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ И ИЗОЛИРОВАННОЙ ЭМФИЗЕМЫ.

На первом этапе было проведено исследование пациентов контрольной группы. В нее вошли 50 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет [SD 43.9±10.6], 20 мужчин и 30 женщин. Согласованная оценка двух рентгенологов послужила основанием считать, что у данных пациентов при компьютерной томографии эмфизематозные изменения отсутствовали. Следующим шагом стала оценка изображений с использованием программ автоматического анализа, которые также не обнаружили изменений в 100% случаев (рис 22). Таким образом у всех программных продуктов оказалась 100% специфичность в определении эмфиземы, то есть при использовании данных продуктов мы можем быть уверены, что пациенты без эмфиземы не будут ошибочно классифицированы. Такие высокие показатели специфичности позволяют рекомендовать данные программные продукты для быстрого отсеивания пациентов без эмфиземы.

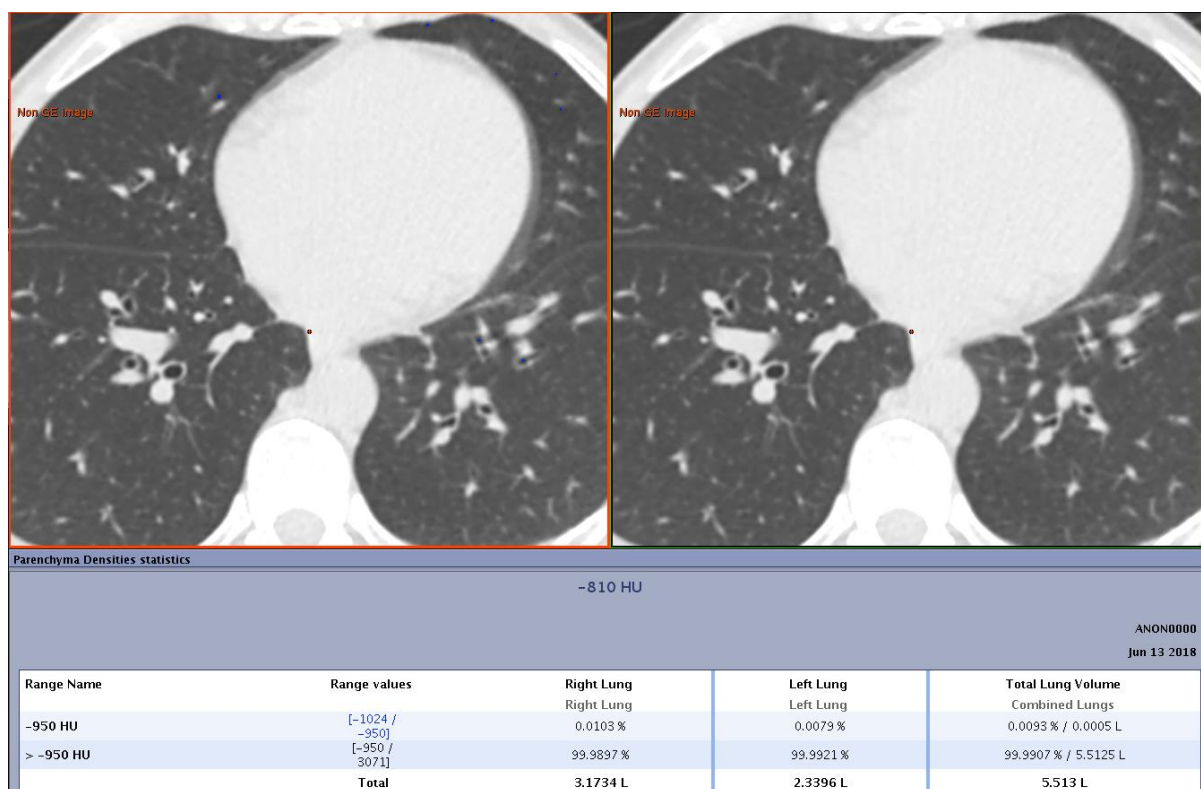


Рисунок 22. Пациент А., 68 лет, результаты обработки изображений программой AW Server (GE Healthcare, США).

После этого мы перешли к анализу пациентов 2 группы, с наличием эмфиземы легких, также по согласованному анализу двух независимых рентгенологов, различной степени выраженности. Как было указано ранее, общепринятое пороговое значение плотности легочной ткани, соответствующее эмфиземе, составляет -950HU [7,61,71]. Однако в процессе обработки изображений методом подбора было выявлено, что более достоверный результат, при сопоставлении данных компьютерного анализа и визуализируемых человеческим глазом изменений, определяется при пороговом значении плотности -930HU (рис. 23.).

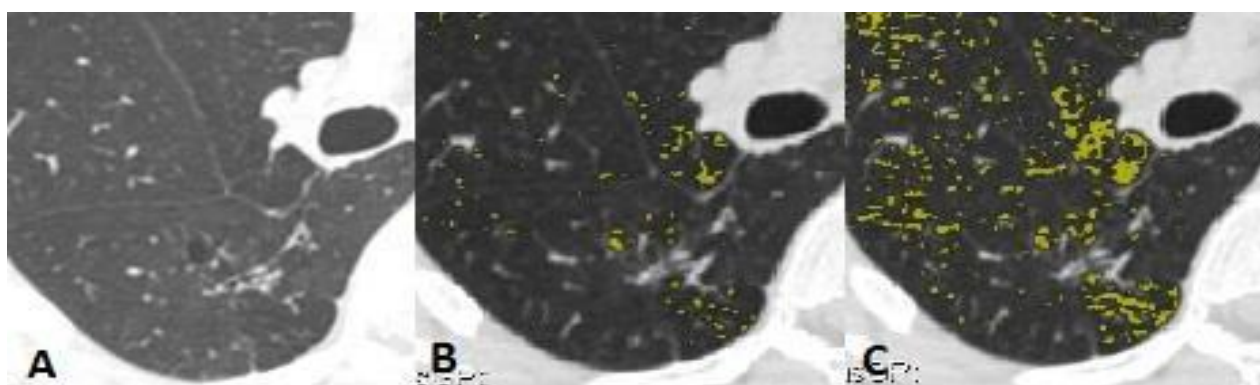


Рисунок 23. Влияние пороговой плотности на качество выявления эмфизематозных изменений. А) Изображение в легочном окне, определяются множественные участки центрилобулярной и парасептальной эмфиземы. В) Отмечается неполное картирование участков эмфиземы при пороговом значении плотности -950НУ. С) При пороговом значении плотности -930НУ программные расчеты в большей степени совпадают с визуализируемыми изменениями [7].

Распределение больных в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 8.

Таблица 8. Распределение больных в зависимости от пола и возраста (n=50).

Возрастная группа	Мужчины, n	Женщины, n	Всего	%
25-44	6	6	12	24
45-60	7	10	17	34
61-75	11	4	15	30
76-90	4	2	6	12
Всего	28 (56%)	22 (44%)	50	100

В исследовании преобладали пациенты возрастных групп 45-60 лет и 61-75 лет, средний возраст составил $SD 56.8 \pm 11.6$. Группы сопоставимы по полу и возрасту.

Минимальный процент обнаруженных изменений для всех программ составил 0,2%. В процессе обработки изображений были выявлены три группы возможных ошибок, влияющих на итоговый результат оценки:

- погрешности сегментации (рис. 24-25),
- неправильное распознавание элементов бронхиального дерева (рис. 26-28),
- неправильное распознавание артефактов от дыхания и/или сердцебиения (рис. 29-31) [7].

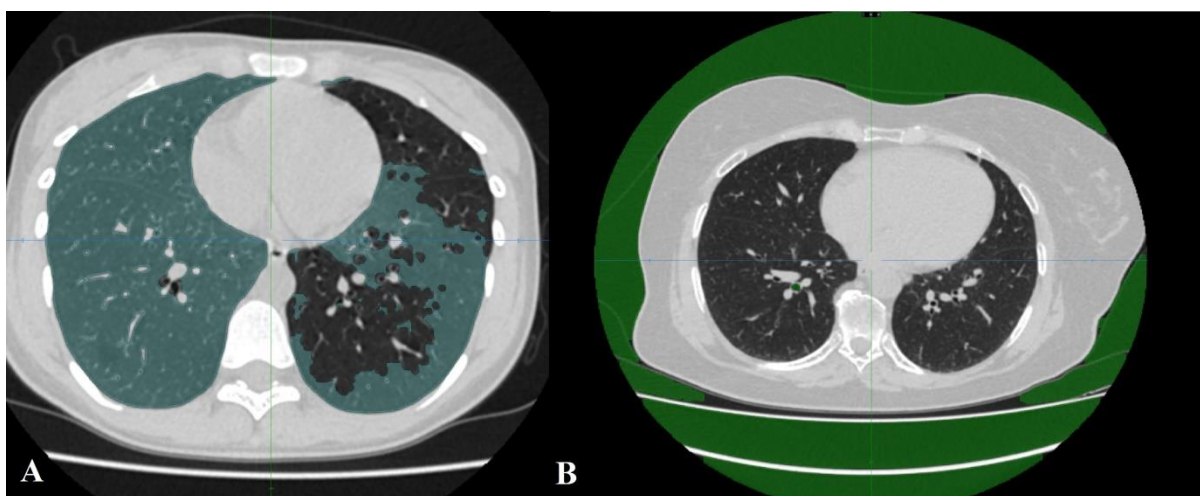


Рисунок 24. Погрешности сегментации, программа Autoplan (Россия). А – голубым цветом показано картирование программой легочной ткани, В – зеленым цветом показано картирование программой участков эмфиземы.

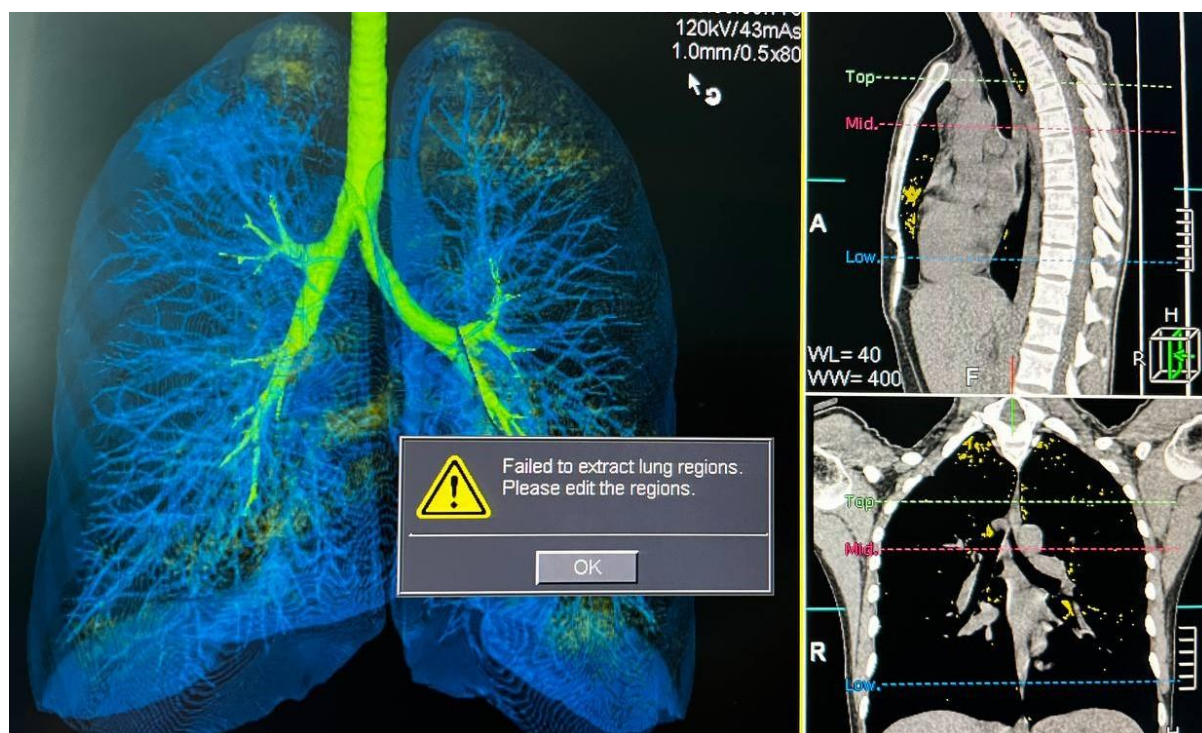


Рисунок 25. Погрешности сегментации, программа Lung Volume Analysis (Toshiba, Япония). При возникновении такого рода ошибок программа предлагает вручную установить основные точки начала сегментации, однако при этом при итоговых расчетах отсутствует разделение на левое и правое легкое.

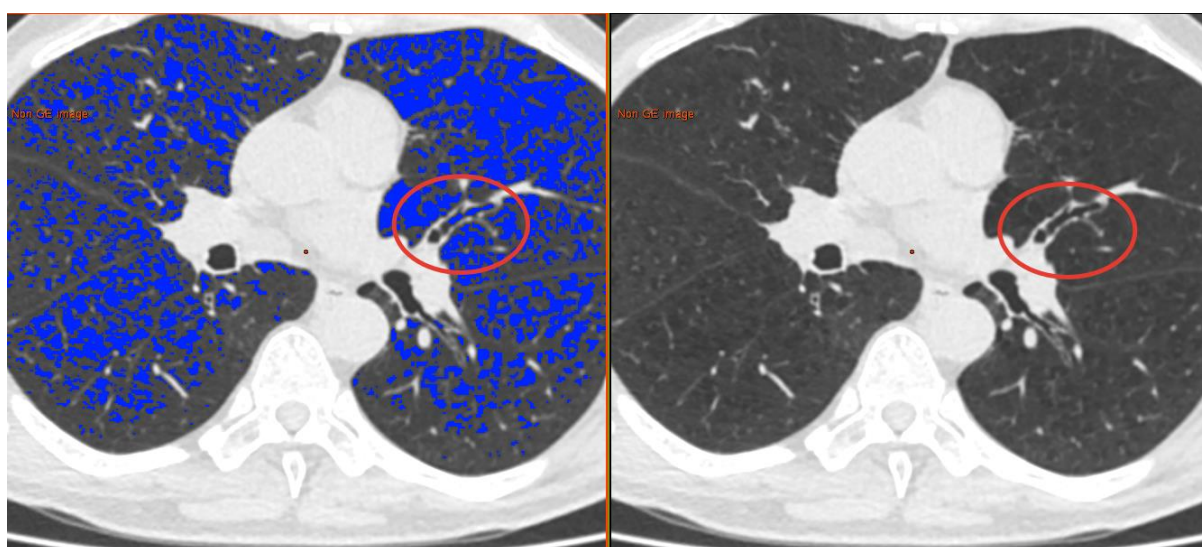


Рисунок 26. Неправильное распознавание элементов бронхиального дерева, программа AW Server (GE Healthcare, США)

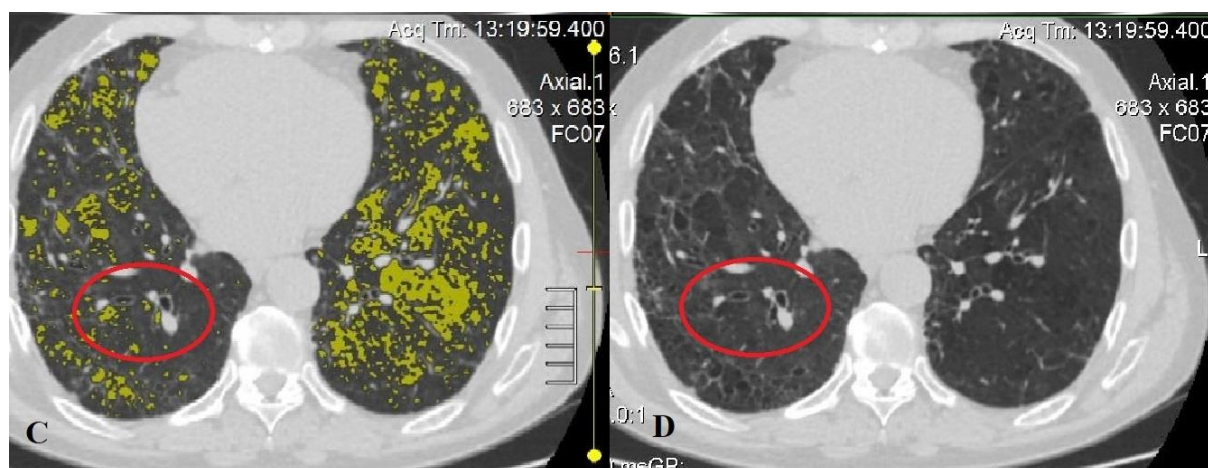


Рисунок 27. Неправильное распознавание элементов бронхиального дерева, программа Lung Volume Analysis (Toshiba, Япония)

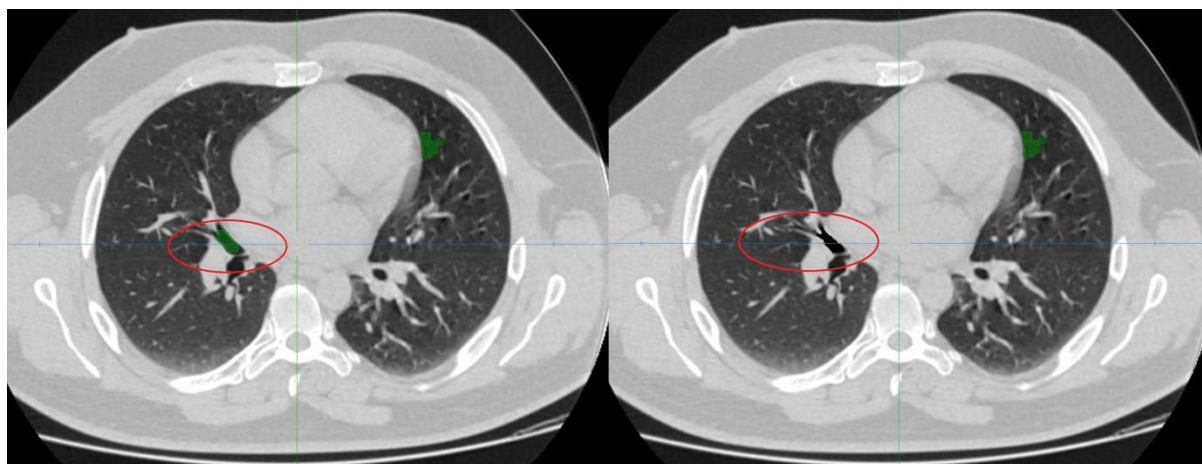


Рисунок 28. Неправильное распознавание элементов бронхиального дерева, программа Autoplan (Россия)

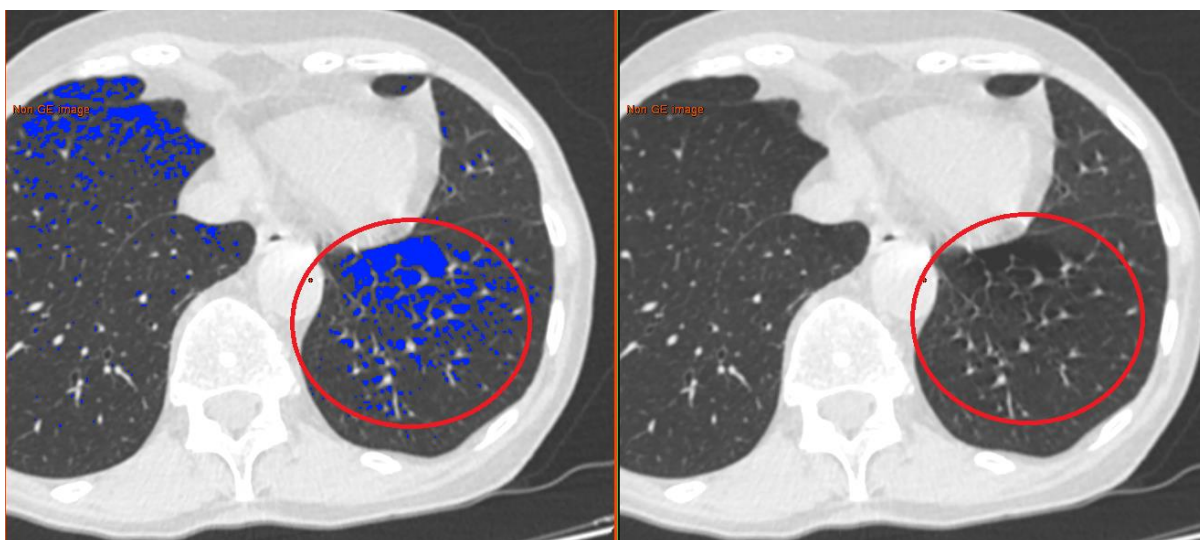


Рисунок 29. Неправильное распознавание артефактов от дыхания/сердцебиения, программа AW Server (GE Healthcare, США)

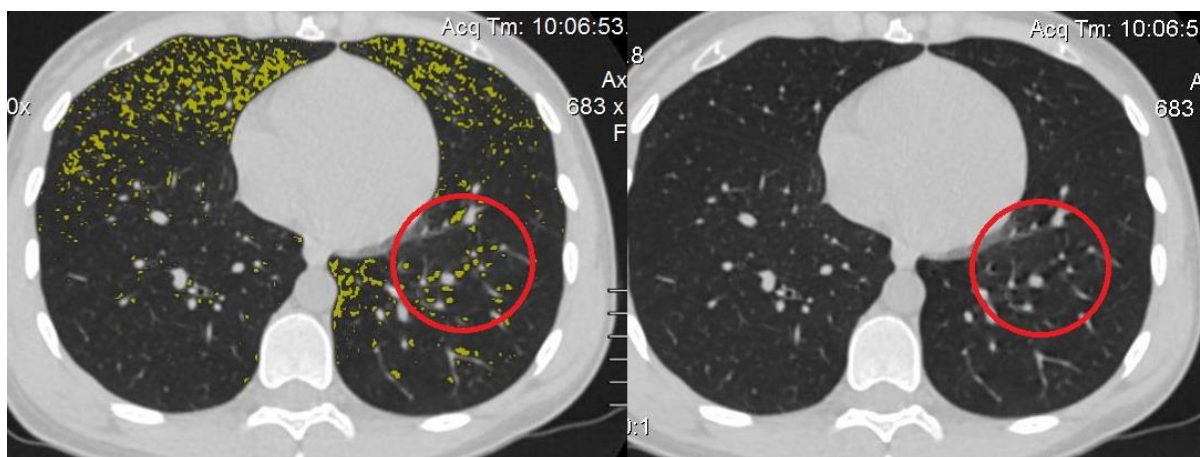


Рисунок 30. Неправильное распознавание артефактов от дыхания/сердцебиения, программа Lung Volume Analysis (Toshiba, Япония)

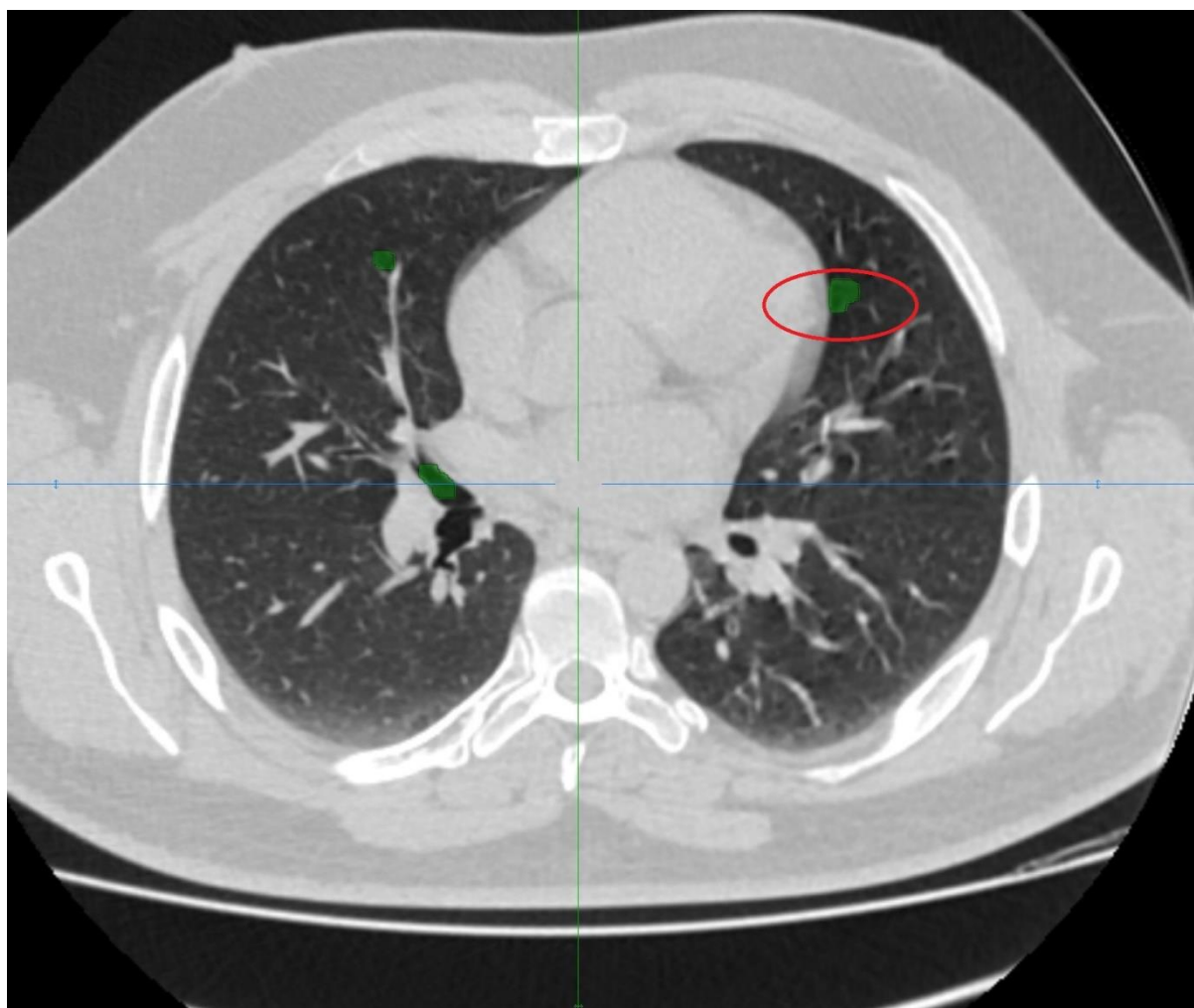


Рисунок 31. Неправильное распознавание артефактов от дыхания/сердцебиения – красный овал, программа Autoplan (Россия)

Ошибки сегментации встречались в программе Lung Volume Analysis достоверно чаще – в 16% случаев (n=8). Неправильное распознавание элементов бронхиального дерева, в частности мелких бронхов, отмечалось в 100% случаев для всех трёх программ. Включение в анализ артефактов от дыхания/сердцебиения статистически значимо ниже при анализе данных программой Lung Volume Analysis (32% случаев, n=16), в то время как результаты оценки программ Autoplan и AW Server достоверно не отличаются. При этом разность итогового объема эмфиземы у одного пациента при оценке разными программами варьировала от 0 до 17,3% [7].

С учётом рекомендаций Fleischner society было предложено разделить пациентов на группы в зависимости от определенного программой процента пораженной эмфиземой легочной ткани (табл.9-10.) [7].

Таблица 9. Распределение по группам в зависимости от поражения легочной ткани в процентах (плотность -950HU).

Программа	Lung Volume Analysis, n (%)	Autoplan, n (%)	AW Server, n (%)
Группа 1: <0,5%	13 (26%)	9 (18,75%)	10 (20,8%)
Группа 2: 0,5%<=x<=5%	29 (58%)	30 (62,5%)	31 (64,6%)
Группа 3: >5%	8 (16%)	9 (18,75%)	7 (14,6%)
Всего	50 (100%)	48 (100%)	48 (100%)

Отмечается преобладание пациентов с небольшим объемом измененной легочной ткани (0,5%<=x<=5%). Данные двоих пациентов не были интерпретированы программами Autoplan и AW Server ввиду ошибки сегментации.

Таблица 10. Распределение по группам в зависимости от поражения легочной ткани в процентах (плотность -930HU).

Программа	Lung Volume Analysis, n (%)	Autoplan, n (%)	AW Server, n (%)
Группа 1: <0,5%	4 (8%)	3 (6,25%)	2 (4,2%)
Группа 2: 0,5%<=x<=5%	16 (32%)	15 (31,25%)	17 (35,4%)
Группа 3: >5%	30 (60%)	30 (62,5%)	29 (60,4%)
Всего	50 (100%)	48 (100%)	48 (100%)

Отмечается преобладание пациентов с большим объемом измененной лёгочной ткани (>5%). Данные двоих пациентов не были интерпретированы программами Autoplan и AW Server ввиду ошибки сегментации.

Как видно из представленных таблиц, не смотря на наличие единого порога плотности легочной ткани, исследуемые программы имеют различные разрешающие способности, в результате чего, при распределении на группы по выраженности объема поражения происходит движение пациентов из одной группы в другую (примеры 1, 2).

Программа	Lung Volume Analysis	Autoplan	AW Server
% поражения легочной ткани	0,3	0,3	0,5

Пример 1. Пациент А. Переход из 1 группы тяжести эмфизематозных изменений во 2 группу при оценке разными программами.

Программа	Lung Volume Analysis	Autoplan	AW Server
% поражения легочной ткани	4,8	6,2	5

Пример 2. Пациентка Е. Переход из 2 группы тяжести эмфизематозных изменений в 3 группу и обратно при оценке разными программами.

Изменение пороговой плотности влияет на значение объемного показателя выраженности эмфиземы в сторону его увеличения, однако при сравнении данных автоматического анализа с видимыми глазу изменениями, это более полно отражают распространенность эмфизематозной перестройки.

Последним этапом анализа этой группы была проведена статистическая обработка данных с использованием линейной регрессии и корреляционного

анализа для оценки распределения результатов и определения их воспроизводимости (рис. 32А-Ф).

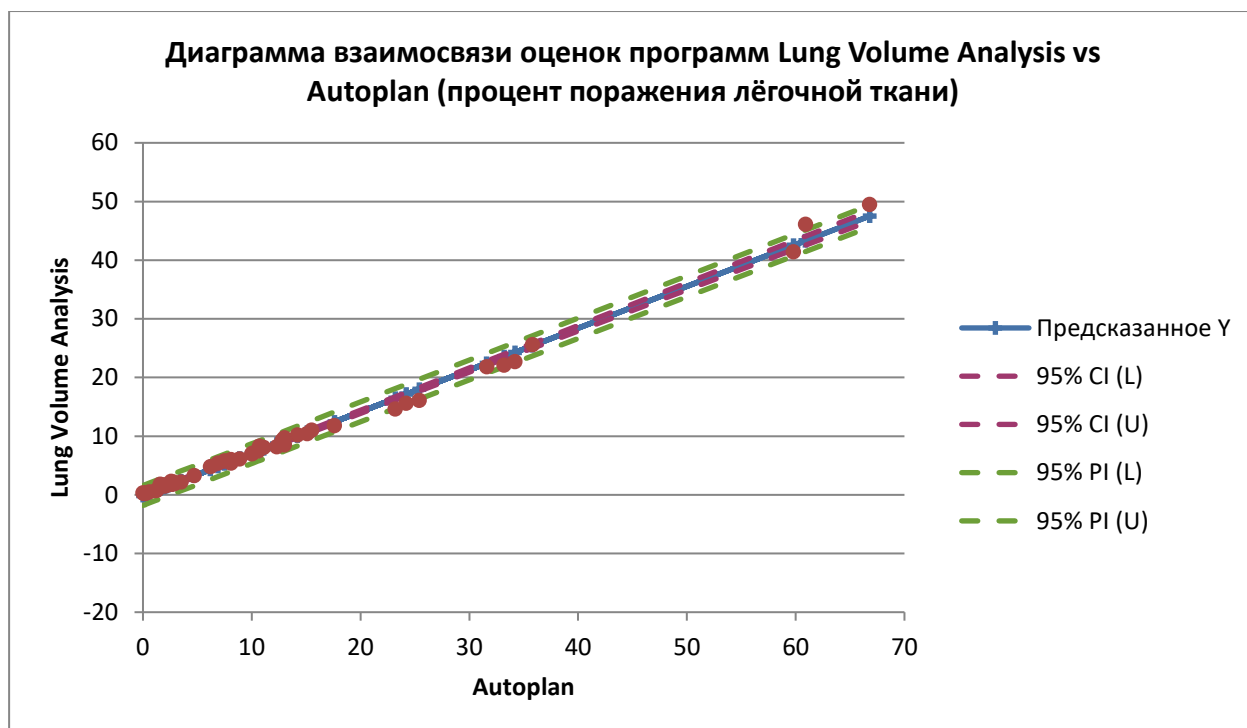


Рисунок 32А. Диаграмма взаимосвязи оценок Lung Volume Analysis vs Autoplan (процент поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценкой поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [7].

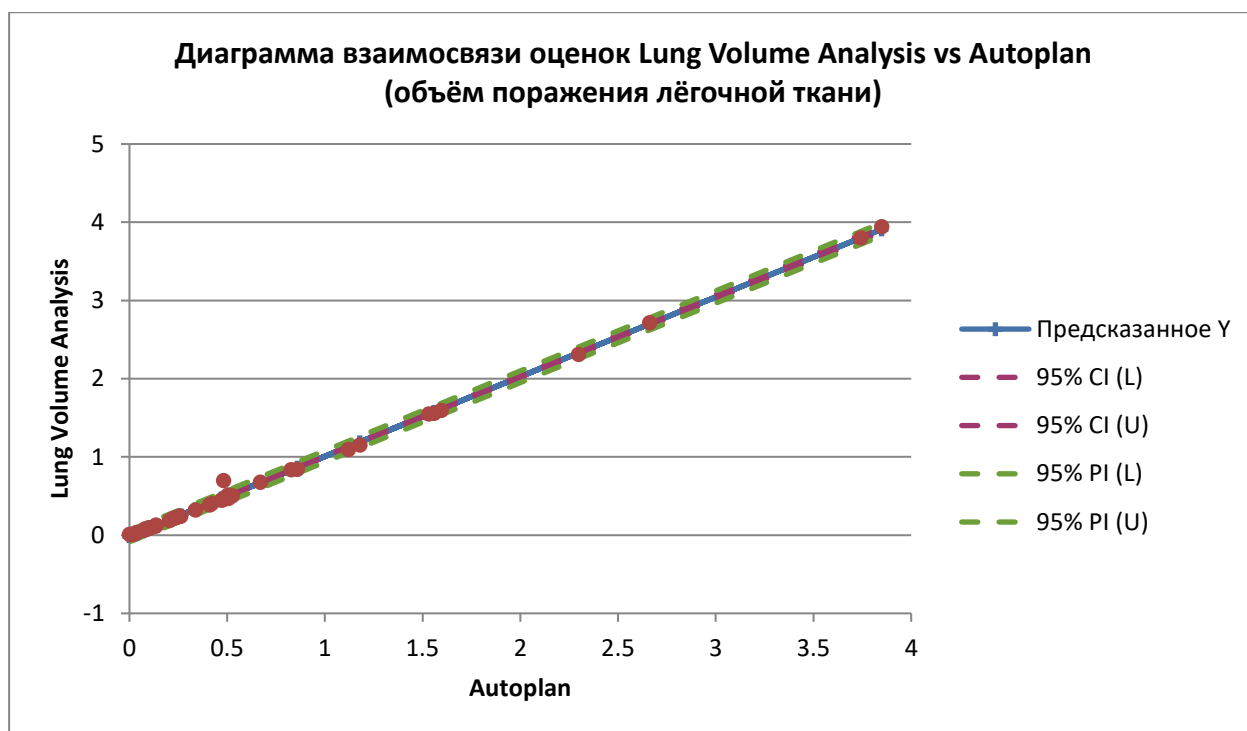


Рисунок 32В. Диаграмма взаимосвязи оценок Lung Volume Analysis vs Autoplan (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценкой поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [7].

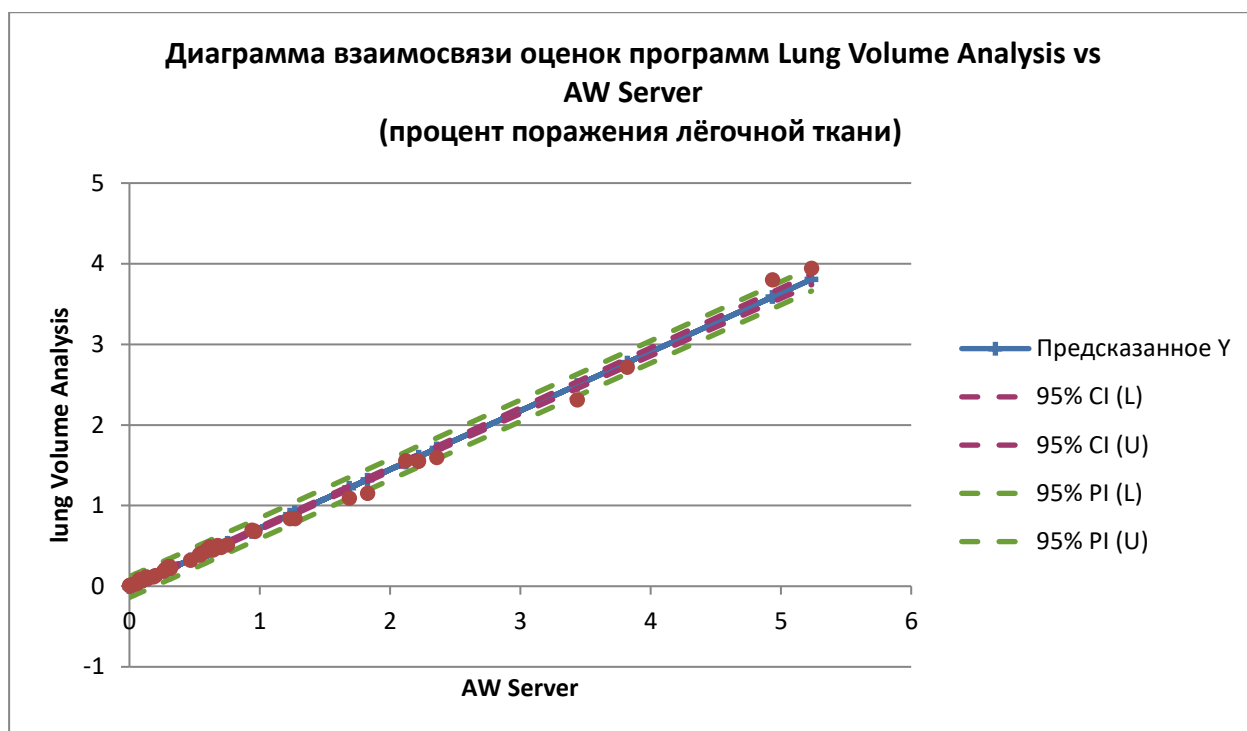


Рисунок 32С. Диаграмма взаимосвязи оценок Lung Volume Analysis vs AW Server (процент поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценкой поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [7].

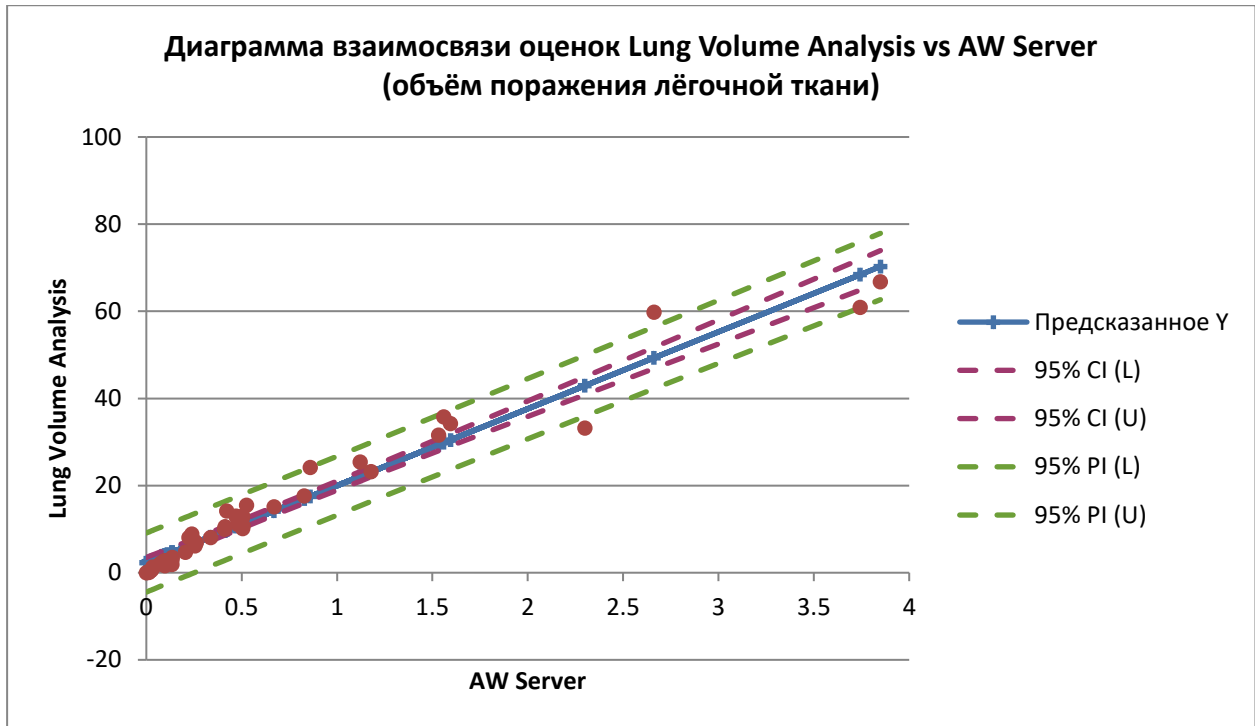


Рисунок 32D. Диаграмма взаимосвязи оценок Lung Volume Analysis vs AW Server (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценкой поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [7].

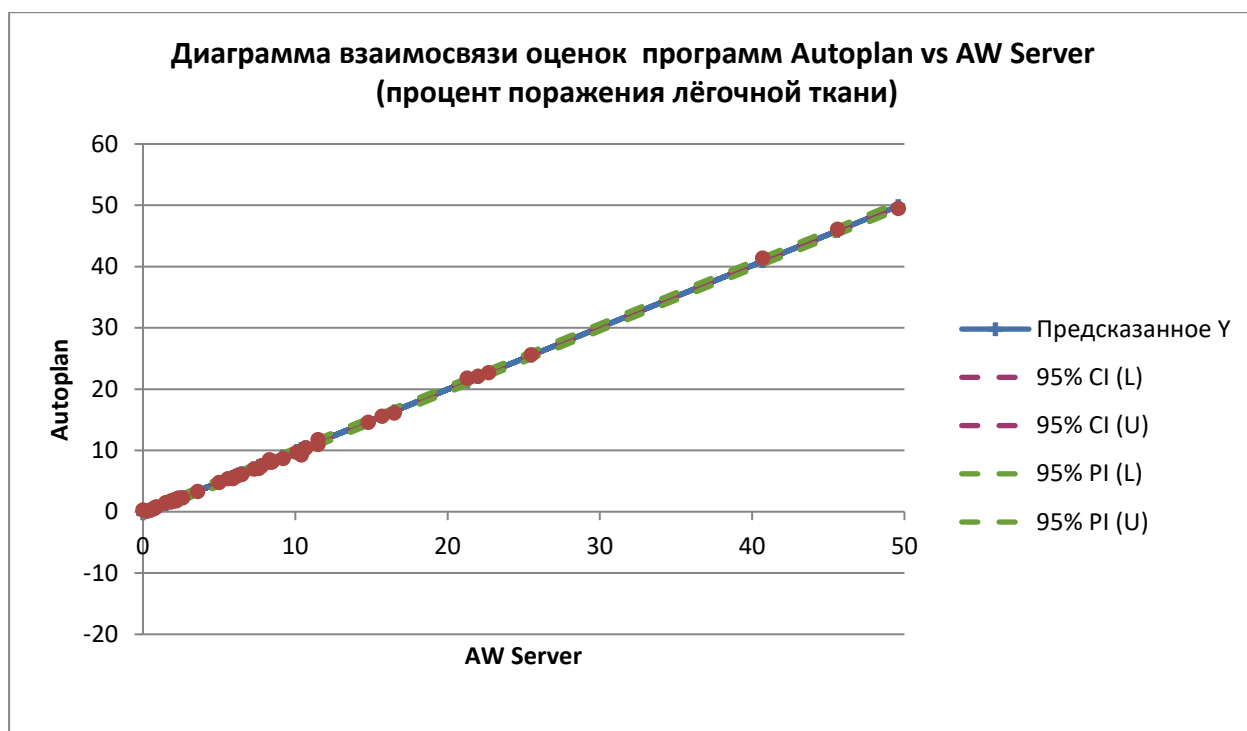


Рисунок 32Е. Диаграмма взаимосвязи оценок Autoplan vs AW Server (процент поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценкой поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [7].

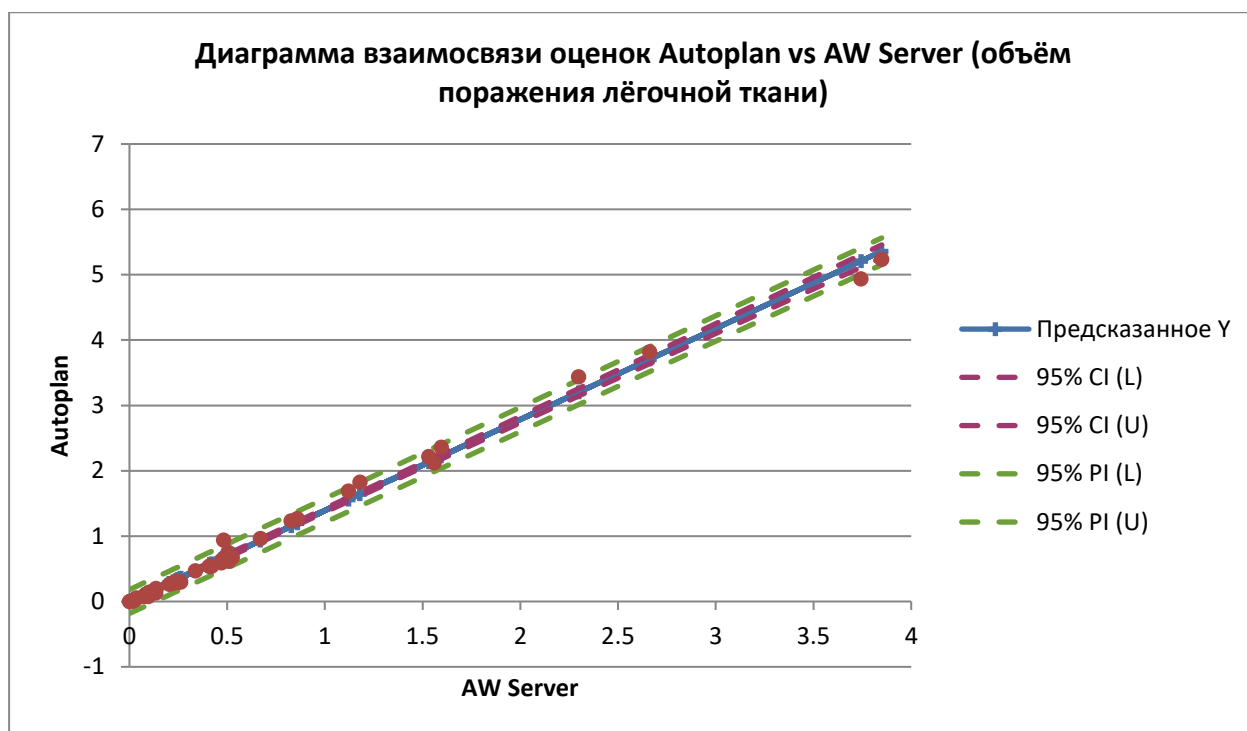


Рисунок 32F. Диаграмма взаимосвязи оценок Autoplan vs AW Server (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценкой поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой.

Выявленная линейная зависимость между оценками программами процента и объёма поражения лёгочной ткани говорит о высокой специфичности выявления патологически изменённых участков. Проверка на нормальность распределения оценок показала отрицательный результат – распределения не нормальные, поэтому для корреляционного анализа был выбран критерий Спирмана, вместо критерия Пирсона. Значение критерия – 0.919-0.993, коэффициент ранговой корреляции статистически - значим и ранговая корреляционная связь между оценками значимая, т.е. имеется достоверная корреляция между всеми тремя программами [7,58].

Далее был проведен анализ расхождения результатов оценок (рис. 33А-С.).

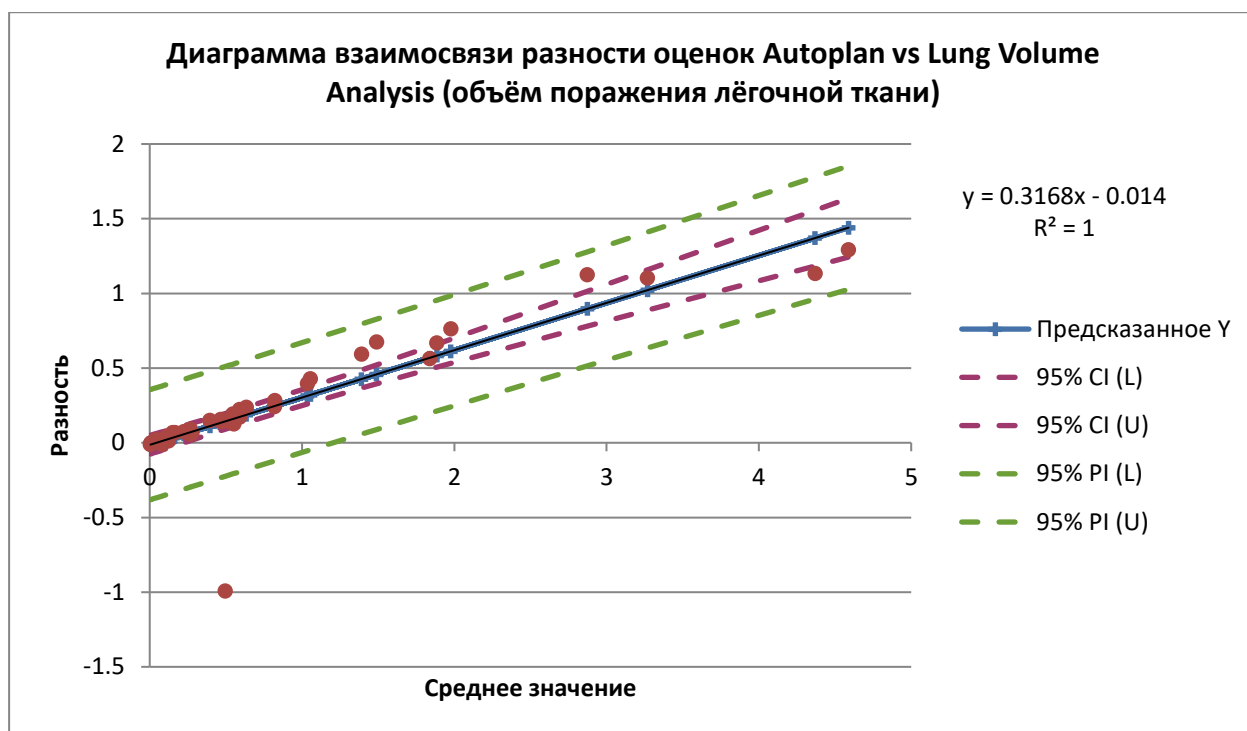


Рисунок 33А. Диаграмма взаимосвязи разности оценок Autoplan vs Lung Volume Analysis (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда, R^2 – величина достоверности аппроксимации, 0.3168 – коэффициент отклонения.

На графике определяется зависимость величины расхождения результатов от объёма поражения лёгких. $R^2=1$, что говорит о достоверности линии тренда (предсказанное значение линии тренда близко к фактическим данным). Коэффициент отклонения показывает, насколько отличаются между собой результаты расчётов: чем ближе его значение к 0, тем выше воспроизводимость результатов. В данном случае, видно, что различие в расчётах существенное. На лицо отклонение оценок, даваемых программой Autoplan в сторону завышения. Единичный выброс – пациент, данные которого не были определены ввиду ошибки сегментации [7].

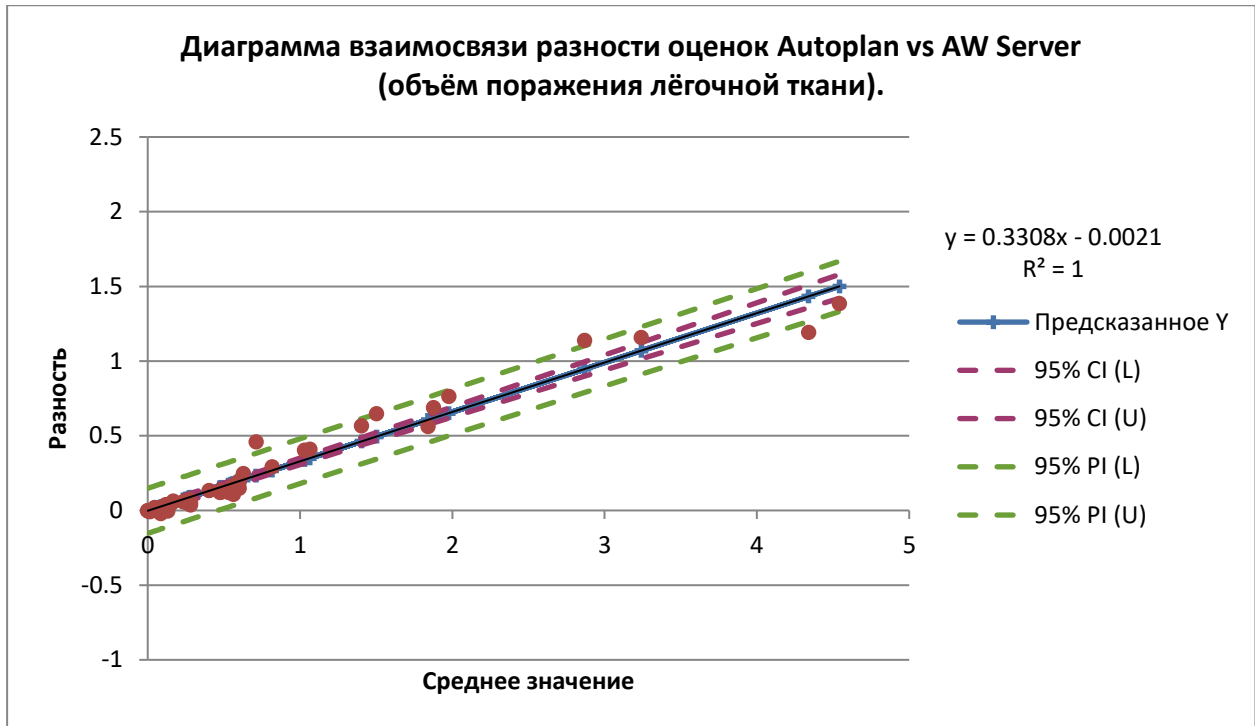


Рисунок 33В. Диаграмма взаимосвязи разности оценок Autoplan vs AW Server (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда, R^2 – величина достоверности аппроксимации, 0.3308 – коэффициент отклонения.

На графике определяется зависимость величины расхождения результатов от объёма поражения лёгких. $R^2=1$, что говорит о достоверности линии тренда (предсказанное значение линии тренда близко к фактическим данным). Коэффициент отклонения показывает, насколько отличаются между собой результаты расчётов: чем ближе его значение к 0, тем выше воспроизводимость результатов. В данном случае, видно, что различие в расчётах существенное. На лицо отклонение оценок, даваемых программой Autoplan в сторону завышения [7].

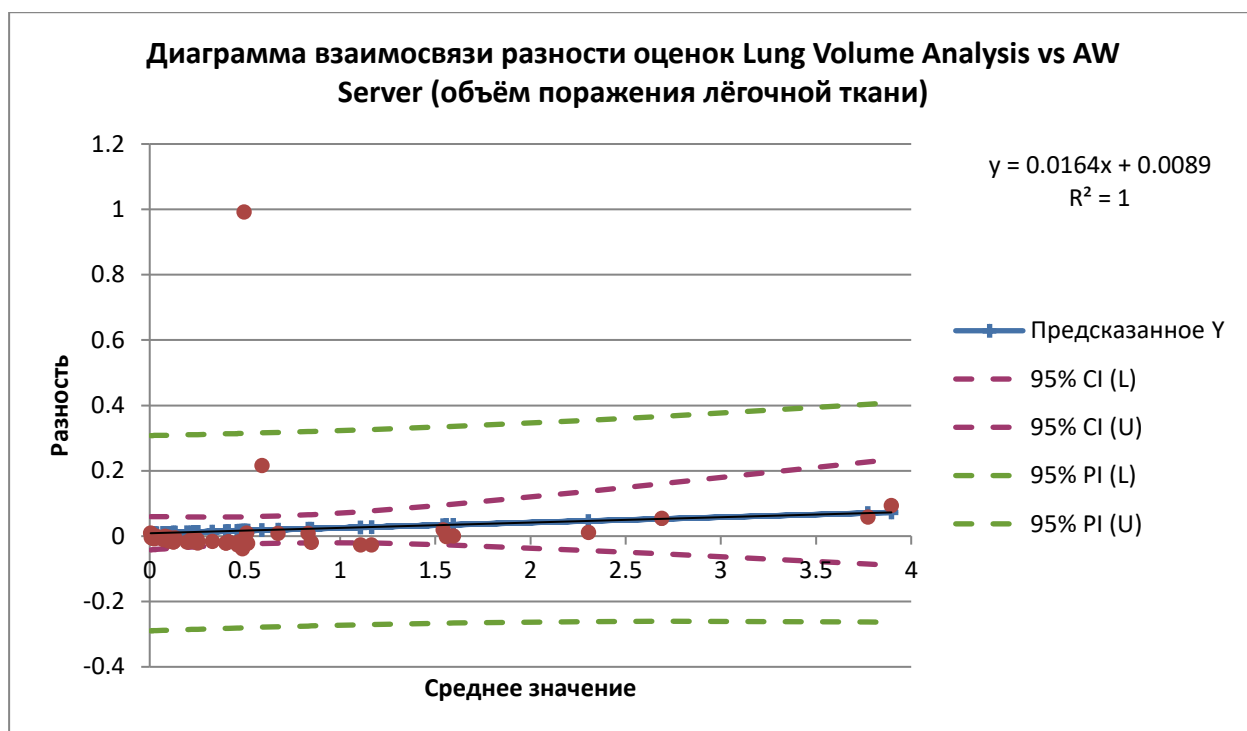


Рисунок 33С. Диаграмма взаимосвязи разности оценок Autoplan vs AW Server (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда, R^2 – величина достоверности аппроксимации, 0.0164 – коэффициент отклонения.

На графике определяется зависимость величины расхождения результатов от объёма поражения лёгких. $R^2=1$, что говорит о достоверности линии тренда (предсказанное значение линии тренда близко к фактическим данным). Коэффициент отклонения показывает, насколько отличаются между собой результаты расчётов: чем ближе его значение к 0, тем выше воспроизводимость результатов. В данном случае, видно, что различие в расчётах незначительное. Расхождение оценок, даваемых программами, укладывается в доверительный интервал $[-0.0314; 0.0642]$, т.е. результаты воспроизводимы. Единичный выброс – пациент, данные которого не были определены ввиду ошибки сегментации [7,58].

Виден высокий уровень согласованности результатов между программами Lung Volume Analysis и AW Server. Определяется достоверное завышение итоговых расчётов объёма поражённой лёгочной ткани программой Autoplan. Выявлена линейная зависимость между объёмом поражения и величиной

расхождения результатов анализа программы Autoplan и программ Lung Volume Analysis и AW Server – чем больше объём, тем больше расхождение. С учётом наличия ошибок распознавания элементов бронхиального дерева и артефактов от дыхания и/или сердцебиения, мы можем сказать, что итоговая оценка складывается из объёма непосредственно поражённой лёгочной ткани и объёма элементов нормальной анатомии лёгких, т.е. чем больше объём поражения, тем больший вклад в общую картину вносит данные группы ошибок. Единичные выбросы связаны с наличием ошибок сегментации [7,58].

Таким образом автоматический анализ компьютерных томограмм с использованием специального программного обеспечения позволяет быстро дать объективную оценку наличия/отсутствия эмфизематозного поражения лёгочной ткани.

Крайне высокие показатели специфичности (100%) позволяют рекомендовать данные программные продукты для быстрого отсеивания пациентов без эмфиземы.

Тем не менее, существует ряд ошибок, препятствующих точному анализу изображений и приводящих к завышению объёма поражения у пациентов

Найденные ошибки были поделены на 3 группы (ошибки сегментации, неправильное распознавание элементов бронхиального дерева и неправильное распознавание артефактов от дыхания/сердцебиения) с эмфиземой. Частота их встречаемости в зависимости от программного продукта колебалась от 0 до 17,3%

Также несмотря на то, что классическим определением эмфиземы согласно рекомендациям Fleischner Society является повышение воздушности более -950HU, в нашем исследовании наиболее сопоставимые с визуализируемыми человеческим глазом изменения результаты при пороговом значении плотности лёгочной паренхимы -930HU. Возможно, это связано с настройками программ автоматической обработки под конкретные параметры сканирования томографами различных производителей.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ДЕСТРУКТИВНЫХ И БРОНХОЭКТАТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММНОГО АНАЛИЗА.

На первом этапе работы был проведен ретроспективный анализ данных МСКТ органов грудной клетки и составлена база компьютерных томограмм пациентов для тестирования программ автоматического анализа эмфиземы легких (свидетельство о регистрации базы данных RU № 2020621088) [13].

На данном этапе производилась оценка объема эмфизематозных изменений у пациентов с сочетанием двух патологических процессов - эмфиземы и инфекционных деструктивных и/или бронхоэктатических изменений легких.

Анализ данных проводился по той же схеме, что и для пациентов из первой и второй групп: оценка МСКТ проводилась двумя независимыми рентгенологами для подтверждения соответствия пациентов критериями включения и исключения. После этого объем эмфиземы рассчитывался тремя программами [9,10,57,59].

В нашей выборке пациентов полости инфекционной деструкции были обнаружены у 19 человек, а бронхоэктазы у 49 из 50 человек, включенных в группу (рис. 34).

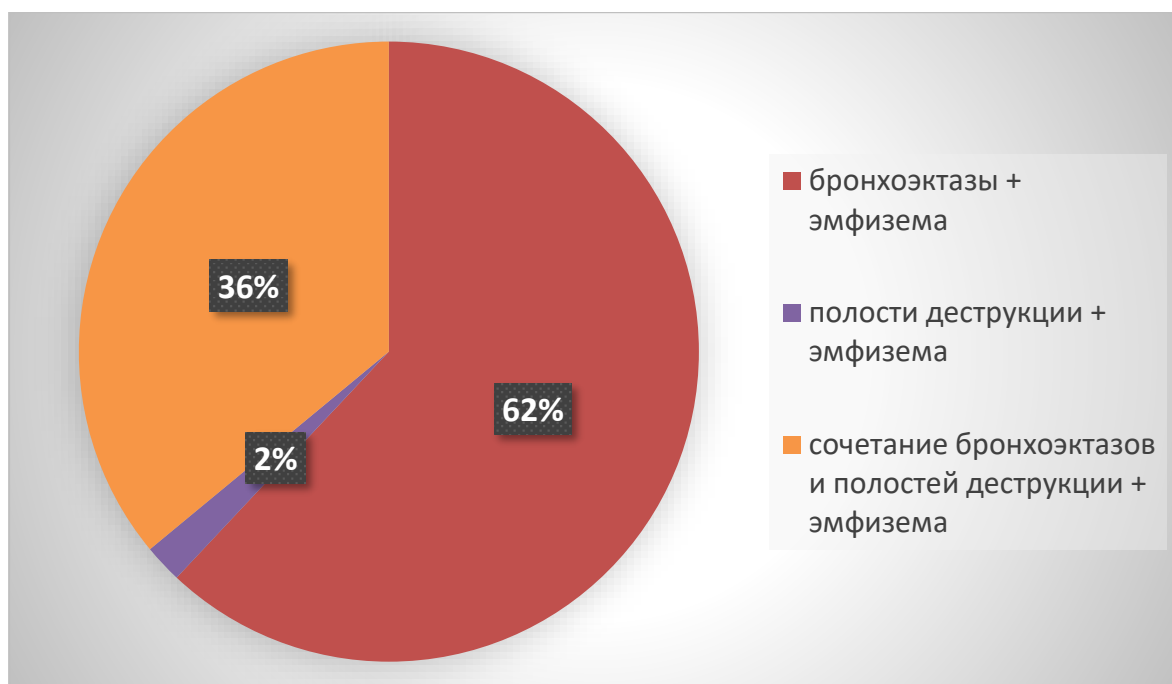


Рисунок 34. Распределение пациентов по сочетанию воздуходержащих пространств в легких (n=50)

Дополнительно было у пациентов визуализировались три типа бронхоэктазов: цилиндрические, мешотчатые и их сочетание (смешанный тип). Отмечается минимальное преобладание цилиндрического типа бронхоэктазов (рис.35).

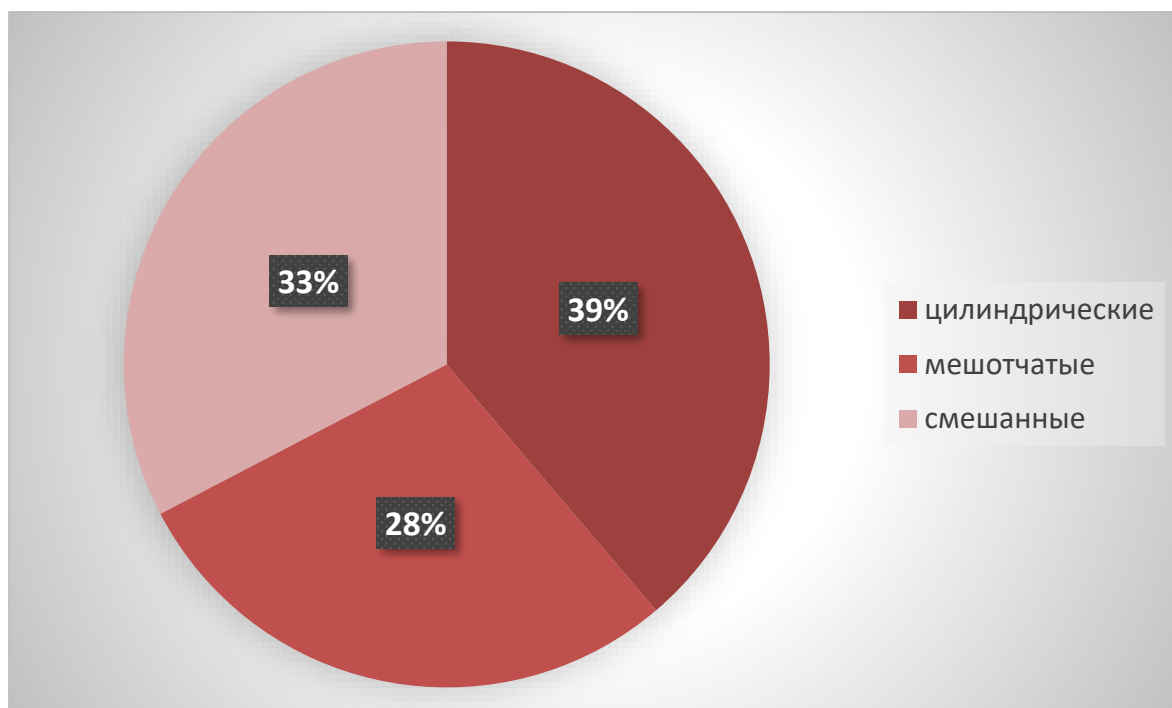


Рисунок 35. Распределение пациентов по типу бронхоэктазов. (n=49).

При оценке пациентов с полостями инфекционной деструкции отмечается преобладание единичных полостей диаметром более 1,0 см (рис. 36).

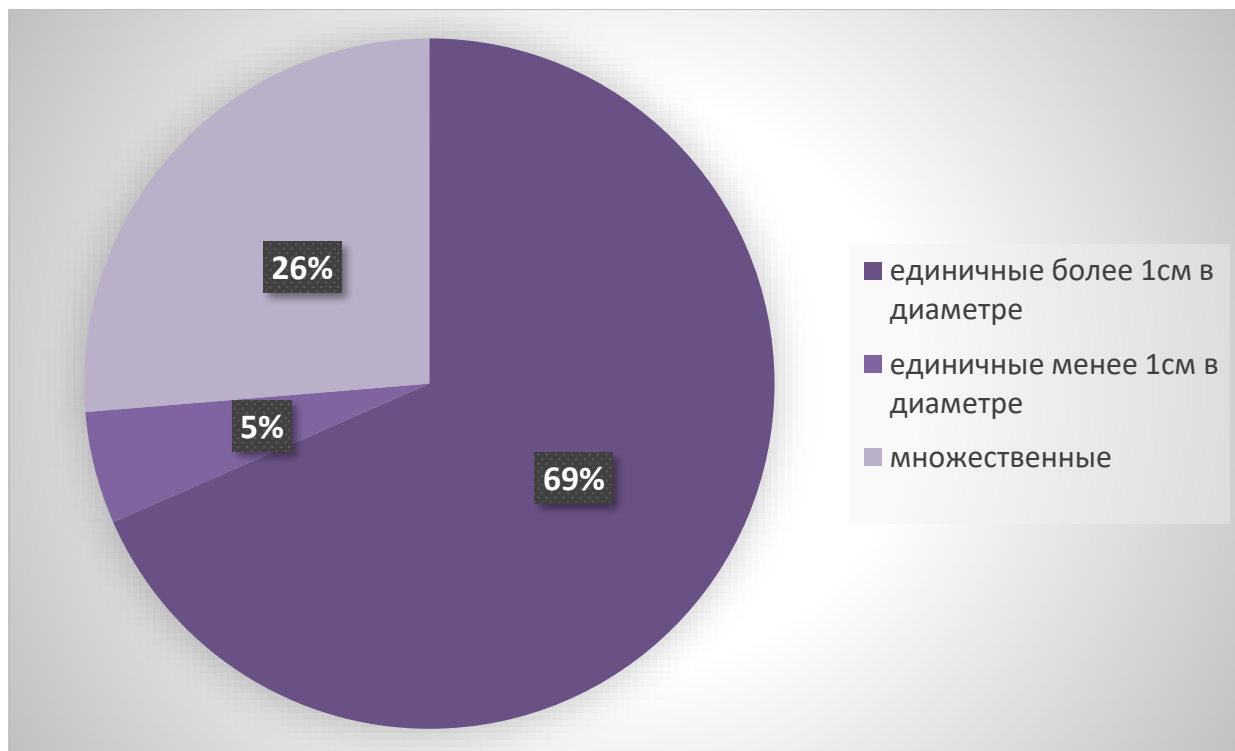


Рисунок 36. Распределение пациентов по типу полостей инфекционной деструкции. (n=19).

При анализе этих пациентов, с сочетанием эмфиземы с инфекционными деструктивными и/или бронхоэктатическими изменениями, наблюдались те же типы ошибок базового анализа, что и в группе пациентов с наличием только эмфиземы [9,10,57,59].

Распределение больных в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 11.

Таблица 11. Распределение больных в зависимости от пола и возраста (n=50).

Возрастная группа	Мужчины, n	Женщины, n	Всего	%
25-44	6	6	12	24
45-60	7	10	17	34
61-75	11	4	15	30
76-90	4	2	6	12
Всего	28 (56%)	22 (44%)	50	100

Ошибки сегментации определялись достоверно чаще при оценке с помощью программы Lung Volume Analysis и составили 26%. Достоверных различий между программами при анализе ошибок включения в расчёты просветов мелких бронхов и артефактов от дыхания и/или сердцебиения не обнаружено. Дополнительно оценивалось включение в анализ полостей деструкции и бронхоэктазов. Следует отметить, что при наличии полости деструкции (n=19), её включение в расчёты происходило примерно в 65% случаев, достоверных различий между программами не определялось (таб.12). Бронхоэктазы входили в состав итоговых расчетов в 100% случаев, при оценке каждой из программ. Минимальное расхождение в подсчётах процентного поражения лёгких у одного пациента составило 0,1%, максимальное - 17,6% [9,10,59].

Таблица 12. Процент включения полостей деструкции в итоговые расчеты.

Программа	Lung Volume Analysis (n)	Autoplan (n)	AW Server (n)
Полости инфекционной деструкции	11 (57,9%)	9 (47,4%)	13 (68,4%)

Пациенты были разбиты на три группы, в зависимости от процентного поражения лёгочной ткани (табл. 13-14).

Таблица 13. Распределение по группам в зависимости от поражения легочной ткани в процентах (плотность -950НУ).

Программа	Lung Volume Analysis, n (%)	Autoplan, n (%)	AW Server, n (%)
Группа 1: <0,5%	14 (28%)	9 (18%)	10 (20%)
Группа 2: 0,5%<=x<=5%	22 (44%)	25 (50%)	26 (52%)
Группа 3: >5%	14 (28%)	16 (32%)	14 (28%)
Всего	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)

Отмечается преобладание пациентов с небольшим объемом измененной легочной ткани (0,5%<=x <=5%).

Таблица 14. Распределение по группам в зависимости от поражения легочной ткани в процентах (плотность -930HU).

Программа	Lung Volume Analysis, n (%)	Autoplan, n (%)	AW Server, n (%)
Группа 1: <0,5%	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)
Группа 2: 0,5%<=x<=5%	14 (28%)	13 (26%)	13 (26%)
Группа 3: >5%	34 (68%)	35 (70%)	35 (70%)
Всего	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)

Отмечается преобладание пациентов с большим объёмом измененной лёгочной ткани (>5%).

Как видно из представленных таблиц, при уменьшении пороговой плотности увеличивалось количество пациентов, переходящих из 2 группы по тяжести эмфизематозных изменений в 3 группу. Однако при сравнении данных автоматического анализа с видимыми глазу изменениями, пороговая плотность - 930HU более полно отражала распространенность эмфизематозной перестройки.

В результате дальнейшей оценки распределения пациентов на группы, один пациент при анализе программами Autoplan и AW Server перешёл из первой группы во вторую (пример 3).

Пример 3. Пациент А. Переход из 2 группы тяжести эмфизематозных изменений в 3 группу при оценке разными программами.

Программа	Lung Volume Analysis	Autoplan	AW Server
% поражения легочной ткани	2,3	7,5	5,8

Чтобы посмотреть, как распределяются результаты анализа программ для одного пациента, мы построили графики зависимости с помощью модели линейной регрессии (рис. 37А-Е).

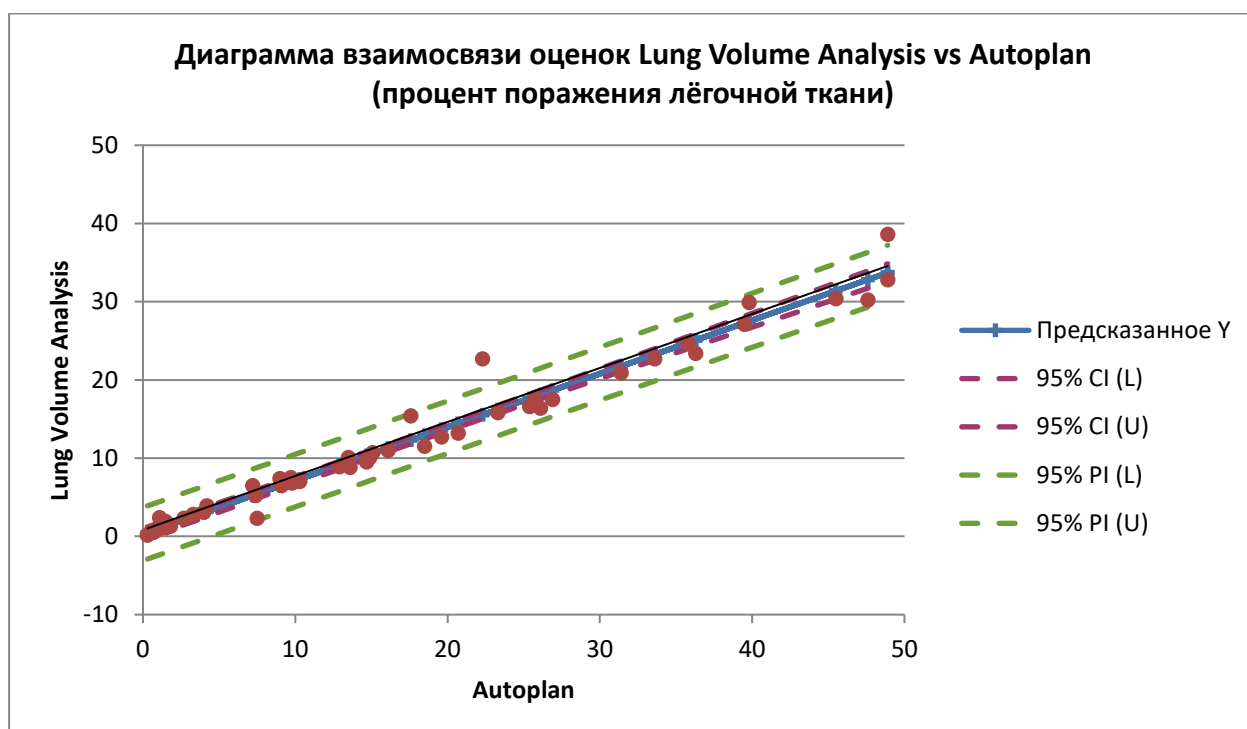


Рисунок 37А. Диаграмма взаимосвязи оценок Lung Volume Analysis vs Autoplan (процент поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценками поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [57,59].

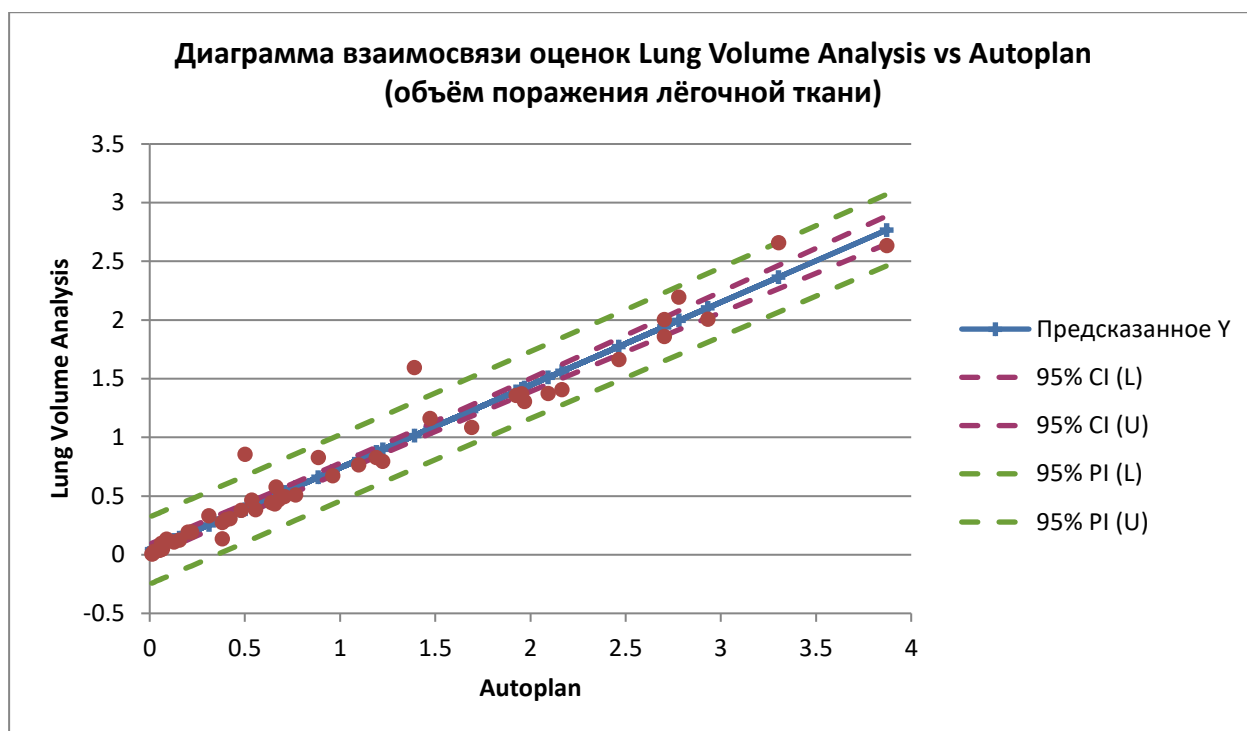


Рисунок 37В. Диаграмма взаимосвязи оценок Lung Volume Analysis vs Autoplan (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценками поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [57,59].

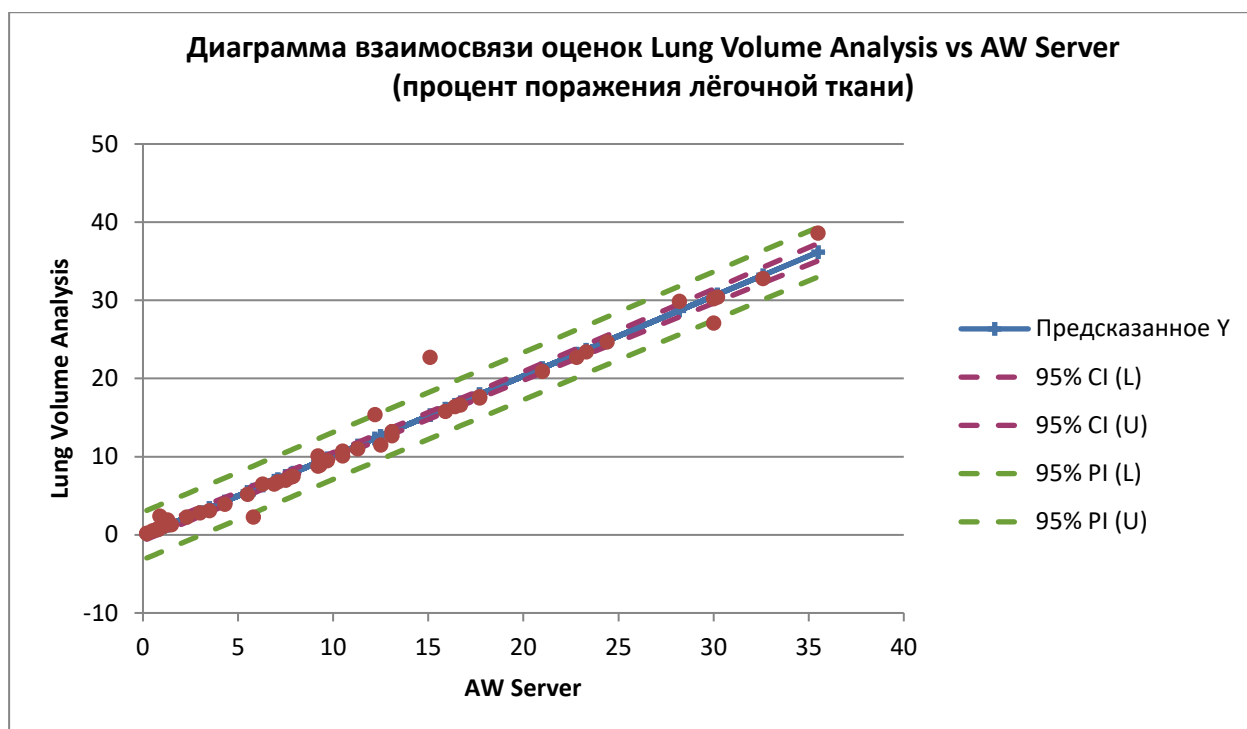


Рисунок 37С. Диаграмма взаимосвязи оценок Lung Volume Analysis vs AW Server (процент поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценками поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [57,59].

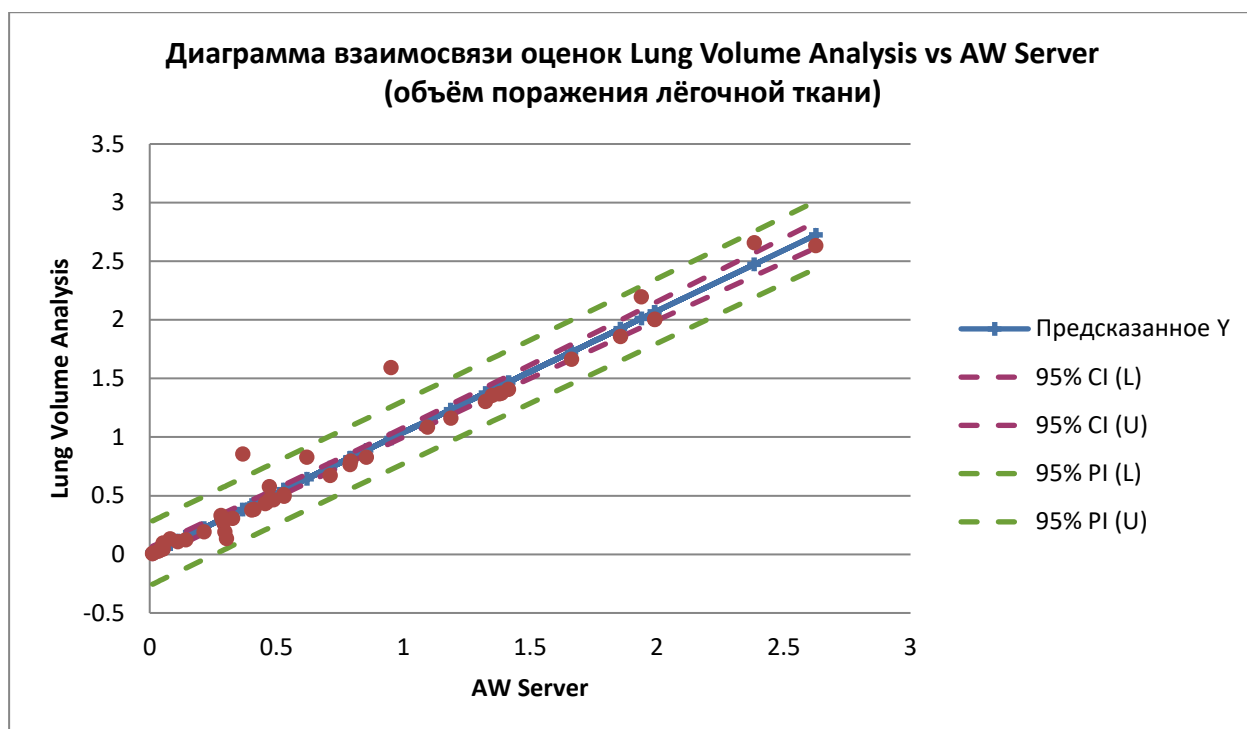


Рисунок 37D. Диаграмма взаимосвязи оценок Lung Volume Analysis vs AW Server (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценками поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [57,59].

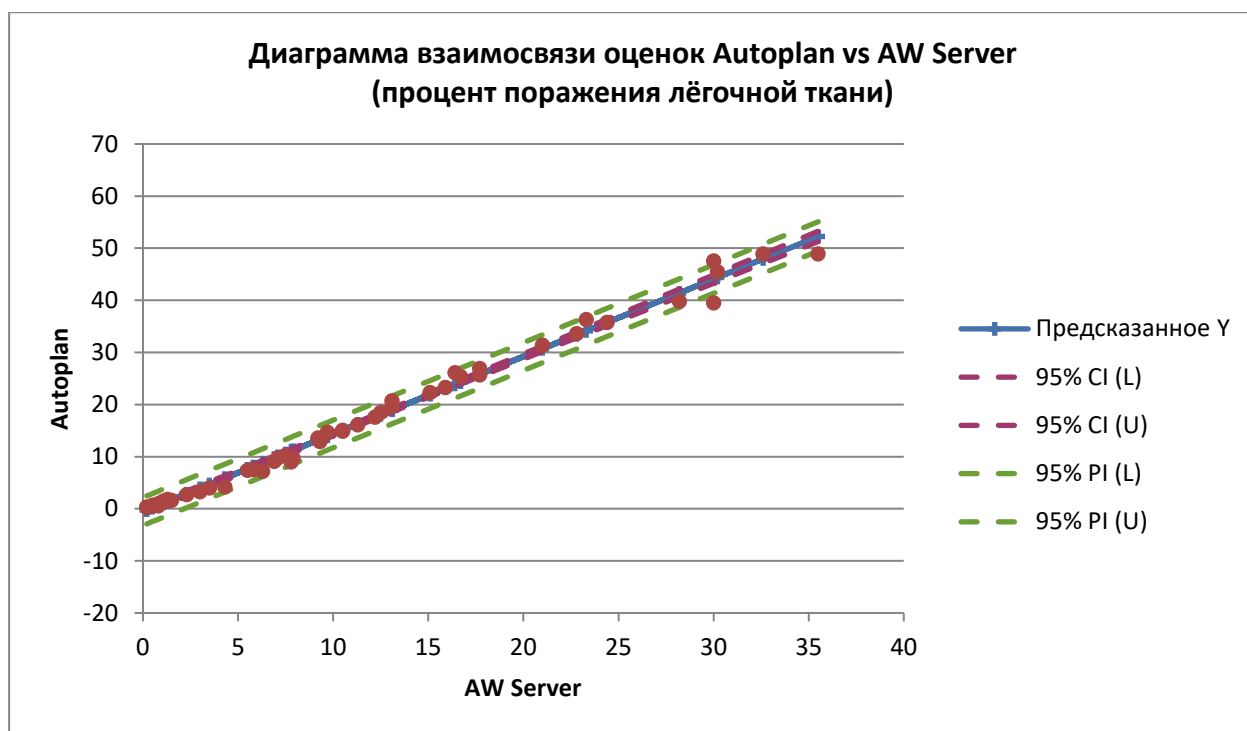


Рисунок 37Е. Диаграмма взаимосвязи оценок Autoplan vs AW Server (процент поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценками поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [57,59].

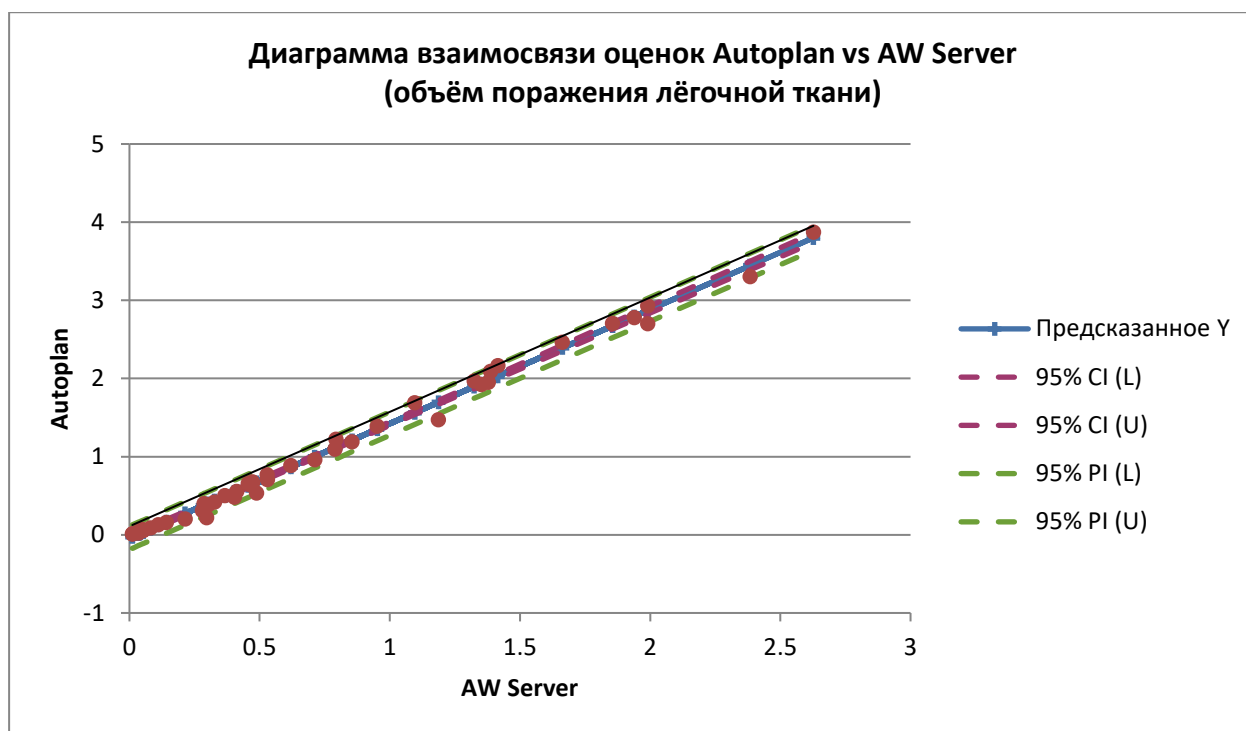


Рисунок 37F. Диаграмма взаимосвязи оценок Autoplan vs AW Server (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда.

На графике видна линейная зависимость между оценками поражения лёгочной ткани, данной двумя программами, т.е. результаты программ согласованы между собой [9,10,57,59].

Выявленная линейная зависимость между оценками программами процента и объёма поражения лёгочной ткани говорит о высокой чувствительности к выявлению патологически изменённых участков. Проверка на нормальность распределения оценок показала отрицательный результат – распределения не нормальные, поэтому для корреляционного анализа был выбран критерий Спирмана, вместо критерия Пирсона. Значение критерия - 0.993-0.995, коэффициент ранговой корреляции статистически - значим и ранговая корреляционная связь между оценками значима, т.е. имеется достоверная корреляция между всеми тремя программами [9,10,59].

Далее был проведен анализ расхождения результатов оценок (рис. 34А-С.).

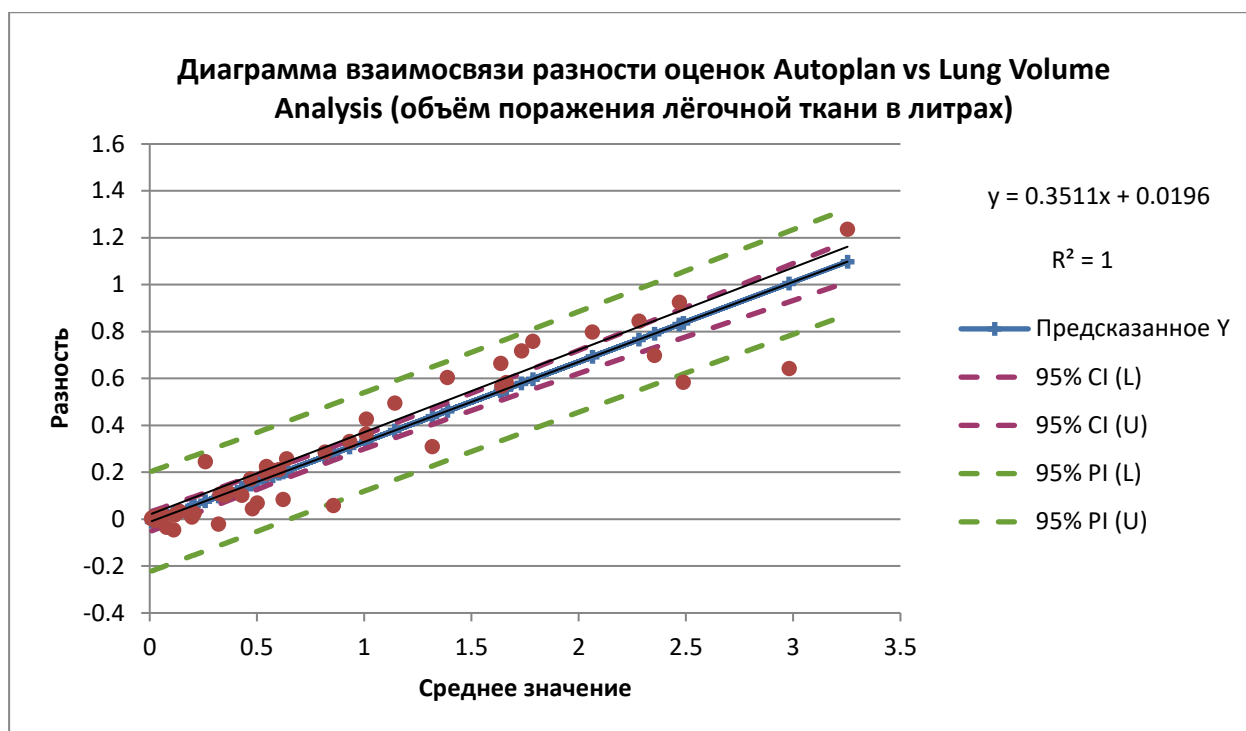


Рисунок 38А. Диаграмма взаимосвязи разности оценок Autoplan vs Lung Volume Analysis (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда, R^2 – величина достоверности аппроксимации, 0.3511 – коэффициент отклонения.

На графике определяется зависимость величины расхождения результатов от объёма поражения лёгких. $R^2=1$, что говорит о достоверности линии тренда (предсказанное значение линии тренда близко к фактическим данным). Коэффициент отклонения показывает, насколько отличаются между собой результаты расчётов: чем ближе его значение к 0, тем выше воспроизводимость результатов. В данном случае, видно, что различие в расчётах существенное. На лицо отклонение оценок, даваемых программой Autoplan в сторону завышения [59].

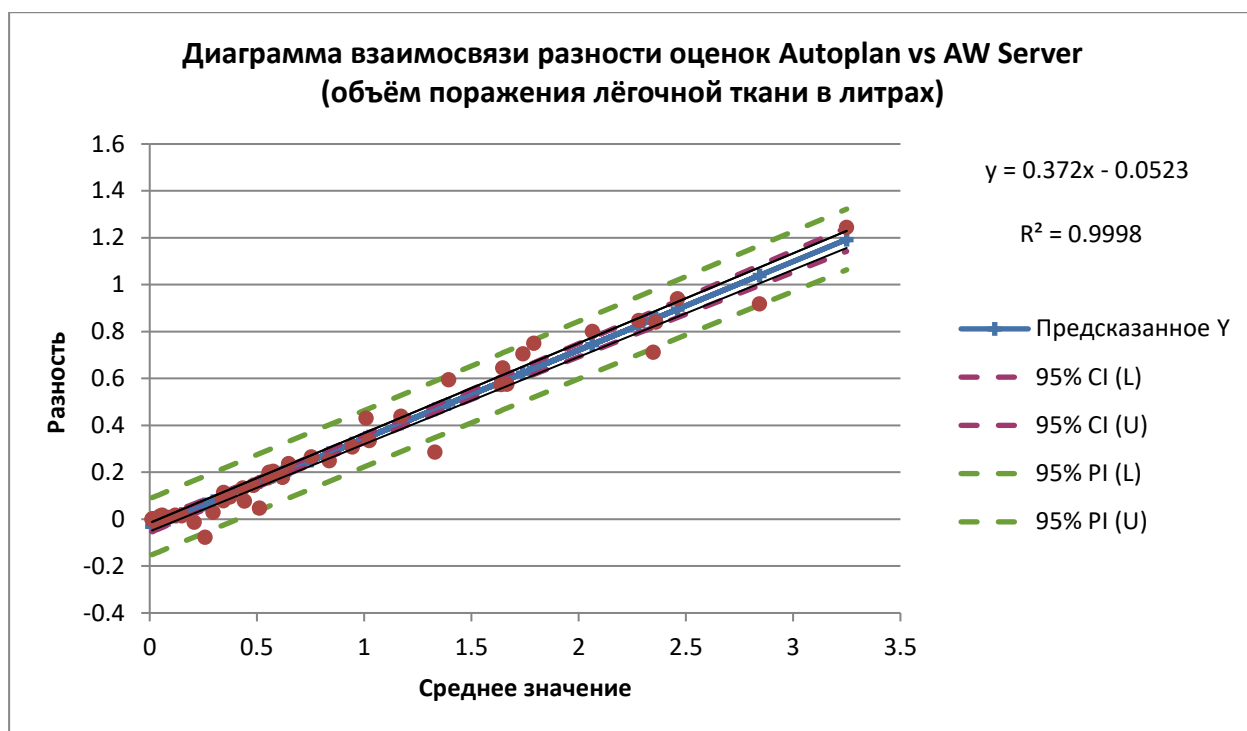


Рисунок 38В. Диаграмма взаимосвязи разности оценок Autoplan vs AW Server (объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда, R^2 – величина достоверности аппроксимации, 0.372 – коэффициент отклонения.

На графике определяется зависимость величины расхождения результатов от объёма поражения лёгких. R^2 близко к 1, что говорит о достоверности линии тренда (предсказанное значение линии тренда близко к фактическим данным). Коэффициент отклонения показывает, насколько отличаются между собой результаты расчётов: чем ближе его значение к 0, тем выше воспроизводимость результатов. В данном случае, видно, что различие в расчётах существенное. На лицо отклонение оценок, даваемых программой Autoplan в сторону завышения [59].

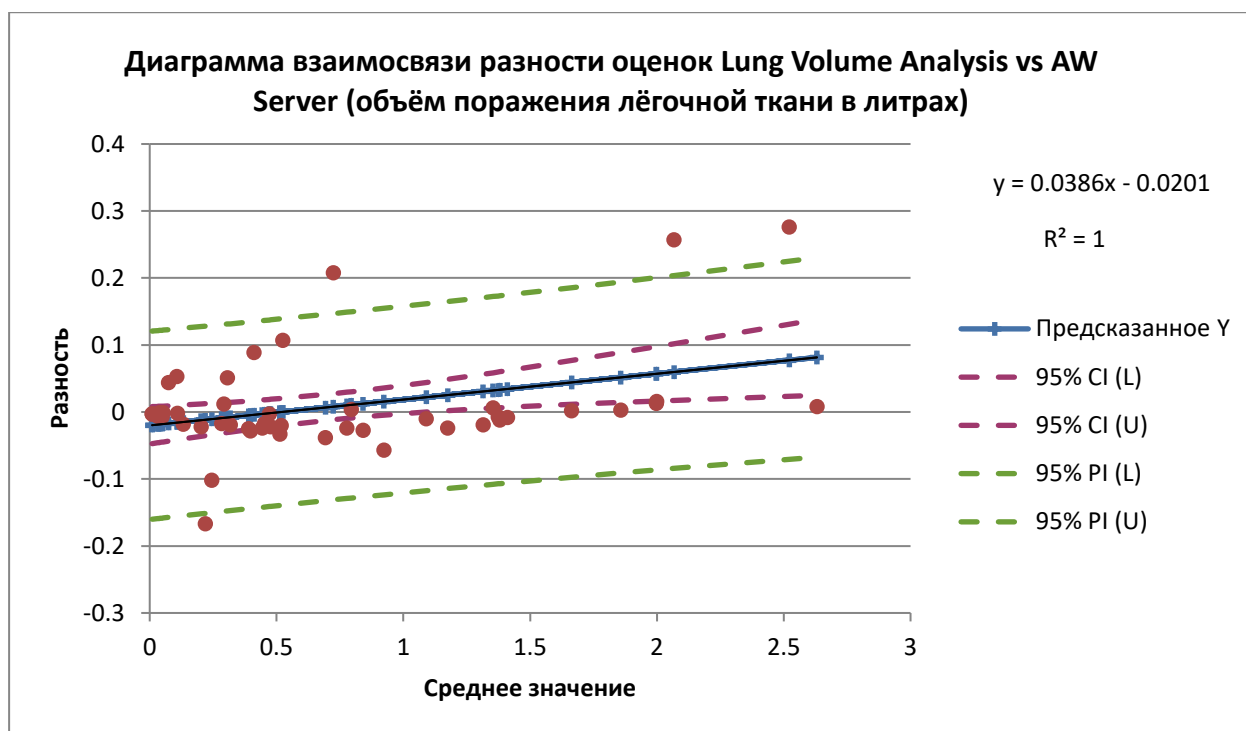


Рисунок 38С. Диаграмма взаимосвязи разности оценок Lung Volume Analysis vs AW Server

(объём поражения лёгочной ткани). CI - 95% Доверительный интервал, PI - 95% Интервал предсказания, предсказанное Y – линия тренда, R^2 – величина достоверности аппроксимации, 0.0386 – коэффициент отклонения.

На графике определяется зависимость величины расхождения результатов от объёма поражения лёгких. $R^2=1$, что говорит о достоверности линии тренда (предсказанное значение линии тренда близко к фактическим данным). Коэффициент отклонения показывает, насколько отличаются между собой результаты расчётов: чем ближе его значение к 0, тем выше воспроизводимость результатов. В данном случае, видно, что различие в расчётах несущественное. Расхождение оценок, даваемых программами, укладывается в доверительный интервал $[-0.0479; 0.0077]$, т.е. результаты воспроизводимы [9,10,57,59].

Определяется достоверное завышение итоговых расчётов объёма поражённой лёгочной ткани программой Autoplan, в сравнении с двумя другими. При этом виден высокий уровень согласованности результатов между программами Lung Volume Analysis и AW Server. Отмечается линейная

зависимость между объёмом поражения и величиной расхождения результатов анализа программы Autoplan и программ Lung Volume Analysis и AW Server – чем больше объём, тем больше расхождение. С учётом наличия ошибок распознавания элементов бронхиального дерева и артефактов от дыхания и/или сердцебиения, итоговая оценка складывается из объёма непосредственно поражённой лёгочной ткани и объёма элементов нормальной анатомии лёгких, т.е. чем больше объём поражения, тем больший вклад в общую картину вносит данные группы ошибок. Дополнительный вклад в итоговые расчеты вносит ошибочное распознавание полостей деструкции и бронхоэктазов как участков эмфиземы [9,10,57,59].

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что бронхоэктазы и полости деструкции оцениваются программами как участки эмфиземы, с последующим увеличением итоговых значений ее объема.

ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ (ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ И ГАЗООБМЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ) ЛЁГКИХ.

Для изучения влияния типа и объёма эмфиземы на функциональные дыхательные изменения были проанализированы данные лучевых и функциональных методов обследования 50 пациентов, включенных в базу данных RU № 2022621330 [11,12,14].

Критерии включения в исследования: наличие установленного диагноза ХОБЛ и эмфиземы на МСКТ (подтвержденных двумя рентгенологами) и проведения комплексного исследование функции внешнего дыхания (КИФВД), включающее спирометрию, бодиплетизмографию и измерение диффузионной способности легких по угарному газу методом одиночного вдоха с задержкой дыхания

Были исключены пациенты с первичной эмфиземой легких, наличием любых операций на легких в анамнезе и сочетание эмфиземы с другими рентгенологическими синдромами в легких (консолидации, полости) [11,12,14].

Распределение больных в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 15.

Таблица 15. Распределение больных в зависимости от пола и возраста (n=50).

Возрастная группа	Мужчины, n	Женщины, n	Всего	%
25-44	3	-	3	6
45-60	18	2	20	40
61-75	19	5	24	48
76-90	2	1	3	6
Всего	42 (84%)	8 (16%)	50	100

В исследовании преобладают пациенты мужского пола - 84% (n=42), преимущественно возрастной группы 61-70 лет.

В ходе работы пациенты были поделены на 4 группы, в зависимости от типа эмфиземы:

- изолированная центрилобулярная;
- изолированная парасептальная;
- смешанная, с преобладанием центрилобулярного компонента;
- смешанная, с преобладанием парасептального компонента [11,12,14].

На первоначальном этапе пороговым значением для анализа повышенной воздушности ткани легких при автоматическом волюметрическом анализе была величина -950HU согласно рекомендациям Fleischner Society [61,71].

Однако при проведении волюметрического анализа с последующей проверкой качества сегментации врачом рентгенологом более сопоставимые результаты с визуализируемыми человеческим глазом изменениями были получены при пороговом значении плотности -930HU [7]. Поэтому эти значения

были дополнительно взяты для статистического анализа, итоговые результаты были выражены в процентах и литрах.

Изолированный тип эмфиземы встречается редко – в нашей выборке изолированная центрилобулярная эмфизема присутствовала у 6% больных (n=3), изолированная парасептальная - у 4% (n=2). В 90% случаев у пациентов выявлен смешанный тип эмфиземы, при этом большую долю - 66% больных (n=33) занимают лица, имеющие преобладающий центрилобулярный компонент (табл.16).

Таблица 16. Распределение больных в зависимости от подтипа эмфиземы (n=50)

Пол	Центрилобулярная	Парасептальная	Смешанная	
			С преобладанием центрилобулярного компонента	С преобладанием парасептального компонента
Женщины	1	0	6	1
Мужчины	2	2	27	11
Всего	3 (6%)	2 (4%)	33 (66%)	12 (24%)

При статистическом анализе не было выявлено зависимости типа эмфиземы от пола пациента.

При корреляционном анализе количественных параметров для всех (табл. 17). наблюдалась взаимосвязь между объемом эмфиземы и ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, средней объемной скоростью после выдоха 25-75% ФЖЕЛ, внутригрудным объемом, остаточным объемом, отношением остаточного объема к общей емкости легких, диффузионной способностью по монооксиду углерода, скорректированной по гемоглобину, и ее отношением к альвеолярному объему [11,12,14].

Установлена обратная связь между объемом эмфиземы и ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, средней объемной скоростью после выдоха 25-75% ФЖЕЛ и

отношением диффузионной способности по монооксиду углерода, скорректированной по гемоглобину, к альвеолярному объему. Прямая связь наблюдалась между объемом эмфиземы и внутригрудным объемом, остаточным объемом легких и отношением остаточного объема к общей емкости легких.

Умеренная прямая взаимосвязь определялась с бронхиальным сопротивлением на выдохе.

Таким образом, с увеличением объема эмфиземы ухудшалась проходимость дыхательных путей (ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, СОС25-75), увеличивались статические легочные объемы (ВГО), гиперинфляция легких (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ), ухудшался легочный газообмен (DLCOHb, DLCOHb/Va), незначительно увеличивалось бронхиальное сопротивление при спокойном дыхании (Raw).

Корреляционные связи объема эмфиземы с другими параметрами функции внешнего дыхания статистически значимых результатов не выявили.

Таблица 17. Оценка взаимосвязи между показателями КИВФД и количественного анализа эмфиземы всех пациентов (n=50) [12,14].

		%LAA -950HU	LAA -950 HU, л	%LAA -930 HU	LAA -930 HU, л
ОФВ1	Коэффициент корреляции	-0,278	-0,18	-0,365**	-0,218
	Знач. (двухсторонняя)	0,05	0,21	0,009	0,128
ОФВ1/ФЖЕЛ	Коэффициент корреляции	-0,539**	-0,482**	-0,596**	-0,502**

Продолжение таблицы 17.

	Знач. (двухсторонняя)	0	0	0	0
средняя объёмная скорость после выдоха 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75)	Коэффициент корреляции	-0,330*	-0,249	-0,436**	-0,309*
	Знач. (двухсторонняя)	0,022	0,088	0,002	0,032
бронхиальное сопротивление (вдох)	Коэффициент корреляции	0,049	-0,019	0,167	0,09
	Знач. (двухсторонняя)	0,736	0,898	0,246	0,532
бронхиальное сопротивление (выдох)	Коэфф-ициент корреляции	0,185	0,119	0,280*	0,171
	Знач. (двухсторонняя)	0,2	0,409	0,049	0,235
бронхиальное сопротивление (общее)	Коэффициент корреляции	0,148	0,073	0,245	0,139
	Знач. (двухсторонняя)	0,305	0,614	0,087	0,337
внутригрудной объем (FRCpleth)	Коэффициент корреляции	0,428**	0,501**	0,535**	0,619**

Продолжение таблицы 17.

	Знач. (двухсторонняя)	0,002	0	0	0
жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	Коэффициент корреляции	-0,074	0,066	-0,123	0,051
	Знач. (двухсторонняя)	0,611	0,647	0,395	0,727
емкость вдоха (Евд)	Коэффициент корреляции	-0,131	0,011	-0,159	-0,006
	Знач. (двухсторонняя)	0,364	0,939	0,27	0,969
резервный объем выдоха (Ровыд)	Коэффициент корреляции	0,056	0,139	0,004	0,14
	Знач. (двухсторонняя)	0,703	0,34	0,98	0,338
остаточный объем легких (ООЛ)	Коэффициент корреляции	0,426**	0,465**	0,574**	0,602**
	Знач. (двухсторонняя)	0,002	0,001	0	0
ООЛ/ОЕЛ	Коэффициент корреляции	0,292*	0,221	0,416**	0,310*

Продолжение таблицы 17.

	Знач. (двухсторонняя)	0,04	0,123	0,003	0,028
DLCONb	Коэффициент корреляции	-0,366**	-0,258	-0,365**	-0,22
	Знач. (двухсторонняя)	0,009	0,071	0,009	0,125
DLCONb/Va	Коэффициент корреляции	-0,516**	-0,489**	-0,526**	-0,473**
	Знач. (двухсторонняя)	0	0	0	0,001
Примечание *Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).					
** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).					

При корреляционном анализе количественных параметров у пациентов мужского пола (табл. 18) наблюдалась аналогичная взаимосвязь (коэффициент корреляции: ОФВ1 -0,443, ОФВ1/ФЖЕЛ -0,639, СОС25-75 -0,498, ВГО 0,586, ООЛ 0,556, ООЛ/ОЕЛ 0,463, DLCONb/Va 0,490). Однако также отмечалось наличие умеренной прямой связи между объемом эмфиземы и бронхиальным сопротивлением на выдохе и общим бронхиальным сопротивлением (коэффициент корреляции 0,344 и 0,326 соответственно) [12].

Таблица 18. Оценка взаимосвязи между показателями КИВФД и количественного анализа эмфиземы пациентов мужского пола (n=42)

		%LAA -950 HU	LAA -950 HU, л	%LAA -930 HU	930 HU, л
ОФВ1	Коэффициент корреляции	-0,349*	-0,258	-0,443**	-0,318*
	Знач. (двухсторонняя)	0,023	0,099	0,003	0,04
ОФВ1/ФЖЕЛ	Коэффициент корреляции	-0,574**	-0,517**	-0,639**	-0,543**
	Знач. (двухсторонняя)	0	0	0	0
средняя объёмная скорость после выдоха 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75)	Коэффициент корреляции	-0,385*	-0,31	-0,498**	-0,384*
	Знач. (двухсторонняя)	0,014	0,052	0,001	0,014
бронхиальное сопротивление (вдох)	Коэффициент корреляции	0,138	0,071	0,26	0,193
	Знач. (двухсторонняя)	0,383	0,653	0,097	0,221

Продолжение таблицы 18

бронхиальное сопротивление (выдох)	Коэффициент корреляции	0,249	0,18	0,344*	0,239
	Знач. (двухсторонняя)	0,112	0,253	0,026	0,127
бронхиальное сопротивление (общее)	Коэффициент корреляции	0,227	0,151	0,326*	0,227
	Знач. (двухсторонняя)	0,149	0,34	0,035	0,148
внутригрудной объем (FRCpleth)	Коэффициент корреляции	0,456**	0,495**	0,586**	0,627**
	Знач. (двухсторонняя)	0,002	0,001	0	0
жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	Коэффициент корреляции	-0,155	-0,04	-0,226	-0,079
	Знач. (двухсторонняя)	0,326	0,801	0,15	0,62
емкость вдоха (Евд)	Коэффициент корреляции	-0,225	-0,109	-0,275	-0,16
	Знач. (двухсторонняя)	0,151	0,492	0,078	0,313
резервный объем выдоха (Ровыд)	Коэффициент корреляции	-0,002	0,064	-0,061	0,062
	Знач. (двухсторонняя)	0,989	0,686	0,702	0,698

Продолжение таблицы 18

остаточный объем легких (ООЛ)	Коэффициент корреляции	0,393*	0,413**	0,556**	0,553**
	Знач. (двухсторонняя)	0,01	0,007	0	0
ООЛ/ОЕЛ	Коэффициент корреляции	0,328*	0,261	0,463**	0,372*
	Знач. (двухсторонняя)	0,034	0,095	0,002	0,015
DLCO	Коэффициент корреляции	-0,408**	-0,320*	-0,408**	-0,288
	Знач. (двухсторонняя)	0,007	0,039	0,007	0,064
DLCOHb/AO	Коэффициент корреляции	-0,458**	-0,444**	-0,490**	-0,442**
	Знач. (двухсторонняя)	0,002	0,003	0,001	0,003
Примечание *Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).					
** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).					

При корреляционном анализе количественных параметров у пациентов женского пола (табл. 19) определялась слабая прямая взаимосвязь только между объемом эмфиземы и внутригрудным объемом, остаточным объемом (коэффициент корреляции 0,762 в обоих случаях), и слабая обратная связь с диффузионной способностью по монооксиду углерода, скорректированной по гемоглобину, и ее отношением к альвеолярному объему (коэффициент корреляции: DLCOHb -0,738, DLCOHb/Va -0,786) [12].

Таким образом, при увеличении объема эмфиземы происходит увеличение ВГО, гиперинфляции легких (ООЛ) и ухудшение легочного газообмена (DLCOH_b, DLCOH_b/V_a).

Таблица 19. Оценка взаимосвязи между показателями КИВФД и количественного анализа эмфиземы пациентов женского пола (n=8)

		%LAA -950 HU %	LAA -950 HU, л	%LAA -930 HU %	LAA -930 HU, л
ОФВ1	Коэффициент корреляции	-0,048	-0,048	-0,024	-0,024
	Знач. (двухсторонняя)	0,911	0,911	0,955	0,955
ОФВ1/ФЖЕЛ	Коэффициент корреляции	-0,405	-0,405	-0,429	-0,429
	Знач. (двухсторонняя)	0,32	0,32	0,289	0,289
средняя объемная скорость после выдоха 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75)	Коэффициент корреляции	-0,095	-0,095	-0,19	-0,19
	Знач. (двухсторонняя)	0,823	0,823	0,651	0,651
бронхиальное сопротивление (вдох)	Коэффициент корреляции	-0,167	-0,167	0	0
	Знач. (двухсторонняя)	0,693	0,693	1	1

Продолжение таблицы 19

бронхиальное сопротивление (выдох)	Коэффициент корреляции	-0,143	-0,143	-0,143	-0,143
	Знач. (двухсторонняя)	0,736	0,736	0,736	0,736
бронхиальное сопротивление (общее)	Коэффициент корреляции	-0,214	-0,214	-0,167	-0,167
	Знач. (двухсторонняя)	0,61	0,61	0,693	0,693
внутригрудной объем (FRCpleth)	Коэффициент корреляции	0,619	0,619	0,762*	0,762*
	Знач. (двухсторонняя)	0,102	0,102	0,028	0,028
жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	Коэффициент корреляции	0,143	0,143	0,167	0,167
	Знач. (двухсторонняя)	0,736	0,736	0,693	0,693
емкость вдоха (Евд)	Коэффициент корреляции	0,095	0,095	0,119	0,119
	Знач. (двухсторонняя)	0,823	0,823	0,779	0,779
резервный объем выдоха (Ровыд)	Коэффициент корреляции	0,429	0,429	0,357	0,357
	Знач. (двухсторонняя)	0,337	0,337	0,432	0,432

Продолжение таблицы 19

остаточный объем легких (ООЛ)	Коэффициент корреляции	0,595	0,595	0,762*	0,762*
	Знач. (двухсторонняя)	0,12	0,12	0,028	0,028
ООЛ/ОЕЛ	Коэффициент корреляции	0,238	0,238	0,262	0,262
	Знач. (двухсторонняя)	0,57	0,57	0,531	0,531
DLCONь	Коэффициент корреляции	-0,643	-0,643	-0,738*	-0,738*
	Знач. (двухсторонняя)	0,086	0,086	0,037	0,037
DLCONь/АО	Коэффициент корреляции	-0,667	-0,667	-0,786*	-0,786*
	Знач. (двухсторонняя)	0,071	0,071	0,021	0,021
Примечание *Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).					
** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).					

Результаты корреляционного анализа количественных показателей пациентов с изолированными типами эмфиземы не могут считаться достоверными в связи с очень маленьким размером выборки (n=5).

При корреляционном анализе количественных параметров у пациентов со смешанной эмфиземой с преобладающим центрилобулярным компонентом (табл. 20) наблюдалась аналогичная корреляция объема эмфиземы и ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, средней объемной скорости после выдоха 25-75% ФЖЕЛ,

внутригрудного объема, остаточного объема, отношения остаточного объема к общей емкости легких, диффузионной способности по монооксиду углерода, скорректированной по гемоглобину, и ее отношения к альвеолярному объему.

То есть, с увеличением объема эмфиземы ухудшалась проходимость дыхательных путей (ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, СОС25-75), увеличивались статические легочные объемы (ВГО), гиперинфляция легких (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ) и ухудшался легочный газообмен (DLCOHb, DLCOHb/Va) [12,14].

Таблица 20. Оценка взаимосвязи между показателями КИВФД и количественного анализа эмфиземы пациентов со смешанной эмфиземой с преобладающим центрилобулярным компонентом (n=33) [12,13,14].

		%LAA -950 HU	LAA -950 HU, л	%LAA -930 HU %	LAA -930 HU, л
ОФВ1	Коэффициент корреляции	-0,388*	-0,301	-0,446**	-0,303
	Знач. (двухсторонняя)	0,025	0,089	0,009	0,086
ОФВ1/ФЖЕЛ	Коэффициент корреляции	-0,638**	-0,603**	-0,682**	-0,573**
	Знач. (двухсторонняя)	0,000	0,000	0,000	0,000
средняя объемная скорость после выдоха 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75)	Коэффициент корреляции	-0,451*	-0,383*	-0,528**	-0,398*
	Знач. (двухсторонняя)	0,011	0,034	0,002	0,027

Продолжение таблицы 20

бронхиальное сопротивление (вдох)	Коэффициент корреляции	0,058	0,037	0,154	0,111
	Знач. (двухсторонняя)	0,751	0,837	0,392	0,537
бронхиальное сопротивление (выдох)	Коэффициент корреляции	0,207	0,168	0,285	0,163
	Знач. (двухсторонняя)	0,247	0,351	0,108	0,366
бронхиальное сопротивление (общее)	Коэффициент корреляции	0,130	0,087	0,210	0,106
	Знач. (двухсторонняя)	0,470	0,630	0,241	0,559
внутригрудной объем (FRCpleth)	Коэффициент корреляции	0,405*	0,498**	0,467**	0,521**
	Знач. (двухсторонняя)	0,020	0,003	0,006	0,002
жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	Коэффициент корреляции	-0,138	-0,011	-0,171	-0,009
	Знач. (двухсторонняя)	0,442	0,954	0,343	0,959
емкость вдоха (Евд)	Коэффициент корреляции	-0,189	-0,066	-0,197	-0,049
	Знач. (двухсторонняя)	0,292	0,715	0,272	0,786

Продолжение таблицы 20

резервный объем выдоха (Ровыд)	Коэффициент корреляции	0,065	0,170	0,028	0,170
	Знач. (двухсторонняя)	0,724	0,351	0,879	0,354
остаточный объем легких (ООЛ)	Коэффициент корреляции	0,447**	0,479**	0,556**	0,549**
	Знач. (двухсторонняя)	0,009	0,005	0,001	0,001
ООЛ/ОЕЛ	Коэффициент корреляции	0,385*	0,306	0,466**	0,335
	Знач. (двухсторонняя)	0,027	0,083	0,006	0,057
DLCONь	Коэффициент корреляции	-0,559**	-0,426*	-0,499**	-0,315
	Знач. (двухсторонняя)	0,001	0,014	0,003	0,074
DLCONь/АО	Коэффициент корреляции	-0,724**	-0,659**	-0,654**	-0,566**
	Знач. (двухсторонняя)	0,000	0,000	0,000	0,001
Примечание *Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).					
** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).					

При корреляционном анализе количественных параметров у пациентов со смешанной эмфиземой с преобладающим парасептальным компонентом не

выявлено достоверной взаимосвязи между параметрами функции внешнего дыхания и объемом эмфиземы (табл. 21) [12].

Таблица 21. Оценка взаимосвязи между показателями КИВФД и количественного анализа эмфиземы пациентов со смешанной эмфиземой с преобладающим парасептальным компонентом (n=12)

		%LAA -950 HU	LAA -950 HU, л	%LAA -930 HU	LAA -930 HU, л
ОФВ1	Коэффициент корреляции	0,07	0,189	-0,105	0,147
	Знач. (двухсторонняя)	0,829	0,557	0,746	0,649
ОФВ1/ФЖЕЛ	Коэффициент корреляции	-0,301	-0,315	-0,35	-0,203
	Знач. (двухсторонняя)	0,342	0,319	0,265	0,527
средняя объёмная скорость после выдоха 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75)	Коэффициент корреляции	-0,084	0,042	-0,252	-0,035
	Знач. (двухсторонняя)	0,795	0,897	0,43	0,914
бронхиальное сопротивление (вдох)	Коэффициент корреляции	-0,049	-0,158	0,179	-0,032
	Знач. (двухсторонняя)	0,879	0,624	0,578	0,922

Продолжение таблицы 21

бронхиальное сопротивление (выдох)	Коэффициент корреляции	0,028	0,007	0,329	0,182
	Знач. (двухсторонняя)	0,931	0,983	0,297	0,572
бронхиальное сопротивление (общее)	Коэффициент корреляции	0	-0,028	0,228	0,06
	Знач. (двухсторонняя)	1	0,931	0,477	0,854
внутригрудной объем (FRCpleth)	Коэффициент корреляции	-0,004	0,123	0,375	0,529
	Знач. (двухсторонняя)	0,991	0,704	0,23	0,077
жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	Коэффициент корреляции	0,266	0,392	0,154	0,441
	Знач. (двухсторонняя)	0,404	0,208	0,633	0,152
емкость вдоха (Евд)	Коэффициент корреляции	0,189	0,266	0,196	0,357
	Знач. (двухсторонняя)	0,557	0,404	0,542	0,255
резервный объем выдоха (Ровыд)	Коэффициент корреляции	0,245	0,217	-0,007	0,259
	Знач. (двухсторонняя)	0,443	0,499	0,983	0,417

Продолжение таблицы 21

остаточный объем легких (ООЛ)	Коэффициент корреляции	-0,098	0,091	0,336	0,378
	Знач. (двухсторонняя)	0,762	0,779	0,286	0,226
ООЛ/ОЕЛ	Коэффициент корреляции	-0,238	-0,161	0,077	0
	Знач. (двухсторонняя)	0,457	0,618	0,812	1
DLCONь	Коэффициент корреляции	0,175	0,091	0,196	0,217
	Знач. (двухсторонняя)	0,587	0,779	0,542	0,499
DLCONь/АО	Коэффициент корреляции	0,273	0,07	0,119	0,056
	Знач. (двухсторонняя)	0,391	0,829	0,713	0,863
Примечание *Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).					
** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).					

Таким образом, несмотря на то что большинство руководств разделяют разные фенотипы эмфизематозного поражения, изолированное выявление того или иного подтипа эмфиземы в нашем исследовании было обнаружено в единичных случаях, что коррелировало с данными литературы [12,24,27,38,41,60,63,63,67,68].

Наиболее часто в нашем исследовании встречались смешанные изменения с преобладанием либо центилобулярной, либо парасептальной эмфиземы.

Также несмотря на то, что классическим определением эмфиземы согласно рекомендациям, Fleischner Society является повышение воздушности более - 950HU, в нашем исследовании наиболее сопоставимые с визуализируемыми человеческим глазом изменения результаты и более убедительная взаимосвязь с параметрами функции внешнего дыхания определялась при пороговом значении плотности легочной паренхимы -930HU, выраженном в процентах.

Возможно, это связано с настройками программ автоматической обработки под конкретные параметры сканирования томографами различных производителей. Многие авторы указывают на зависимость результатов анализа от технических параметров выполнения МСКТ [37,65,73,75,97,98].

В нашем исследовании было выявлено ухудшение проходимости дыхательных путей ли легочного газообмена, увеличение гиперинфляции, бронхиального сопротивления при спокойном дыхании (незначительно) и статических легочных объемов при увеличении объема эмфиземы, что коррелирует с результатами аналогичных исследований описанные в литературе [24,27,32,47,52,66,77,78,81,82,83,85,99].

Следует отметить, что наибольший вклад в ухудшение показателей функции внешнего дыхания отмечался при преобладании центрилобулярного компонента, а у пациентов с преобладанием парасептальной эмфиземы не выявлено достоверной взаимосвязи между параметрами функции внешнего дыхания и объемом эмфиземы.

Данных о наличии существенных отличий по объему эмфизематозных изменений и его корреляцией с данными ФВД между мужчинами и женщинами в литературе не представлено. В нашем исследовании мужчины показали параметры корреляции, сходные с общими, что связано с преобладанием этой группы пациентов в исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для оценки эффективности программ автоматического анализа эмфиземы легких и воспроизводимости их результатов была разработана и зарегистрирована база данных компьютерных томограмм. В нее вошли 150 пациентов, поделенных на три равные группы по 50 человек: пациенты с эмфиземой легких как изолированной патологией, пациенты с сочетанием эмфиземы легких с бронхоэктазами и/или полостями инфекционной деструкции, а также здоровые пациенты в качестве группы контроля. Критериями включения и исключения из базы являлось согласованное мнение двух врачей рентгенологов, специализирующихся в торакальной радиологии. Для контрольной группы критериями включения было отсутствие патологических изменений на МСКТ органов грудной. Во вторую группу были включены пациенты, имеющие по данным МСКТ эмфизему лёгких при отсутствии других патологических изменений. В третью группу вошли пациенты с сочетанием эмфиземы лёгких с бронхоэктазами и/или полостями инфекционной деструкции. Из выборки были исключены пациенты с наличием в анамнезе операций на лёгких, эмфиземой, связанной с дефицитом α 1-антитрипсина, а также инфильтративных изменений. Все исследования были проведены на одном томографе со стандартными параметрами сканирования. Для автоматического анализа эмфиземы были взяты три программных продукта, критериями выбора которых послужили наличие регистрационной лицензии либо самостоятельной, либо в составе расширенного программного обеспечения для рабочей станции томографов и доступность всех функций для анализа.

В ходе исследования было выявлено, что все три системы автоматического анализа не выявили участков эмфиземы у пациентов группы контроля, что позволяет говорить о высокой специфичности, а также возможности быстро отсеивать пациентов без данной патологии. Далее при анализе пациентов с эмфиземой мы столкнулись с недостаточным соответствием автоматически картируемых патологических зон с видимыми глазом изменениями при

использовании общепринятой пороговой плотности -950HU. В ходе проведенного эксперимента нами был подобран порог в -930HU, при котором отмечается более полное картирование патологических зон. Дальнейшие статистические расчеты выполнялись на основе результатов, полученных после применения этого порога. Изменение пороговой плотности влияет на значение объемного показателя выраженности эмфиземы в сторону его увеличения, однако при сравнении данных автоматического анализа с видимыми глазу изменениями, это более полно отражает распространенность эмфизематозной перестройки.

Дополнительно был выявлен ряд ошибок, возникающих в процессе оценки изображений программными продуктами. Все выявленные ошибки были объединены в три группы: ошибки сегментации, неправильного распознавания элементов бронхиального дерева, неправильной оценки артефактов от дыхания и/или сердцебиения. Ошибки сегментации встречались в программе Lung Volume Analysis достоверно чаще – в 16% случаев (n=8). Неправильное распознавание элементов бронхиального дерева, в частности мелких бронхов, отмечалось в 100% случаев для всех трёх программ. Включение в анализ артефактов от дыхания/сердцебиения статистически значимо ниже при анализе данных программой Lung Volume Analysis (32% случаев, n=16), в то время как результаты оценки программ Autoplan и AW Server достоверно не отличались. Частота встречаемости ошибок в зависимости от программного продукта колебалась от 16 до 32%. Была установлена линейная корреляция между результатами расчета итоговых объёмов эмфиземы между всеми тремя программами, что позволяет сделать вывод о сопоставимости этих результатов. Однако в связи с различной разрешающей способностью каждой из программ говорить о воспроизводимости результатов на данном этапе невозможно. При оценке в динамике рекомендовано пользоваться одной и той же программой.

Следующим этапом мы проанализировали влияние других газосодержащих пространств на результаты автоматического количественного анализа эмфиземы. Анализ данных проводился по той же схеме, что и для пациентов из первой и

второй групп: оценка МСКТ проводилась двумя независимыми рентгенологами для подтверждения соответствия пациентов критериями включения и исключения. После этого объем эмфиземы рассчитывался тремя программами. Наблюдались те же типы ошибок базового анализа, что и для пациентов из второй группы. Неверное распознавание полостей деструкции было выявлено при анализе всеми программами примерно в 50% случаев. А бронхоэктатические изменения включались в расчеты всеми тремя программами в 100% случаев.

В нашей выборке пациентов полости инфекционной деструкции были обнаружены у 19 человек, а бронхоэктазы у 49 из 50 человек, включенных в группу. Преобладали пациенты с бронхоэктазами, преимущественно цилиндрического типа. Среди пациентов с деструктивными изменениями у большинства выявлены единичные полости диаметром более 1 см.

Определяется достоверное завышение итоговых расчётов объёма поражённой лёгочной ткани программой Autoplan, в сравнении с двумя другими. При этом виден высокий уровень согласованности результатов между программами Lung Volume Analysis и AW Server. Отмечается линейная зависимость между объёмом поражения и величиной расхождения результатов анализа программы Autoplan и программ Lung Volume Analysis и AW Server – чем больше объём, тем больше расхождение. С учётом наличия ошибок распознавания элементов бронхиального дерева и артефактов от дыхания и/или сердцебиения, итоговая оценка складывается из объёма непосредственно поражённой лёгочной ткани и объёма элементов нормальной анатомии лёгких, т.е. чем больше объём поражения, тем больший вклад в общую картину вносит данные группы ошибок. Дополнительный вклад в итоговые расчеты вносит ошибочное распознавание полостей деструкции и бронхоэктазов как участков эмфиземы.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что бронхоэктазы и полости деструкции оцениваются программами как участки эмфиземы, с последующим увеличением итоговых значений ее объема.

На следующем этапе была создана и зарегистрирована база данных для оценки взаимосвязи между подтипом и объемом эмфиземы легких и параметрами функции внешнего дыхания. Было отобрано 50 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ, прошедших и МСКТ, и КИФВД. Данные МСКТ были проанализированы программой Lung Volume Analysis. Исследование функции дыхания проводилось на установке экспертной диагностики ФВД «MasterScreen Body Diffusion» (VIASYS Healthcare, Германия) в соответствии с критериями корректности выполнения легочных функциональных тестов, предложенных совместной группой экспертов Американского Торакального общества и Европейского Респираторного общества (ATS/ERS).

Несмотря на то, что основными выделяемыми типами эмфиземы являются: центрилобулярная, панацинарная и парасептальная, в нашем исследовании пациентов с изолированными типами было мало, всего 5 человек, и чаще наблюдалось сочетание указанных типов, нами были выделены два смешанных подтипа: с преобладанием центрилобулярного и преобладанием парасептального компонентов.

Установлена обратная связь между объемом эмфиземы и объемом форсированного выдоха, индексом Тиффно, максимальной объемной скоростью форсированного выдоха и отношением диффузионной способности по монооксиду углерода к альвеолярному объему. Прямая связь наблюдалась между объемом эмфиземы и функциональной остаточной емкостью легких, отношением остаточного объема к общей емкости легких и бронхиальным сопротивлением на выдохе. Отмечается, что коэффициент корреляции был выше при пороговой плотности -930 НУ .

Наибольший вклад в ухудшение показателей функции внешнего дыхания отмечался при преобладании центрилобулярного компонента, а у пациентов с преобладанием парасептальной эмфиземы не выявлено достоверной взаимосвязи между параметрами функции внешнего дыхания и объемом эмфиземы. Параметры ФВД, затронутые изменениями аналогичны.

Данных о наличии существенных отличий по объему эмфизематозных изменений и его корреляцией с данными ФВД между мужчинами и женщинами в литературе не представлено. В нашем исследовании мужчины показали параметры корреляции, сходные с общими, что связано с преобладанием этой группы пациентов в исследовании.

ВЫВОДЫ

1. Системы автоматического анализа эмфиземы в настоящее время высокоспецифичны (100%) в выявлении патологических газосодержащих изменений легких.
2. Достоверное картирование зон эмфиземы при автоматической сегментации зависело от выставленного порога значения плотности легочной паренхимы. В нашем исследовании наиболее сопоставимые с визуализируемыми человеческим глазом изменения отмечались при пороговом значении плотности легочной паренхимы -930HU.
3. Разброс объемных показателей эмфиземы при оценке одного исследования различными программными продуктами достигает 17,3%, что не позволяет говорить о воспроизводимости измерений на данном этапе.
4. При анализе объема эмфиземы у пациентов с сочетанными изменениями (эмфизема и инфекционные деструктивные и/или бронхоэктатические изменения легких) происходит увеличение итоговых значений ее объема за счет включения в расчет других газосодержащих пространств. Инфекционные деструктивные полости включались в расчет эмфиземы в 65% случаев, бронхоэктазы в 100% случаев, без достоверных отличий между программами.
5. При центрилобулярном подтипе эмфиземы существует значимая двусторонняя корреляция (при уровне $P=0,01$) между ее объемом и показателями функции внешнего дыхания, при преобладании парасептальной эмфиземы не выявлено достоверной взаимосвязи между параметрами функции внешнего дыхания и объемом эмфиземы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокие показатели специфичности систем автоматического анализа эмфиземы позволяют рекомендовать данные программные продукты для быстрого разделения пациентов на группы с подозрением на эмфизему и без нее.
2. Применение стандартизированного порога плотности легочной ткани для оценки эмфиземы -950HU (рекомендации Fleischner Society) не позволяет достигнуть адекватной сегментации зон эмфиземы при автоматическом анализе. Необходима индивидуальная настройка порога под конкретные параметры сканирования.
3. При динамической оценке объема эмфиземы предпочтительно проводить измерения с использованием одного и того же программного продукта.
4. При сочетании изменений (эмфизема + инфекционные полостные образования и/или бронхоэктазы) результаты автоматического анализа эмфиземы завышаются за счет включения в расчет объема этих газосодержащих пространств.
5. Пациентам с выявленным центрилобулярным подтипом эмфиземы при компьютерной томографии легких рекомендовано проведение комплексного исследования функции дыхания для оценки проходимости дыхательных путей, статических легочных объемов, легочного газообмена.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ВГО (ITGV) - внутригрудной объем

Евд (IC) - емкость вдоха

ЖЕЛ (VC) - жизненная емкость легких

ИИ - искусственный интеллект

КИФВД – комплексное исследование функции внешнего дыхания

МСКТ - мультисрезовая компьютерная томография

ОЕЛ (TLC) - общая емкость легких

ООЛ (RV) - остаточный объем легких

ОФВ₁ - объём форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха

ПСВ - пиковая скорость выдоха

Ровыд (ERV) - резервный объем выдоха

СОС25-75 (MMEF25- 75) - средняя объемная скорость в интервале между 25% и 75% ФЖЕЛ

ФЖЕЛ (FVC) - форсированная жизненная емкость легких

ФОЕ (FRC) - функциональная остаточная емкость легких

CNN - convolutional neural networks, свёрточные нейронные сети

DAE - deep autoencoders, глубинные автокодировщики

DLCO_{Нб} - диффузионная способность легких по монооксиду углерода, скорректированная по гемоглобину

DLCO_{Нб}/V_a - отношение диффузионной способности по монооксиду углерода, скорректированной по гемоглобину, к альвеолярному объему.

FBP - filtered back projection, обычная обратная проекция с фильтрацией

GAN - generative adversarial networks, генеративные состязательные сети

GOLD - глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких

HU - единица Хаунсфилда

IR - iterative reconstruction, итеративная реконструкция

KCO - трансфер-фактор CO

LAA - объем пониженной плотности легочной ткани

%LAA - процент объема пониженной плотности легочной ткани

R_{in} – бронхиальное сопротивление на вдохе

R_{ex} – бронхиальное сопротивление на выдохе

R_{aw} – общее бронхиальное сопротивление

V_a - альвеолярный объем

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абович Ю.А. Хроническая обструктивная болезнь легких //Лучевая диагностика и терапия. 2013. № 4 (4). С. 15-27., 22
2. Айсанов З. Р. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений //Пульмонология. – 2017. – Т. 27. – №. 1. – С. 13-20.
3. Блинов Д.С., Лобищева А.Е., Варфоломеева А.А. [и др.] Нейросетевая интерпретация рентгенологического изображения грудной клетки: современные возможности и источники ошибок // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2019. - №9-10.
4. Васильев А. Ю., Малый А. Ю., Серова Н. С. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 32 с.
5. Власов, П.В. Проблемы лучевой диагностики в России / П.В. Власов // Вестник рентгенологии и радиологии. - 1995. - №1. - С. 51-52.
6. Высоцкий А. Г. Этиология и патогенез буллезной эмфиземы легких / Высоцкий А. Г., Моногарова Н. Е., Пацкань И. И., Ярошенко О. В., Гринцов Г. А.// Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2007. №1-2 (17-18). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-i-patogenez-bulleznoy-emfizemy-legkih> (дата обращения: 16.05.2021)
7. Гаврилов П. В., Грива Н.А., Торкатюк Е.А. Оценка воспроизводимости программного анализа объема эмфиземы: сравнительный анализ результатов при оценке различными программными продуктами // Лучевая диагностика и терапия. 2020. Т. 11, № 4. С. 37–43, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-4-37-43>.
8. Горбунов Н. А., Лаптев В. Я. Комплексная лучевая диагностика хронической обструктивной болезни легких //Пульмонология. – 2020. – №. 6. – С. 95-100.

9. Грива Н. А. Оценка влияния деструктивных изменений инфекционной природы и бронхоэктазов на качество оценки эмфиземы легких программными продуктами // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – №. S1. – С. 65-65.
10. Грива Н. А., Гаврилов П. В. Влияние сопутствующих деструктивных и бронхоэктатических изменений на качество оценки объема эмфиземы легких при использовании программ автоматической сегментации // VIII Конгресс национальной ассоциации фтизиатров. – 2019. – Т. 25. – С. 80-81.
11. Грива, Н. А., Гаврилов, П. В., Кирюхина, Л. Д., Никитина, И. А., Яблонский, П. К. База компьютерных томограмм пациентов для оценки взаимосвязи между подтипом и объемом эмфиземы легких и параметрами функции внешнего дыхания.
12. Грива Н.А., Гаврилов П.В., Никитина И.А., Кирюхина Л.Д., Наркевич А.Н., Соколович Е.Г. Влияние подтипа и объема эмфиземы по данным компьютерной томографии на вентиляционную и газообменную функции легких // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102. – №. 6. – С. 349-358.
13. Грива, Н. А., Гаврилов, П. В., Соколович, Е. Г., Яблонский, П. К. База компьютерных томограмм пациентов для тестирования программ автоматического анализа эмфиземы легких.
14. Грива Н. А., Гаврилов П. В., Соколович Е. Г. Количественная оценка эмфиземы легких и корреляция результатов автоматического анализа с вентиляционной и газообменной функциями легких (обзор литературы) // Радиология–практика. – 2021. – №. 6. – С. 43-54.
15. Жуков, Л.Г. Диагностика болезней органов дыхания в аспектах диагностических и лечебно-тактических ошибок / Л.Г. Дуков, А.И. Ворохов. - Смоленск, 1996. - 544 с.
16. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. - М., 2019. – С. 21-24.

17. Зельтер, П. М. Роль компьютерной томографии в раннем выявлении признаков хронической обструктивной болезни легких / П. М. Зельтер // Врач-аспирант. — 2014. — № 4.2 (65). — С. 228–233.
18. Колсанов А. В. и др. Эффективность применения количественного анализа данных компьютерной томографии легких у больных хронической обструктивной болезнью легких // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2017. — Т. 98. — №. 1. — С. 17-22.
19. Кытикова О. Ю., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2017. — №. 64.
20. Мелдо А. А., Уткин Л. В., Трофимова Т. Н. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики // Лучевая диагностика и терапия. — 2020. — №. 1. — С. 9-17.
21. С. П. Морозов, А. В. Владзимирский, В. Г. Кляшторный [и др.] Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (Лучевая Диагностика). // Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики Выпуск 23. - 2019. - 34с.
22. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. [Электронный ресурс] URL: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf
23. Трофимова Т. Н. и др. Современные классификации RADS и принципы построения заключения. — 2018. - с. 31-69
24. Трофимова, Т.Н. Лучевая диагностика 2019 в цифрах и фактах / Т.Н. Трофимова, О.В. Козлова // Лучевая диагностика и терапия. — 2020. - 11(4). — С. 96-99.
25. Тюрин И. Е. Компьютерная томография органов дыхания // Практическая пульмонология. — 2003. — №. 3.
26. Тюрин, И. Е. Перспективы развития торакальной радиологии / И. Е. Тюрин // Практическая пульмонология. - 2011. - №4.

27. Устинов, М. С. Фенотипы ХОБЛ по данным мультиспиральной компьютерной томографии / М. С. Устинов, П. М. Зельтер, Е. В. Макова // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А. Г. Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2014. — С. 143.
28. Филатова А.С. Буллезная эмфизема, воздушные кисты легких и спонтанный пневмоторакс: патоморфология легочно-плевральных изменений. / Филатова А.С., Гринберг Л.М.// Учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2014 – 42 ISBN 978-5-89895-657-8
29. Чучалин А. Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – Т. 3. – С. 15-54.
30. Шейх, Ж. В., Николаев, Э. В., Тюрин, И. Е., Жестков, К. Г., Алексеев, В. Г., Поддубный, В. В., ... & Курзанцева, О. О. Хроническая обструктивная болезнь легких с эмфиземой и гигантскими буллами у курильщика // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99. – №. 4. – С. 204-210.
31. Юдин А.Л., Учеваткин А.А., Афанасьева Н.И., Юматова Е.А., Абович Ю.А. Хроническая обструктивная болезнь легких // Лучевая диагностика и терапия. 2013. № 4 (4). С. 15-27.
32. Abd elsalam S.M., Hafez M., Mohmed M.F. et al. Correlation between quantitative multi-detector computed tomography lung analysis and pulmonary function tests in chronic obstructive pulmonary disease patients. // Egypt J Radiol Nucl Med 51, 160 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00281-4>
33. Ahmed Hosny, Chintan Parmar, John Quackenbush, Lawrence H. Schwartz & Hugo J. W. L. Aerts Artificial intelligence in radiology // Nature Reviews Cancer. – 2018. – Т. 18. – №. 8. – P. 500-510.
34. Annemarie M. den Harder, Erwin de Boer, Suzanne J. Lagerweij, Martijn F. Boomsma, Arnold M. R. Schilham, Martin J. Willeminck, Julien Milles, Tim Leiner, Ricardo P. J. Budde & Pim A. de Jong Emphysema quantification using

- chest CT: influence of radiation dose reduction and reconstruction technique. *Eur Radiol Exp* 2, 30 (2018). <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0064-3>
35. Arakawa A., Yasuyuki Yamashita, Yoshiharu Nakayama, Masaki Kadota, Hirotsugu Korogi, Osamu Kawano, Mitsuhiro Matsumoto, Mutsumasa Takahashi
Assessment of lung volumes in pulmonary emphysema using multidetector helical CT: comparison with pulmonary function tests // *Computerized Medical Imaging and Graphics*, Volume 25, Issue 5, 2001 Pages 399-404, ISSN 0895-6111, [https://doi.org/10.1016/S0895-6111\(01\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0895-6111(01)00004-0).
36. Aver'yanov A. V. Emfizema legkikh: sovremennyy vzglyad // *Consilium Medicum*. – 2006. – T. 8. – №. 10. – P. 44-49.
37. Baumueller S., Winklehner A., Karlo C., Goeti R., Flohr T., Russi E.W., Frauenfelder T. & Alkadhi H. Low-dose CT of the lung: potential value of iterative reconstructions. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2597-2606. doi:10.1007/s00330-012-2524-0
38. Bergstermann, H., K.W. Westerburg Computertomographische Dichtebestimmung beim klinisch angenommenen Lungenemphysem // *Atemwegs Lungenkr*. 1983. - Bd. 9., N 10. - P. 418-423.
39. Boka K. Emphysema // *Medscape*. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/298283-overview#a5>
40. Boschetto P., Quintavalle S., Zeni E., et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. // *Thorax*. 2006 Dec;61(12):1037-1042. DOI: 10.1136/thx.2006.058321.
41. Chartrand, G. Deep learning: a primer for radiologists // *Radiographics*. – 2017. – T. 37, №. 7. – P. 2113-2131
42. Chen X. et al. Advances in neural information processing systems 27 (NIPS 2014). – 2014.
43. Choy, G. Current applications and future impact of machine learning in radiology [Электронный ресурс] // *Radiology*. – 2018. – Т. 288, №. 2. – P. 318. – Режим доступа: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2018171820>

44. Chung A. C. S. et al. Information processing in medical imaging // Information Processing in Medical Imaging. – 2019.
45. Coursergue J. L. Spirographic study of alveolar emphysema and so-called “emphysematous” states. Practical diagnosis and attempted quantification // Maroc medical. – 1964. – T. 43. – P. 713.
46. Currie, G. Machine learning and deep learning in medical imaging: intelligent imaging // Journal of medical imaging and radiation sciences. – 2019. – T. 50, №. 4. – P. 477-487.
47. Daghfous J. et al. Pulmonary emphysema: quantification using computed tomography and correlations with respiratory function tests // Revue des maladies respiratoires. – 1993. – T. 10. – №. 4. – P. 299-305.
48. D'Anna S.E., Asnaghi R., Caramori G., et al. High-resolution computed tomography quantitation of emphysema is correlated with selected lung function values in stable COPD. // Respiration; International Review of Thoracic Diseases. 2012 ;83(5):383-390. DOI: 10.1159/000329871.
49. De Boer E, Nijholt IM, Jansen S, et al. Optimization of pulmonary emphysema quantification on CT scans of COPD patients using hybrid iterative and post processing techniques: correlation with pulmonary function tests. // Insights Imaging. 2019;10(1):102. Published 2019 Oct 7. doi:10.1186/s13244-019-0776-9
50. den Harder A. M. et al. Emphysema quantification using chest CT: influence of radiation dose reduction and reconstruction technique // European radiology experimental. – 2018. – T. 2. – №. 1. – P. 30.
51. Dunnill M. S. Emphysema: The Classification and Quantification of Emphysema. – 1969 Oct; 62(10): 1024–1027. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810798/?page=2>
52. Fischer A. M. et al. Comparison of artificial intelligence–based fully automatic chest CT emphysema quantification to pulmonary function testing // American Journal of Roentgenology. – 2020. – T. 214. – №. 5. – P. 1065-1071.

53. Fischer A. M. et al. Artificial Intelligence-based Fully Automated Per Lobe Segmentation and Emphysema-quantification Based on Chest Computed Tomography Compared With Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Severity of Smokers // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2020. – T. 35. – P. S28-S34.
54. Fletcher C.M., Peto R., Tinker C.M., Speizer F.E. *The natural history of chronic bronchitis and emphysema*. Oxford, 2001.
55. Frindler Z. G. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2020 Report. Available at <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
56. Gevenois, P.A., J.C. Yernault Can computed tomography quantify pulmonary emphysema? // *Eur. Respir. J.* 1995. - Vol. 5. - P. 843-848.
57. Griva N., Gavrilov P. Automated volumetric quantification of lung emphysema: the effect of bronchiectasis and infectious lung destruction. – 2021.
58. Griva N., Gavrilov P. Automated volumetric quantification of lung emphysema: comparative analysis of different software products results. – 2020.
59. Griva N.A., Gavrilov P., Lukina O., Mosina N., Yablonskiy P. Bronchiectasis and lung cavities: the impact on emphysema quantification // *Medical Alliance*. 2023. T. 11. № 1. P. 78-82.
60. <https://www.memorangapp.com/flashcards/191770/Obstructive+Lung+Disease/>
61. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Müller N.L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. // *Radiology*. 246 (3): 697-722. doi:10.1148/radiol.2462070712
62. Hasenstab K. A. et al. Automated CT staging of chronic obstructive pulmonary disease severity for predicting disease progression and mortality with a deep learning convolutional neural network // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. – 2021. – T. 3. – №. 2.

63. Hayhurst M. D. et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography // *The Lancet*. – 1984. – T. 324. – №. 8398. – P. 320-322.
64. Heitzman E.R. Thoracic Radiology: The past 50 Years // *Radiology*.-2000.-Vol.214.-№ 2.-P.309-313.
65. Hendee W.R., Hoffman K.R., Gray J.E. In the next decade automated computer analysis will be an accepted sole method to separate "normal" from "abnormal" radiological images // *Medical Physics*. 2001.-Vol.26.-№ 1.-P.1-4.
66. Hosny A. et al. Artificial intelligence in radiology // *Nature Reviews Cancer*. – 2018. – T. 18. – №. 8. – P. 500-510.
67. Kauczor H.-U., Hast J., Heussel C.P. et al. Focal airtrapping at expiratory High-resolution CT comparison with pulmonary function tests // *Eur. Radiol*. 2000.-Vol. 10. -№ 10.-P. 1539-1546.
68. Kingma D. P., Welling M. Auto-encoding variational bayes // arXiv preprint arXiv:1312.6114. – 2013.
69. L.A. Lehman, R.E. Alvarez, A. Macovaki Generalized image construction in dual kVp digital radiography // *Med. Phys*. 1981, v.5, p.567-569.
70. Litjens G. et al. A survey on deep learning in medical image analysis // *Medical image analysis*. – 2017. – T. 42. – P. 60-88.
71. Lynch D. A. et al. CT-based visual classification of emphysema: association with mortality in the COPD Gene study // *Radiology*. – 2018. – T. 288. – №. 3. – P. 859-866
72. Madani A. et al. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT—comparison with macroscopic and microscopic morphometry // *Radiology*. – 2006. – T. 238. – №. 3. – P. 1036-1043.
73. Martin J. Willeminck, Pim A. de Jong, Tim Leiner, Linda M. de Heer, Rutger A. J. Nievelstein, Ricardo P. J. Budde & Arnold M. R. Schilham Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles. *Eur Radiol*. 2013;23(6):1623-1631. doi:10.1007/s00330-012-2765-y
74. Martinez-Davalos A., R.D. Spellert, J.A. Horrocks Evaluation of a low-dose digital x-ray system // *Phys. Med. Biol*. 1993, v.38, P.1419-1432.

75. Mishima M., Itoh H., Salcai H. et al. Optimized Scanning Conditions of High Resolution CT in the Follow-Up of Pulmonary Emphysema // J.Comput.Assist.Tomogr. 2004.-Vol.23.-№ 3.-P.380-384.
76. Mosenifar Z. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) //Medscape. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/297664-overview>
77. Muller, N.L., Coxson H. Chronic obstructive pulmonary disease: Imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2002. - Vol. 57. - P.982-985.
78. Nakano Y. et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers: correlation with lung function // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2000. – T. 162. – №. 3. – P. 1102-1108.
79. Nambu A., Zach J, Schroeder J, et al Relationships between diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and quantitative computed tomography measurements and visual assessment for chronic obstructive pulmonary disease. // European Journal of Radiology. 2015 May;84(5):980-985. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.01.010.
80. Nishio M. et al. Emphysema quantification by combining percentage and size distribution of low-attenuation lung regions // American Journal of Roentgenology. – 2014. – T. 202. – №. 5. – P. W453-W458.
81. Occhipinti M, Paoletti M, Bigazzi F, Camiciottoli G, Inchingolo R, Larici AR, et al. Emphysematous and nonemphysematous gas trapping in chronic obstructive pulmonary disease: quantitative CT findings and pulmonary function. // Radiology. 2018;287:683–92.
82. Paoletti M., Lucia Cestelli, Francesca Bigazzi, Gianna Camiciottoli 1, Massimo Pistolesi Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pulmonary Function and CT Lung Attenuation Do Not Show Linear Correlation. // Radiology 2015 276:2, 571-578
83. Park Y.S., Seo JB, Kim N, Chae EJ, Oh YM, Lee SD, Lee Y, Kang SH Texture-based quantification of pulmonary emphysema on high-resolution computed

- tomography: comparison with density-based quantification and correlation with pulmonary function test. // *Invest Radiol.* 2008 Jun;43(6):395-402. doi: 10.1097/RLI.0b013e31816901c7. PMID: 18496044
84. Pellegrino R. et al. Interpretative strategies for lung function tests // *European respiratory journal.* – 2005. – T. 26. – №. 5. – P. 948-968.
85. Rosenblum L. J. et al. Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography // *Radiology.* – 1980. – T. 137. – №. 2. – P. 409-416.
86. Schroeder J. D. et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease // *American Journal of Roentgenology.* – 2013. – T. 201. – №. 3. – P. W460-W470.
87. Shen D., Wu G., Suk H. I. Deep learning in medical image analysis // *Annual review of biomedical engineering.* – 2017. – T. 19. – P. 221-248.
88. Shittenhelm R. Imaging Systems for digital Radiography: state and prospects // *Electromedica.* 1996.-V.54., №2.-P.72-81.
89. Šileikienė V. et al. Relationships between pulmonary function test parameters and quantitative computed tomography measurements of emphysema in subjects with chronic obstructive pulmonary disease // *Acta medica Lituanica.* – 2017. – T. 24. – №. 4. – P. 209.
90. Song L., Leppig JA, Hubner RH, Lassen-Schmidt BC, Neumann K, Theilig DC, Feldhaus FW, Fahlenkamp UL, Hamm B, Song W, Jin Z, Doellinger F Quantitative CT Analysis in Patients with Pulmonary Emphysema: Do Calculated Differences Between Full Inspiration and Expiration Correlate with Lung Function? // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Aug 3;15:1877-1886. doi: 10.2147/COPD.S253602. PMID: 32801683; PMCID: PMC7413697.
91. Thurlbeck W. M. Overview of the pathology of pulmonary emphysema in the human // *Clinics in chest medicine.* – 1983. – T. 4. – №. 3. – P. 337-350.
92. Thurlbeck W. M., Müller N. L. Emphysema: definition, imaging, and quantification // *AJR. American journal of roentgenology.* – 1994. – T. 163. – №. 5. – P. 1017-1025.

93. Thurlbeck W.M., Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema // *Amer.J.Roentgenol.*, 1978; 130: 429-40.
94. Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M et al. Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. // *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 248-54.
95. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Chen R., Decramer M., Fabbri L.M., Frith P., Halpin D.M., López Varela M.V., Nishimura M., Roche N., Rodriguez-Roisin R., Sin D.D., Singh D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Agustí A. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(5):557–582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP
96. Wang Z., Suicheng Gu, Joseph K Leader, Shinjini Kundu, John R Tedrow, Frank C Sciruba, David Gur, Jill M Siegfried, Jiantao Pu. Optimal threshold in CT quantification of emphysema. // *European radiology* vol. 23,4 (2013): 975-84. doi:10.1007/s00330-012-2683-z
97. Willemink M. J. et al. Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles // *European radiology*. – 2013. – T. 23. – №. 6. – P. 1623-1631
98. Willemink M. J. et al. Iterative reconstruction techniques for computed tomography part 2: initial results in dose reduction and image quality // *European radiology*. – 2013. – T. 23. – №. 6. – P. 1632-1642.
99. Yang X. et al. Quicksilver: Fast predictive image registration—a deep learning approach // *NeuroImage*. – 2017. – T. 158. – P. 378-396.
100. Zaporozhan J., Ley S, Eberhardt R, Weinheimer O, Iliyushenko S, Herth F, Kauczor HU. Paired inspiratory/expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test // *Chest*. 2005 Nov;128(5):3212-20. doi: 10.1378/chest.128.5.3212. PMID: 16304264.

101. Zhang D., Guan Y, Fan L, Xia Y, Liu SY Quantitative analysis of emphysema and air trapping at inspiratory and expiratory phase multi-slice spiral CT scan in smokers: correlation with pulmonary function test. // *Zhonghua yi xue za zhi*. 2018 May;98(19):1467-1473. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.003.
102. Zompatori M., Fasano L, Mazzoli M, et al Spiral CT evaluation of pulmonary emphysema using a low-dose technique. // *La Radiologia Medica*. 2002 Jul-Aug;104(1-2):13-24.

ST. PETERSBURG RESEARCH INSTITUTE OF PHTHISIOPULMONOLOGY

As manuscript

NADEZHDA A. GRIVA

PULMONARY EMPHYSEMA DIAGNOSIS WITH COMPUTED
TOMOGRAPHY USING AI-BASED QUANTITATIVE ANALYSIS

3.1.25 – Diagnostic Radiology

THESIS WORK

For a Candidate Degree

in Medical Science

Translation from Russian

Scientific Advisors:

Candidate of Medical Science

Pavel V. Gavrilov

Doctor of Medical Science, Professor

Petr K. Yablonskiy

St. Petersburg, 2023

CONTENT

INTRODUCTION	140
CHAPTER 1. PULMONARY EMPHYSEMA, DEFINITION, DIAGNOSIS AND CONNECTION WITH ARTIFICIAL INTELLIGENCE (LITERATURE REVIEW) 147	
Pulmonary emphysema.	147
Development of artificial intelligence (AI).....	154
Quantification of emphysema.	156
CHAPTER 2 MATERIALS AND METHODS.....	185
CHAPTER 3 EVALUATION OF RESULTS REPRODUCIBILITY OF AI-BASED ANALYSIS IN THE CONTROL GROUP AND ISOLATED EMPHYSEMA.....	194
CHAPTER 4 EFFECTS OF DESTRUCTIVE CHANGES AND BRONCHIECTASIS ON PROGRAM ANALYSIS RESULTS.	213
CHAPTER 5 CORRELATION OF COMPUTED TOMOGRAPHY DATA WITH FUNCTIONAL CHANGES (VENTILATION AND GAS EXCHANGE FUNCTION) OF THE LUNGS.....	228
CONCLUSION	247
FINDINGS	249
PRACTICAL RECOMMENDATIONS	250
LIST OF ABBREVIATIONS AND SYMBOLS	251
REFERENCES	253

INTRODUCTION

Research Rationale

Pulmonary emphysema is part of the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is currently the fourth leading cause of death worldwide and is expected to reach third place [1,2,6,7,22,26,55,61,71,95]. Until 2017, the classification of COPD was based only on spirometry data (FEV1, FVC, and the Tiffeneau index, FEV1/FVC). However, after reviewing the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD), it was advised that additional tactics be developed for patient management based primarily on clinical manifestations [55,95]. At the same time, methods to objectify the staging process are being sought, and here automated quantitative assessment based on multi-slice computer tomography (MSCT) data looks quite promising.

Currently, artificial intelligence (AI) gets more and more implemented in a radiologist's practice. There are three main directions of AI development in radiology: visualization, segmentation, and radiomics [7,20,21]. There are a variety of software products whose application simplifies the analysis of images and reduces their processing time. The spectrum of pathologies analyzed by artificial intelligence is wide, but in our study, we focused on pulmonary emphysema. According to Lynch D. A. et al (Fleishner Society guidelines), pulmonary emphysema is characterized by the presence of permanently dilated air spaces distal to the terminal bronchioles with destruction of the alveolar wall [7,61,71]. MSCT is the most informative non-invasive method for visualization of the morphologic restructuring of lung tissue [7,9,10,23,30,58,64]. Modern applications for emphysema assessment are available in advanced versions of computed tomography workstations as well as in the form of standalone programs. MSCT can be used both to identify patients with emphysema and to monitor disease progression in patients with COPD.

Extent of Previous Research

Currently, a lot of work is being done on quantitative emphysema assessment, including its correlation with pulmonary function test data. New ways to classify chronic obstructive pulmonary disease, which includes emphysema, are being sought. However, there are no data on the effect of other air-containing structures, such as bronchiectasis and infectious destruction cavities, on the results of automated emphysema volume analysis.

The use of artificial intelligence means a reduction in the time required to describe the study, objectification of the data, and the potential for appropriate dynamic monitoring of patients. Several software products have been developed for emphysema analysis, including those built into CT machines. However, there are currently no data in the literature on the comparative analysis of these products with each other.

The need to understand the presence or absence of reproducibility of program analysis results, the influence of air-holding structures on these results, and the relationship between emphysema subtype and PFT data determined the relevance of this work.

Research Goals:

Improving the quality of pulmonary emphysema diagnosis using AI-based quantification.

Tasks:

1. Evaluate the capabilities of various software products in calculating the quantitative indicators of pulmonary emphysema and the reproducibility of the results of this analysis;
2. To assess the impact of concomitant infectious destructive changes and bronchiectases on the quality of emphysema volume assessment;
3. To study the relationship of the types and volume of emphysema seen from computed tomography with indicators of pulmonary function test.

Scientific Novelty

1. For the first time, based on a comparative assessment of three different AI-based software programs for emphysema quantification, it was proved that the detected difference in the parameters of the volume of emphysema does not allow us to reliably talk about the reproducibility of these results.
2. For the first time, the types of software analysis errors were identified and categorized and it was proved that the existing AI-based software programs for emphysema quantification incorrectly classify various gas-containing spaces in the lung tissue, which leads to an overestimation of the calculated emphysema volume.
3. The correlation relationship between the volume of emphysematous changes in the centrilobular type with indicators of respiratory function is shown.

Research Theoretical and Practical Relevance

The thesis identified high indicators of specificity for automated emphysema analysis systems, allowing us to recommend these software products for rapid screening of patients without emphysema.

Although according to international Fleischner Society guidelines threshold for emphysema is more than -950HU in automatic analysis it is necessary to individually adjust it for specific scanning parameters.

Based on the comparison of the results of the analysis of CT with three software products, it has been proven that when dynamically assessing the volume of emphysema, it is preferable to take all measurements using the same software product, in order to avoid technical errors associated with low reproducibility.

It has been proven that with a combination of various gas-containing structures in the lungs (emphysema + infectious destructive cavities and/or bronchiectasis), the results of the automatic analysis of emphysema are overestimated by including the volume of these gas-containing spaces in the calculation.

A comprehensive study of pulmonary function to assess airway patency, static pulmonary volumes, pulmonary gas exchange, and bronchial resistance was recommended for patients with the identified centrilobular emphysema subtype during CT.

Research Materials and Methods

The dissertation research was done in several stages. The first stage studied domestic and foreign academic resources about the matter. We have analyzed 102 sources: 31 local sources and 71 foreign sources.

During the second stage, a database of computed tomography scans of patients was created and registered to test programs for automatic analysis of emphysema. The database included patients with different types of pulmonary emphysema, including cases with a combination of lung cavities and bronchiectasis; a control group was formed from healthy patients (equal groups of 50 patients).

In the third stage, MSCT data from these patients were first reviewed by two independent radiologists for compliance with inclusion and exclusion criteria and then analyzed using three different software products.

In the fourth stage, a database was created and registered to evaluate the relationship between emphysema subtype and volume and respiratory function parameters.

At the fifth stage we analyzed the correlation between the automated emphysema volume data and the results of a comprehensive study of pulmonary function testing (PFT).

The statistical analysis was done with ‘Statistical Package for the Social Sciences’ (SPSS), version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The differences were deemed significant with the value of $p < 0.05$. The sensitivity and specificity of emphysema detection programs, the degree of discrepancy between the results, and the presence of correlations between the assessment results of the different programs were evaluated. The relationship between the quantitative parameters of respiratory function, the comparison

of the respiratory function data with each other for all 4 identified subtypes of emphysema, and the pairwise correlation between the PFT comprehensive study data and the emphysema volume assessment results of the programs were evaluated.

Provisions to Be Defended

- AI-based CT analysis makes it possible to give a highly specific (100%) assessment of the presence/absence of gas-containing spaces in the lung tissue. At the same time, the presence of technical errors leads to an overestimation of the volume of emphysema and the lack of reproducibility of results when using different software products, thus it does not currently allow recommending these programs for analyzing the volume of emphysema in dynamic studies.
- In patients with concomitant changes, bronchiectasis and infectious lung cavities are evaluated by AI programs as areas of emphysema, followed by an increase in the final values of its volume during automatic analysis.
- A significant correlation relationship of an increase in emphysema with a predominance of the centrilobular component with a deterioration in airway patency, an increase in static pulmonary volumes and a deterioration in pulmonary gas exchange was revealed.

Degree of Credibility and Evaluation of Results

The degree of reliability of the study results is determined by the use of two registered databases of X-ray images, testing and comparison of three automatic analysis systems, comparison of the data with the results of pulmonary function testing, and processing of the obtained data by appropriate methods of mathematical statistics.

Dissertation Materials Presented at Conferences:

Congress of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists, 6-8 November 2019, Moscow.

VIII Congress of the National Society of Phthisiologists, 25-27 November 2019, St. Petersburg.

VIII International Congress and the Educational Course “Cardiothoracic Radiology”, 26-27 March 2021

XII International Congress “Nevsky Radiological Forum 2021”, 7-10 April 2021
European Respiratory Society (ERS) International Congress, 7-9 September 2020.
European Congress of Radiology 2021 (ESR), 3-7 March 2021.

European Respiratory Society (ERS) International Congress, 5-8 September 2021.

Joint Workshop «Machine Learning Methods and statistical Models in Medicine»
Saint Petersburg State University (SPSU) – Huazhong University of Science and
Technology (HUST), 29 September 2022

Research Practical Implementation

The research and development results are implemented in the practical activities of a clinic at FSBI SPb NIIF under Ministry of Healthcare of Russia. The received theoretical and practical results of this work are being used in the training process at a training center at FSBI SPb NIIF under Ministry of Healthcare of Russia.

Publications

Based on the subject of this work, 6 printed works were published, including 4 publications in periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for publishing the results of dissertation works, 2 registered databases. Scientific publications reflect the content of this work in full.

Author’s Personal Contribution in Results Generation

The author developed the subject and plan of this work together with the scientific advisers. The author independently reviewed academic sources. The author independently developed the work’s goal, tasks and research methodology.

The author is the developer of X-ray databases used for the analytical validation of automated analysis programs. The thesis author personally (together with the supervisor P. V. Gavrilov) tested all selected programs for image analysis, analyzed the obtained results, collected and evaluated complex data of computed tomography and pulmonary function testing. The text of this work was written by the author herself.

Correspondence of Thesis Work with Specialization Certificate

The work corresponds with the specialization certificate 3.1.25 “Diagnostic Radiology”

i.1 Diagnostics and monitoring of physiological and pathological conditions, diseases, injuries and malformations (including antenatal) by evaluating the qualitative and quantitative parameters obtained using the methods of diagnostic radiology.

i.11 The use of digital technologies, artificial intelligence and neural networks for the diagnostic and monitoring of physiological and pathological conditions, diseases, injuries and malformations (including antenatal) using the methods of diagnostic radiology.

Scope and Structure

The work is done on 137 pages, Times New Roman, font size 14. The work consists of the following parts: introduction, reference sources review, description of research methods and materials, chapters with own researches, conclusion, findings, practical recommendations, list of reference sources.

The work has 21 Tables and 38 Illustrations (Figures).

CHAPTER 1. PULMONARY EMPHYSEMA, DEFINITION, DIAGNOSIS AND CONNECTION WITH ARTIFICIAL INTELLIGENCE (LITERATURE REVIEW)

Pulmonary emphysema.

According to the experts of the World Health Organization (WHO), pulmonary emphysema is part of the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is currently the fourth leading cause of death worldwide and is expected to reach third place. In 2012, more than 3 million people died from COPD, which is 6% of all deaths in the world. In the Russian Federation, about 2.4 million people suffer from this disease. However, according to epidemiological studies, the number is much higher and is now 16 million people [1,2,6,7,12,14,19,22,26,55,61,71,95].

COPD is a disease characterized by persistent airflow limitation that progresses over time and is the result of a chronic inflammatory response of the airways and lung tissue to the effects of inhaled harmful particles or gasses [5,7,12,14,55,92,95]. Exacerbations and comorbid conditions are an integral part of the disease and contribute significantly to the clinical picture and prognosis [12,14,55,64,95].

Male patients used to predominate among COPD patients, but due to the increase in tobacco use, the increase in total polluted air both indoors and outdoors, and other factors, the disease now affects men and women almost equally [12,14,16,25,27,36,40,76].

According to the concept of GOLD, COPD used to be diagnosed by spirometry data and includes several stages. In patients with $FEV_1/FVC < 70\%$ 15 min after 400 mcg salbutamol (revision 2022):

- **Stage 1:** predicted $FEV_1 \geq 80\%$;
- **Stage 2:** predicted FEV_1 50–79%;
- **Stage 3:** predicted FEV_1 30–49%;
- **Stage 4:** predicted $FEV_1 < 30\%$ [8,12,14,55,91,95].

Currently, the classification of COPD takes into account the number and severity of exacerbations per year in addition to spirometry data. For this purpose, the COPD Assessment Test (CAT) and Modified British Medical Research Council (mMRC) Scale questionnaires are used (fig.1-2).

CAT™ ASSESSMENT		
For each item below, place a mark (x) in the box that best describes you currently. Be sure to only select one response for each question.		
EXAMPLE: I am very happy	<input type="radio"/> 0 <input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am very sad
I never cough	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I cough all the time
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest is completely full of phlegm (mucus)
My chest does not feel tight at all	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest feels very tight
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless
I am not limited doing any activities at home	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am very limited doing activities at home
I am confident leaving my home despite my lung condition	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition
I sleep soundly	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I don't sleep soundly because of my lung condition
I have lots of energy	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I have no energy at all
Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.		TOTAL SCORE: <input type="text"/>

Figure 1. COPD Assessment Test (CAT) datasheet. It is used to assess the quality of life of patients with COPD [55].

MODIFIED MRC DYSPNEA SCALE ^a		
PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU ONE BOX ONLY Grades 0 - 4		
mMRC Grade 0.	I only get breathless with strenuous exercise.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 1.	I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 2.	I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 3.	I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 4.	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.	<input type="checkbox"/>
^a Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.		

Figure 2. Modified British Medical Research Council (mMRC) Scale datasheet. It is used to assess the degree of respiratory distress [55].

Then, the developed ABCD system is used (Figure 3.). The exacerbations are classified into 2 groups: moderate and severe (≥ 2 exacerbations or ≥ 1 exacerbation that resulted in hospitalization) and mild (0 or 1 exacerbation that did not require hospitalization).

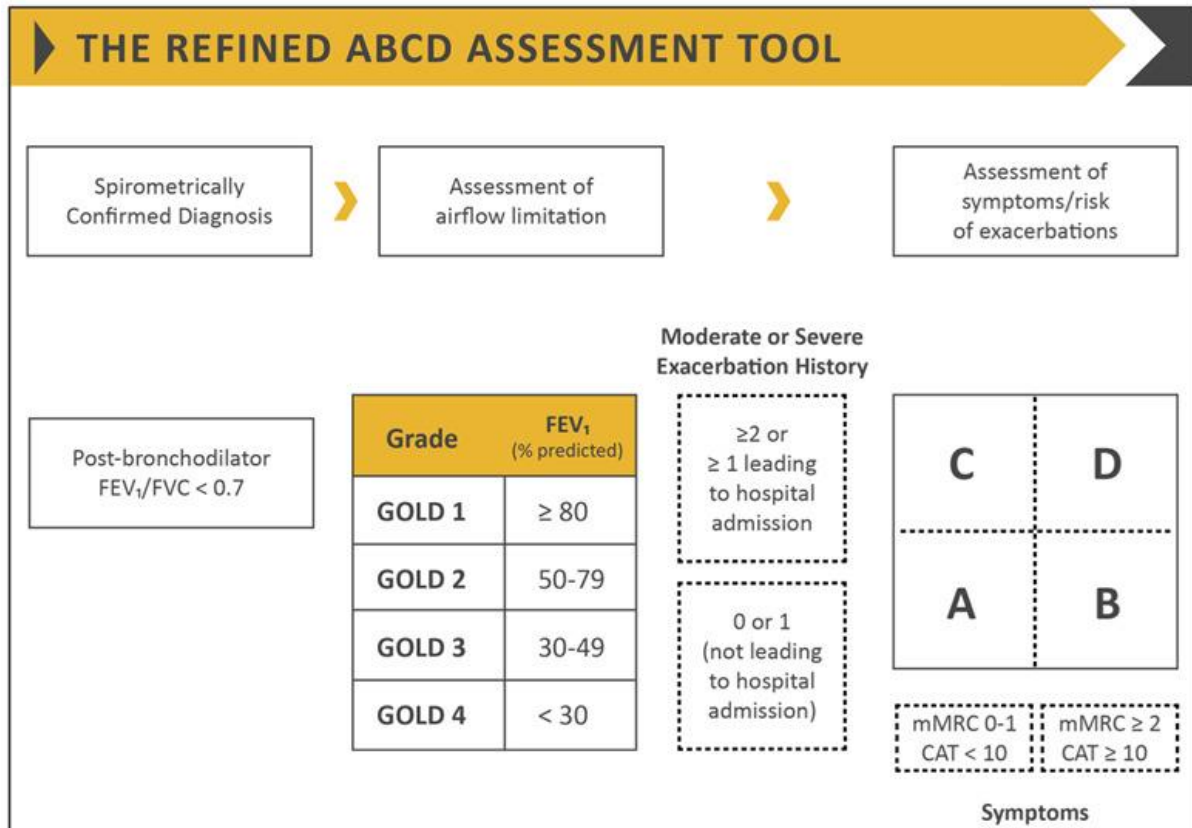


Figure 3. ABCD System [55].

Predictors of mortality in COPD patients include factors such as severity of bronchial obstruction, body mass index (BMI), physical endurance according to the 6-minute walk test, and severity of dyspnea, frequency and severity of exacerbations, and pulmonary hypertension.

The main cause of death in patients with COPD is progression of the underlying disease. Approximately 50-80% of COPD patients die from respiratory disease: either during exacerbations of COPD, from lung tumours (0.5 to 27%), or from other respiratory diseases [12,14,15,31,29,97,99,102].

Several risk factors play the most important role in the development of COPD, of which tobacco smoking is the most important external factor in urbanized countries. According to some estimates, smoking is responsible for the mortality of about 80% of men and 60% of women in developed countries and 45% of men and 20% of women in developing countries. At the same time, the factor of “biomass burning” (the use of fuels

of biological origin for heating houses or cooking on open fires) is gaining importance in developing countries.

In addition, the etiological role is attributed to occupational hazards, passive smoking, and outdoor air pollution. In Europe and North America, the contribution of polluted workplace air to the development of COPD is estimated at 15-20% [2,12,14,24,30,99].

Endogenous risk factors include genetic, epigenetic, and other patient characteristics such as bronchial hyperresponsiveness and bronchial asthma, a history of severe respiratory infections.

Despite the fact that emphysema is an integral part of the structural changes of the lungs in COPD in most cases, the method of spirometry has no serious diagnostic value for an isolated assessment of the condition of the respiratory bronchioles. The results of studies have shown that up to 1/3 of a lung may be destroyed by emphysema before signs of bronchial obstruction appear. Even with diffuse emphysema and huge bullae, bronchial patency indicators may be near normal [12,14,30,32,97].

Therefore, in addition to spirometry, additional investigative methods should be included in the diagnostic algorithm for COPD. More sensitive are the diffusing capacity of the lung and lung volume definition methods used in the development of the functional criteria for emphysema proposed by the American Thoracic Society. These are a decrease in DLCO diffusion coefficient (less than 80% of required values) with a concomitant decrease in FEV₁ < 80% of required values and/or an increase in residual lung volume greater than 120% [12,14,32,47,95].

This is reflected in an increase in lung volume. The pathogenesis of the development of emphysema is briefly illustrated in Figure 4.

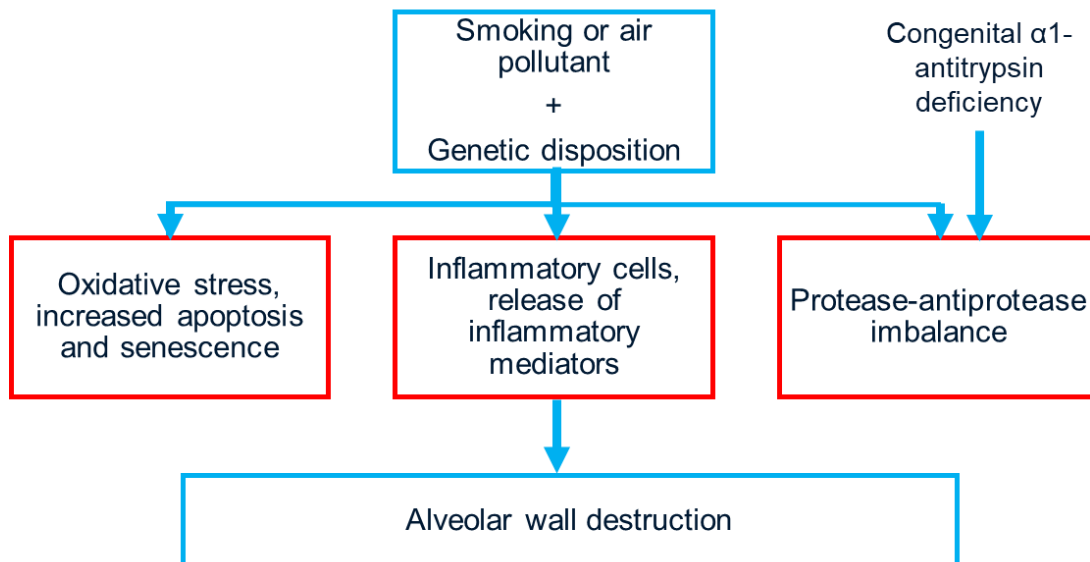


Figure 4. Pathogenesis of the development of emphysema [60].

According to Lynch D. A. et al (Fleishner Society guidelines), pulmonary emphysema is characterized by the presence of permanently dilated air spaces distal to the terminal bronchioles with destruction of the alveolar wall. In terms of morphology, the following emphysema types can be distinguished:

1. centriacinar emphysema (centrilobular) – destruction localized in the pulmonary bronchioles and the central parts of the acinus, surrounded by macroscopically normal lung parenchyma;
2. panacinar emphysema (panlobular) – destruction of alveolar walls almost throughout the lung, may be combined with centrilobular emphysema;
3. paraseptal emphysema (distal acinar) – the presence of areas of emphysematous rearrangement along the pleural sheets and interlobular pleura with spread to the entire secondary lung lobule [12,14,55,61,71,95].

1. Proximal acinar emphysema or centriacinar emphysema are characterized by a lesion of the central parts of the acinus located below the level of the terminal bronchioles, especially the respiratory bronchioles. This type of emphysema is most commonly found in the upper lobes of the lungs. To the lower parts of the lungs, the degree of emphysema decreases. At the same time, there are mainly changes in the elastic framework of the

interalveolar septa, which destroy and stretch the walls of the bronchioles. The respiratory bronchioles are surrounded by unchanged or slightly changed alveoli at the periphery of the acinus. Centriacinar emphysema develops more frequently in patients with chronic obstructive bronchitis and is associated with prolonged smoking [12,14,16,19,23,24,29,39,54,77,98,102].

2. Panacinar emphysema is characterized by changes such as a total decrease in lung tissue with a narrowing of the calibre of blood vessels in the affected lung, covering all parts of the acini and secondary lobules of the lung more or less uniformly, especially in the basal parts of the lung. The process extends to the entire acinus without selective changes in the respiratory bronchioles or alveoli. Presumably, the alveolar ducts and sacs are initially involved in the process, then they enlarge and become shallow, and the line between the alveolar duct and sac disappears. This form is typical for primary diffuse emphysema in patients with homozygous deficiency of alpha-1-antitrypsin [12,14,16,19,23,24,29,39,54,77,98,102].

3. A sign of paraseptal emphysema is the predominant involvement of the distal alveoli, alveolar ducts and sacs with spread to the anterior and posterior surfaces of the upper lungs and to the posterior surface of the lower lungs. Detachment with pleura and interlobular septa is typical. Three factors play the main role in the development of paraseptal emphysema: increased stretching of the walls of the alveoli, which are located at the boundary with denser structures (pleura, interstitial layers); poor perfusion of the periphery of the alveoli and the lobes of the lungs; a less developed network of elastic fibers at the periphery of the lungs compared to the central parts. This type of emphysema is usually an incidental finding in young people, is often associated with spontaneous pneumothorax, and also occurs in older people with intra-lobular emphysema [12,14,16,19,23,24,29,39,54,77,98,102].

Depending on the volume, there is a concept for the severity of emphysema (Lynch D. A. et al, Fleishner Society guidelines):

1 stage (A) – trace (<0.5% of lung area);

2 stage (A) – mild (0.5- 5% of lung area);

3 stage (A) – moderate (> 5% of lung area);

4 stage (D) – confluent;

5 stage (E) – advanced destructive emphysema [12,14,61,71].

Currently, computed tomography is the most sensitive non-invasive method for diagnosing morphologic changes in the lung parenchyma [9,10,20,23,58].

Development of artificial intelligence (AI).

There are three main directions of AI development in radiology: visualization, segmentation, and radiomics [9,10,12,14,20,58]. There is a wide range of software products that simplify image analysis and cut down processing time. The range of pathologies that can be analyzed using AI is wide; applications for emphysema assessment are available in advanced versions of computed tomography workstations as well as in the form of separate programs. Originally, AI methods for medical imaging were mostly based on built-in algorithms with clear parameters set by experts. However, recent advances in AI research have led to the emergence of new non-deterministic deep learning algorithms that do not require explicit characterization and represent a fundamentally different paradigm in machine learning. The so-called Convolutional Neural Networks (CNNs) currently predominate over other machine learning methods used in medical imaging. A typical CNN consists of a series of layers that successively map image input data to desired endpoints, gradually learning higher-level imaging features. Starting from the input image, the “hidden layers” in CNN typically contain a sequence of convolutional operations and union operations that extract feature maps and perform feature aggregation, respectively. These hidden layers are then followed by fully linked layers that provide high-level inference before the output layer makes predictions. CNNs are often trained with labeled data for supervised learning (Figure 5) [9,10,12,14,20,21,34,33,42,58,66,98].

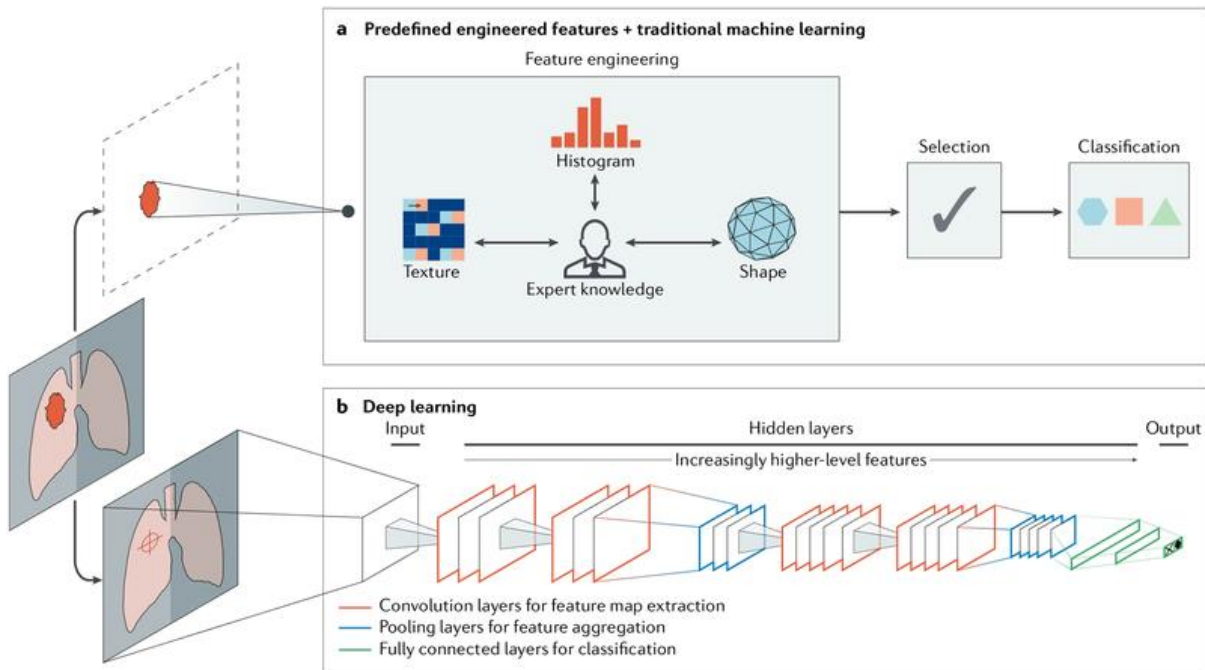


Figure 5. Methods of medical AI image processing using the diagnosis of lung tumor lesions as an example [66]. (a) The method is based on the analysis of a feature whose parameters are extracted based on expert knowledge from the field in question. Examples of these features in the characterization of lung cancer are the volume, shape, texture, intensity, and location of the tumour. The most reliable parameters are selected and incorporated into machine learning classifiers. b) The method uses Deep Learning and does not require unique labelling of the area of interest – localization is usually sufficient. The program includes several layers in which a feature is detected. Selection and final classification are performed simultaneously during training. As layers examine objects at progressively higher levels, earlier layers may examine abstract shapes such as lines and shadows, while other, deeper layers may examine entire organs or objects. Both methods fall under radiomics, a data-driven and radiology-based field of research [12,14,57,59].

Other types of neural networks, such as deep autoencoders (DAE) and generative adversarial networks (GAN), are better suited for unsupervised learning tasks with unlabelled data. Transfer learning, or the use of pre-trained networks on other datasets, is often used when working with sparse data [7,12,14,33,37,39,41,43,44,68,69].

The algorithm for processing computed tomograms with different tools includes segmentation of lung tissue, i.e., separation from soft tissues, mediastinum, and blood vessels, and subsequent mapping of zones with density below the threshold [3,7,12,14,46,50,57,59,87,88,98]. It is well known that quantitative assessment of CT emphysema is influenced by both radiation dose (i.e., image noise) and reconstruction technique. Given the increasing number of MSCT examinations performed on a patient, dose reduction is of great importance. Dose reduction in turn leads to higher image noise, especially when images are reconstructed using conventional filtered back projection (FBP). Therefore, various iterative reconstruction methods (IR) have been developed to reduce image noise. At a reduced dose, the use of the FBP technique leads to an overestimation of the amount of emphysema due to the higher noise, while the use of IR may lead to an underestimation due to the lower noise [12,14,51,53,56,61,71,85,94].

Quantification of emphysema.

In the works dealing with quantitative assessment of emphysema, different thresholds of lung tissue density are used: from -910HU to -1000HU [12,14,17,18,23,28,45,62,72,74,80,93,96]. However, the currently generally accepted value is a density below -950HU [12,14,51,53,56,61,71,85,94].

According to Pubmed®, the first scientific papers dealing with the quantitative evaluation of emphysema date back to 1964, when French scientists attempted to analyze and classify emphysema using spirometry data [45]. Later, in 1969, Dunnill proposed a method for evaluating the affected tissue based on tests on biopsy material [51]. Data on the correlation of morphologic changes with those visualized by computed tomography first appeared in 1984, when Hayhurst et al. compared lung CTs with biopsy material from 6 patients with centrilobular emphysema and 5 healthy patients. They studied the frequency distribution of decreased density values of lung tissue on CT and showed that patients with emphysema had more pixels with attenuation values from -900HU to -1000 HU than patients without emphysema ($p < .001$, Wilcoxon test) [14,63].

According to a study by L.J. Rosenblum et al. (1980), the density index of a normal lung ranges from -600 to -900 HU with an average density of about -740 HU. The density of the underlying lung segments is slightly lower than the overlying areas due to the gravity factor and redistribution of blood. In emphysema, the transparency of the lungs increases to -860 to -912 HU. On exhalation, the density of the lung tissue is about -750HU (Fig.6) [14,85].

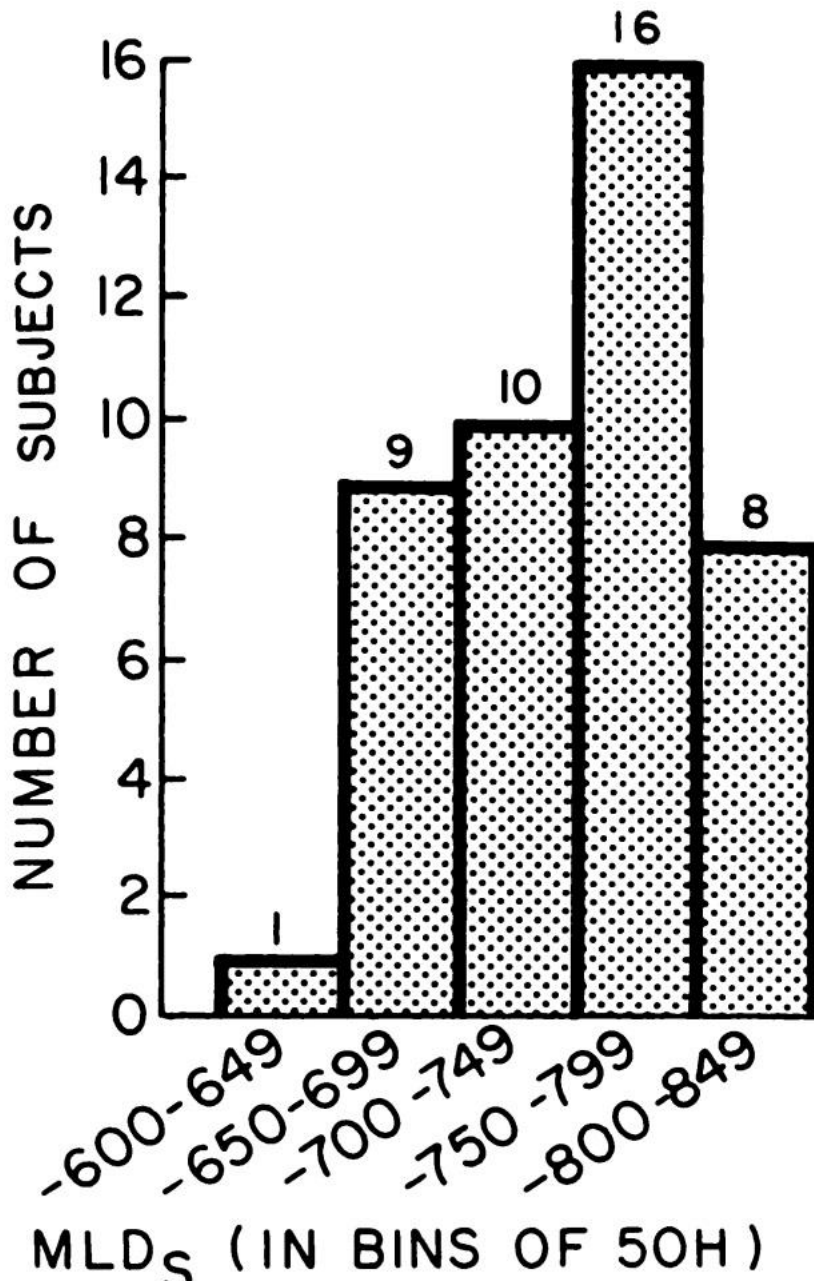


Figure 6. Distribution of lung tissue density in 44 patients older than 10 years, studies were performed on resting breathing [85].

N. Bergstermann and K.W. Westerburg (1983) in their study accepted the threshold density of lung tissue below -850HU as a reliable value for emphysema [38].

In the studies N.L.Muller et al (1988) the threshold for emphysema was suggested to be ≤ 910 HU, which represented the most appropriate morphological changes [14,77].

P.A.Gevenois et al (1995), comparing the absorption coefficients of lung parenchyma in high-resolution CT with subsequent morphometry of the resected lung areas, found that the agreement of data for the evaluation of emphysema by different methods is most frequently observed at a density level of -950HU. Thresholds less than -950 HU underestimated emphysema, and thresholds greater than -950 HU led to false positives in some cases. Nevertheless, for practical purposes and international studies, a higher threshold for lung tissue density that separates emphysema from normal lung tissue is usually used, -910 HU (Table 1) [56].

Table 1. Comparative analysis of several studies on the possibility of using CT in the diagnosis of pulmonary emphysema.

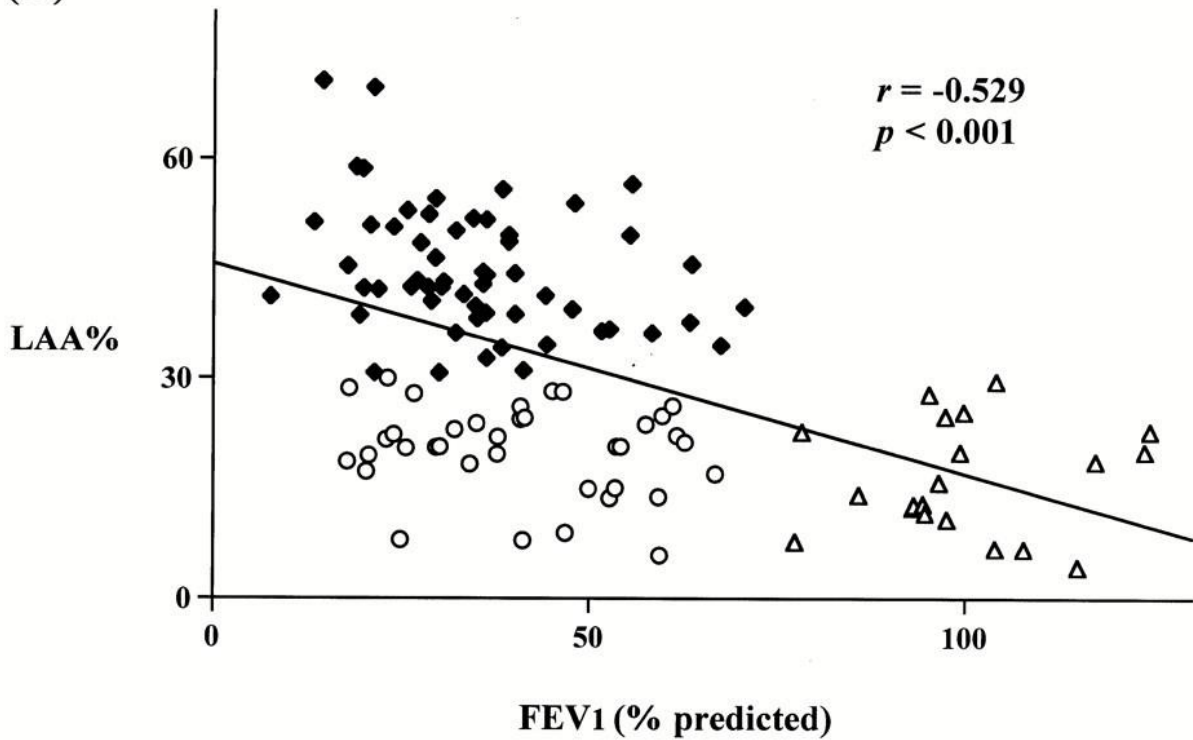
First Author [Ref.]	Subject n	Computed tomography				Respiratory level		CT quantification	Macroscopy		Pathology	
		Scanners	Slice thickness mm	Contrast medium	Slices n	Respiratory level	Macroscopy		Macroscopic quantification	Macroscopy	Macroscopic quantification	
GODDARD [9]	48	COPD	?	10	?	8	Arrested inspiration	Visual scoring, mean density	0	0	0	0
HAYHURST [10]	11	SPN	EMI 5005	10	?	2	Slightly above FRC	Frequency distribution of EMI numbers	Midsagittal slice	Counting empty- sematous spaces	0	0
FOSTER [11]	25	PM	GE T-8800	10	No	Apex- diaphragm	?	Visual scoring	Horizontal slices	Point-counting	0	0
BERGIN [12]	32	SPN	Picker	10	Yes	Apex- diaphragm	TLC	Visual scoring	Midsagittal slice	Grading	0	0
HRUBAN [13]	20	PM	Siemens DR3	2	No	5	<i>in vitro</i>	Visual scoring	Horizontal slices	Grading	0	0
MILLER [14]	38	SPN	GE 9800	1.5 & 10	Yes	1	Deep inspiration	Grid	Horizontal slice	Point-counting and grading	0	0
KUWANO [15]	42	SPN	Toshiba	1 & 5	Yes	5	?	Visual scoring slices	Horizontal	Grading	DI	DI
MÜLLER [16]	28	SPN	GE 9800	10	Yes	1	Deep inspiration	Density mask	Horizontal slice	Grading	0	0
GOULD [17]	28	SPN	EMI 5005	13	No	2	Within 500 ml of TLC	Lowest 5th centile of pixel distribution	Midsagittal slice	Calc area of empty- sematous space	AWUV	AWUV
SPOUGE [18]	15	SPN & LT	GE 9800	1.5 & 10	?	?	?	Visual scoring	Horizontal slices	Grading	0	0

PM: postmortem; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; SPN: surgery for solitary pulmonary nodule; GE:

General Electric®; FRC: functional residual capacity; DI: destructive index; AWUV: surface area of the walls of distal airspaces per unit of lung volume; LT: lung transplantation; calc: calculate [56].

At the same time, attempts are being made to evaluate the correlation of computer analysis data with PFT test results. In one of the first papers devoted to this problem, Nakano Y. et al. (2000) published a paper on the correlation of emphysema volume with pulmonary function tests (FEV1, FVC, RV, PEF, TLC, DLCO, VA). Emphysema volume (LAA%) was significantly correlated with FEV1, FEV1/FVC, PEF, RV/TLC, and DLCO/Va. LAA% was found to correlate more closely with FEV1 and FEV1/FVC (Figure 7) [14,78].

(A)



(B)

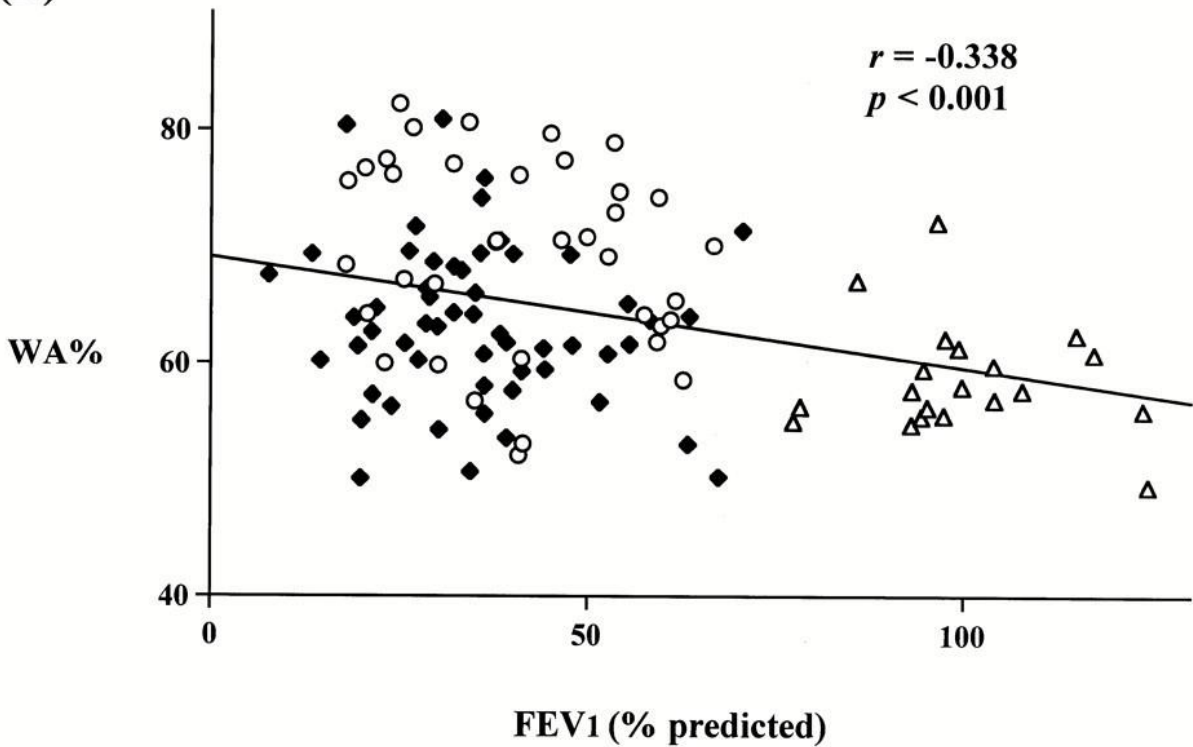


Figure 7. The ratio of FEV1 (percentage of prediction) to the volume of emphysema LAA% (A) and the thickness of the bronchi walls WA % (B) in 114 smokers. FEV1 correlated negatively with both LAA% ($LAA\% = -0.29 \times FEV1 + 45.7$, $r = -0.529$, $p <$

0.001) and WA% ($WA\% = -0.095 \times FEV1 + 69.1$, $r = -0.338$, $p < 0.001$). Solid diamonds: COPD patients with the LAA% more than 30% ($COPD > 30$); open circles: COPD patients with the LAA% less than 30% ($COPD \leq 30$), open triangles: asymptomatic smokers (Asymptomatics) [78].

A year later, a study by Arakawa A. et al. (2001) quantitatively assessed CT images during inspiration and expiration with different thresholds for low attenuation areas (-950, -910, -900, and -890 HU during inhalation and -930, -900, -810, -790, and -770 HU during exhalation). LAA% at the threshold of -950 during inspiration showed good correlation with FEV1 ($r^2 = 0.705$; $p \leq 0.0001$). LAA% at threshold of -950, -910 HU during inspiration showed good correlation with FEV1 /FVC ($r^2 = 0.700-0.752$; $p \leq 0.0001$). LAA% at the threshold of -930, -900, -810, -790, -770 HU during expiration showed good correlation with FEV1, FEV1 / FVC and DLCO / Va ($r^2 = 0.655-0.854$; $p \leq 0.0001$). A significant correlation was observed between the percentage of lung volume at the threshold of -900 HU and FEV1/FVC ($r^2 = 0.854$; $p \leq 0.0001$). The researchers also concluded that CT densitometry showed better correlation with lung function tests during expiration than during inspiration [14,35].

Table 2. Correlation between CT density on inspiration and expiration and functional test results [35].

Parameter	VC (% of predicted)	FEV1 (% of predicted)	FEV1/FEV (%)	DLCO/Va (% of predicted)
Mean attenuation of inspiration (HU)				
3D measurements	0.159	0.605	0.642	0.706
Percentage of lung volume (%)				
- 950	- 0.287	- 0.705	- 0.752	- 0.714
- 910	- 0.110	- 0.649	- 0.700	- 0.731
- 900	- 0.089	- 0.605	- 0.709	- 0.671
- 890	- 0.087	- 0.560	- 0.682	- 0.643
Mean attenuation of expiration (HU)				
3D measurements	0.213	0.685	0.833	0.841
Percentage of lung volume (%)				
- 930	- 0.399	- 0.780	- 0.655	- 0.734
- 900	- 0.352	- 0.831	- 0.854	- 0.788
- 810	- 0.122	- 0.723	- 0.752	- 0.805
- 790	- 0.108	- 0.699	- 0.721	- 0.784
- 770	- 0.099	- 0.685	- 0.704	- 0.764
B.I.	- 0.049	- 0.532	- 0.443	- 0.023

Also Zaporozhan J. et al (2005), analyzed the correlation of quantitative assessment of emphysema at inspiration and expiration with TLC, ITGV and RV and found a significant correlation between lung volume at inspiration and TLC ($r = 0.9$), lung volume at expiration with ITGV ($r = 0.87$) and RV ($r = 0.83$), volume of emphysema at expiration with ITGV ($r = 0.88$) and RV ($r = 0.93$), at inspiration ($r = 0.83$ and 0.88 , respectively) (Figure 8.) [100].

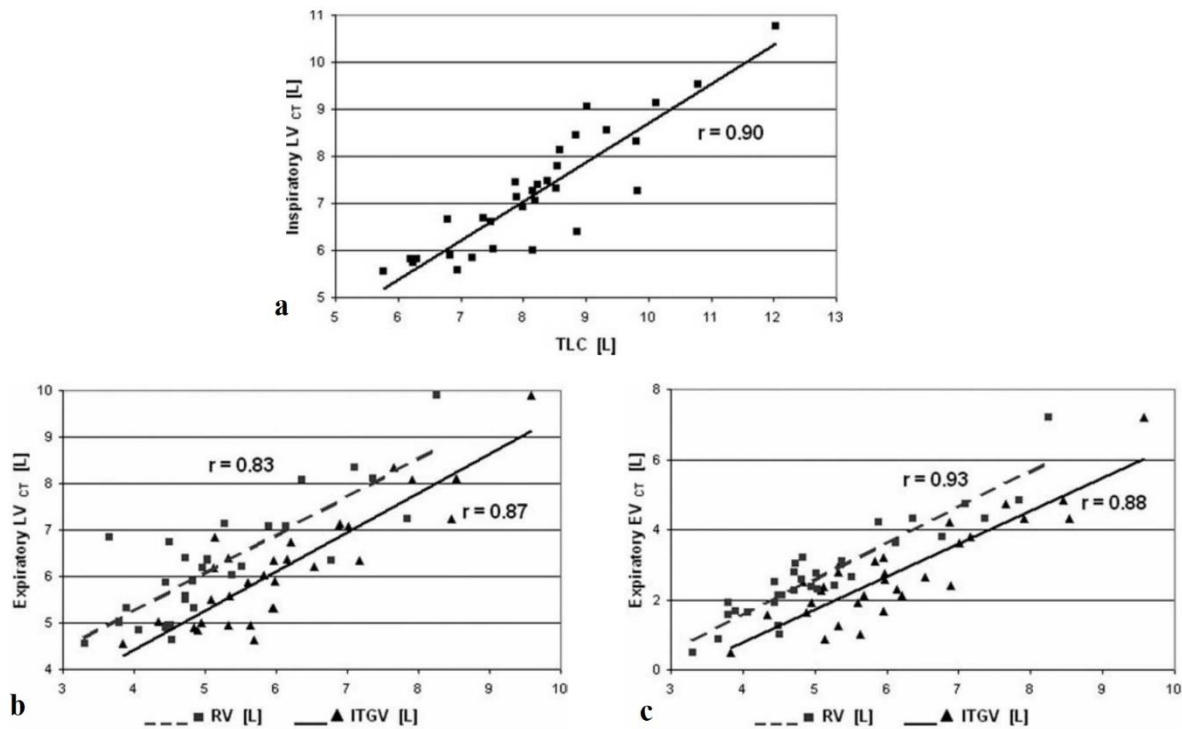


Figure 8. Correlation of quantitative assessment of pulmonary emphysema with PFT parameters. A. Correlation between inspiratory LV and TLC derived from PFT results. B. Correlation of expiratory LV with ITGV and RV C. Correlation of expiratory EV with ITGV and RV [100].

Zompatory M. et al (2002) compared the correlation of external respiratory function outcomes (TLC, FEV₁, RV, FEV₁/FVC) with LAA% in the processing of LDCT and HRCT. The percentage of emphysema determined with LDCT and HRCT was significantly correlated with the functional indices. The indicator of emphysema in HRCT correlated with TLC ($r = 0.87$; $p < 0.0001$), FEV₁ ($r = -0.53$; $p < 0.02$), RV ($r = 0.76$; $p = 0.004$), FEV₁/FVC ($r = -0.79$; $p = 0.0001$). The indicator of emphysema in LRCT

correlated with TLC ($r = 0.87$; $p < 0.0001$), FEV₁ ($r = -0.56$; $p < 0.01$), RV ($r = 0.78$; $p = 0.003$), FEV₁/FVC ($r = -0.8$; $p = 0.0001$) [102].

Boschetto P. et al (2005) compared PFT indicators in COPD patients with quantitatively confirmed and unconfirmed emphysema. The analysis showed the strongest association between MSCT emphysema assessment and RV/TLC ratio ($r = -0.557$, $p = 0.003$), as well as FEV₁ ($r = -0.480$, $p = 0.013$), FEV₁/FVC ($r = -0.659$, $p = 0.0003$), Kco ($r = -0.615$, $p = 0.0008$) (Figure 9) [40].

	<i>r</i> value	<i>p</i> value
Clinical variables		
BODE index	0.589	0.008
BMI (kg/m ²)	-0.525	0.006
Dyspnoea (MMRC score)	0.581	0.004
IC/TLC	-0.557	0.003
FEV ₁ (% predicted)	-0.480	0.013
FEV ₁ /FVC (%)	-0.659	0.0003
FRC (% predicted)	0.587	0.002
Kco (% predicted)	-0.615	0.0008
RV (% predicted)	0.414	0.03
Biological variables		
Eosinophils ($\times 10^3$ cells/mg)†	0.409	0.04

BODE, body mass index, airflow obstruction, dyspnoea, exercise performance; BMI, body mass index; MMRC, modified Medical Research Council; IC/TLC, inspiratory capacity/total lung capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FRC, functional residual capacity; KCO, carbon monoxide transfer coefficient; RV, residual volume.
*Range 1.3–35.5%. †Log transformed value.

Figure 9. Correlation between MSCT scoring and clinical and biological indicators in COPD patients [40].

Park Y. et al (2008) developed a system that, when analyzing CT images, divides lung tissue into 4 types of zones represented with different colours: normal parenchyma, areas of bronchial obstruction, areas of mild emphysema, and areas of marked (severe)

emphysema (normal lung - NL, bronchiolitis obliterans - BO, mild emphysema - ME, and severe emphysema - SE, respectively). On this basis, they introduced the concept of a structural emphysema index calculated according to the formula $0.3 * ME \% + SE \%$, the value of which had a better correlation with lung function tests than the emphysema index based only on lung density: $r=0.71$ for FEV₁/FVC; $r = 0.54$ for diffusing capacity (DLCO) (Figure 10) [14,83].

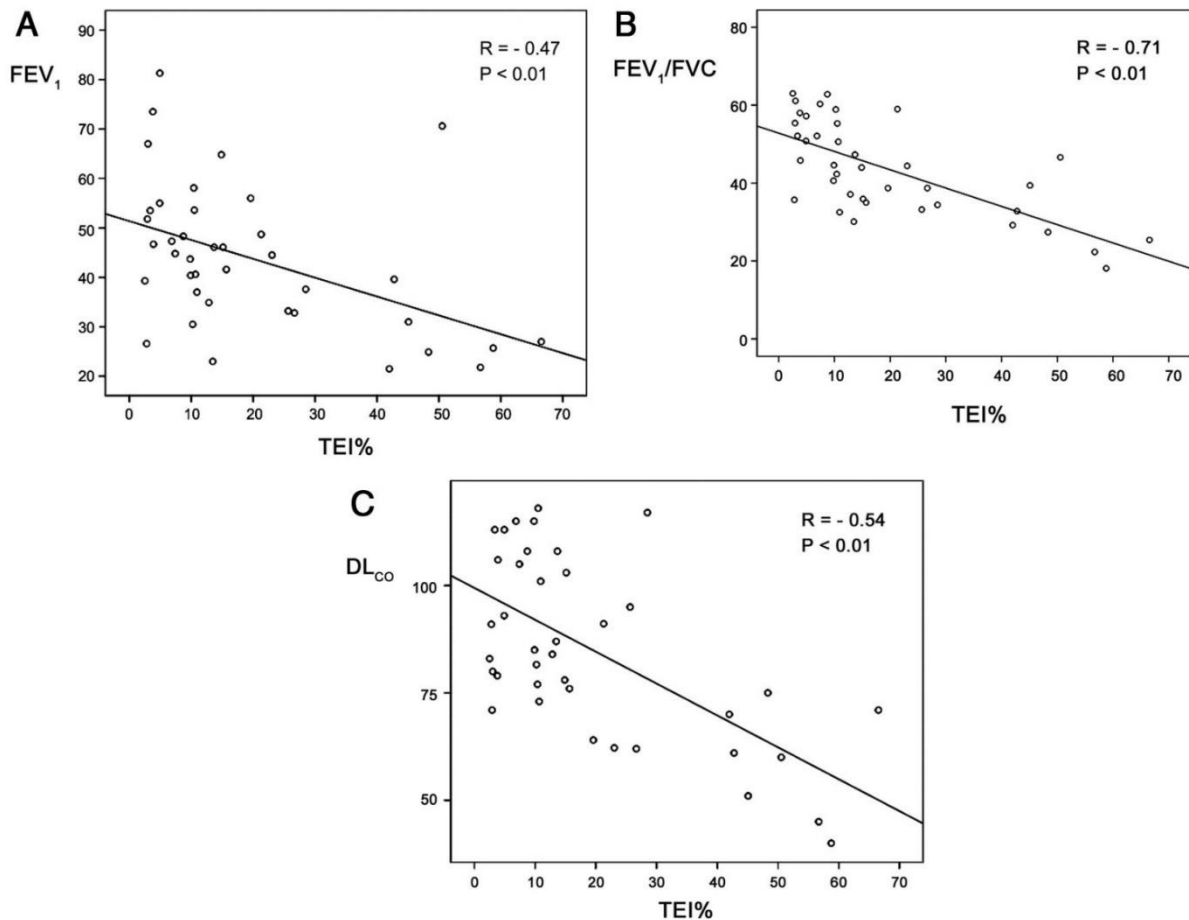


Figure 10. Correlation between TEI and FEV₁ (A), FEV₁/FVC (B), and DL_{CO} (C) according to Spearman correlation analysis. TEI correlated negatively with all of the PFT parameters and also showed better correlation with FEV₁/FVC (B) than with FEV₁ (A) or DL_{CO} (C). *TEI, emphysema index of texture-based quantification at HRCT ($=0.3 * \text{area fraction of mild emphysema} + \text{area fraction of severe emphysema}$) [83].

In a study by S.E. D'Anna et al. (2013), the percentage of emphysema was inversely correlated with the ratio of FEV₁/FVC before and after bronchodilator use ($r = -0.44$, $p = 0.002$ and $r = -0.39$, $p = 0.005$, respectively), DLCO ($r = -0.64$, $p = 0.0003$),

and DLCO/Va ($r = -0.68$, $p < 0.0001$). A weak positive correlation was also found with TLC ($r = 0.28$, $p = 0.048$) (Figure 11) [11,48].

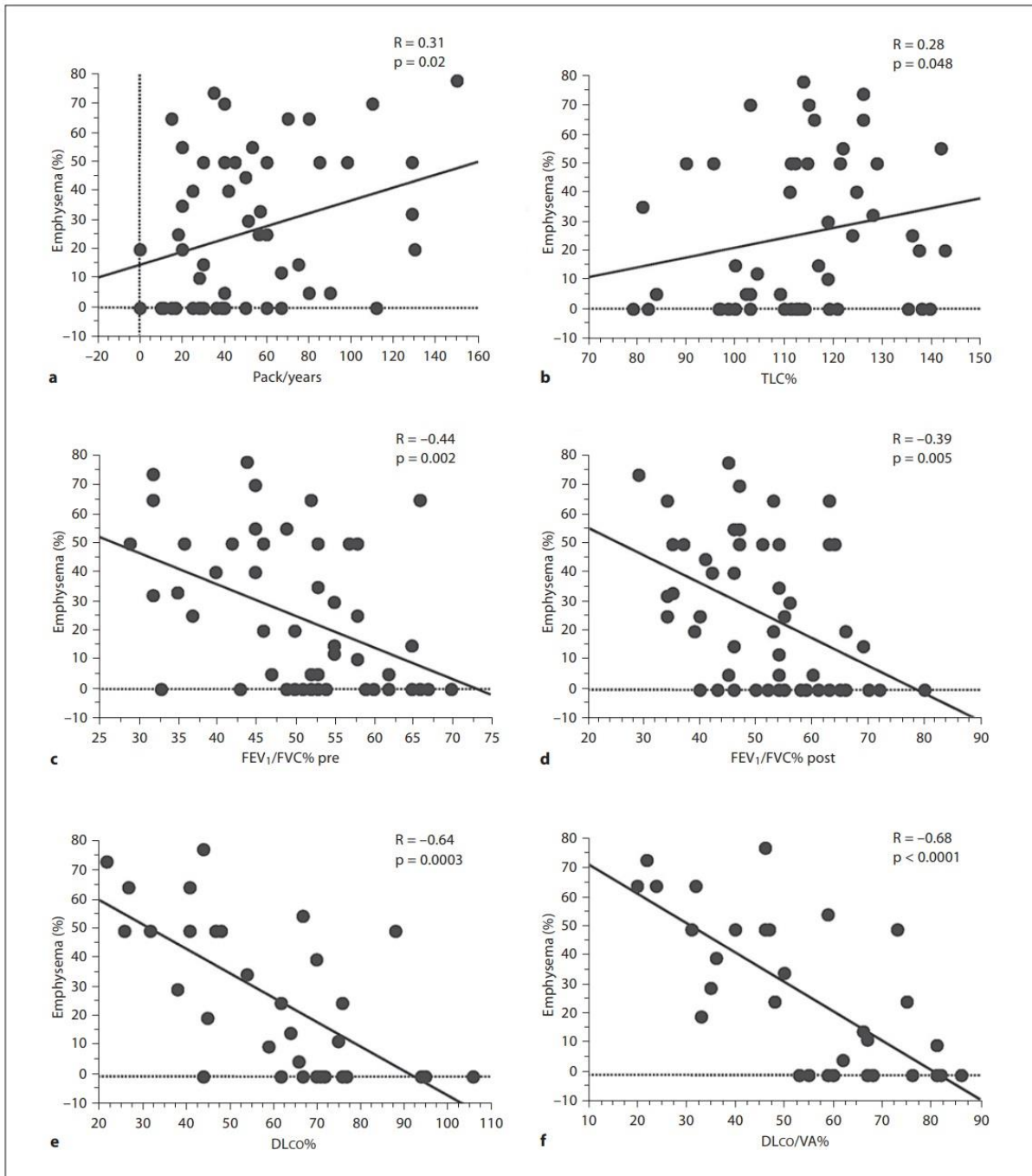


Figure 11. Regression analysis showed a significant correlation between the percentage of emphysema on MSCT, number of pack-years of smoking (a), and TLC (b). A negative significant association was observed between the percentage of emphysema and pre-bronchodilator (pre) FEV₁/FVC% (c), post-bronchodilator (post) FEV₁/FVC% (d), DLCO% values (e), and DLCO/VA% values (f) [48].

J. D. Schroeder et al (2013) examined the relationship between MSCT during inspiration (≤ 950 HU) and expiration (≤ 856 HU) with spirometry data of disease severity in cigarette smokers with and without COPD (FEV1 and FEV1/FVC). The correlation between LAA-856 and FEV1, FEV1/FVC ($r = -0.77$ and -0.84 , respectively) is stronger than the correlation between LAA- 950 and FEV1 and FEV1/FVC ($r = -0.67$ and $r = -0.76$, respectively) (Figure 12.) [86].

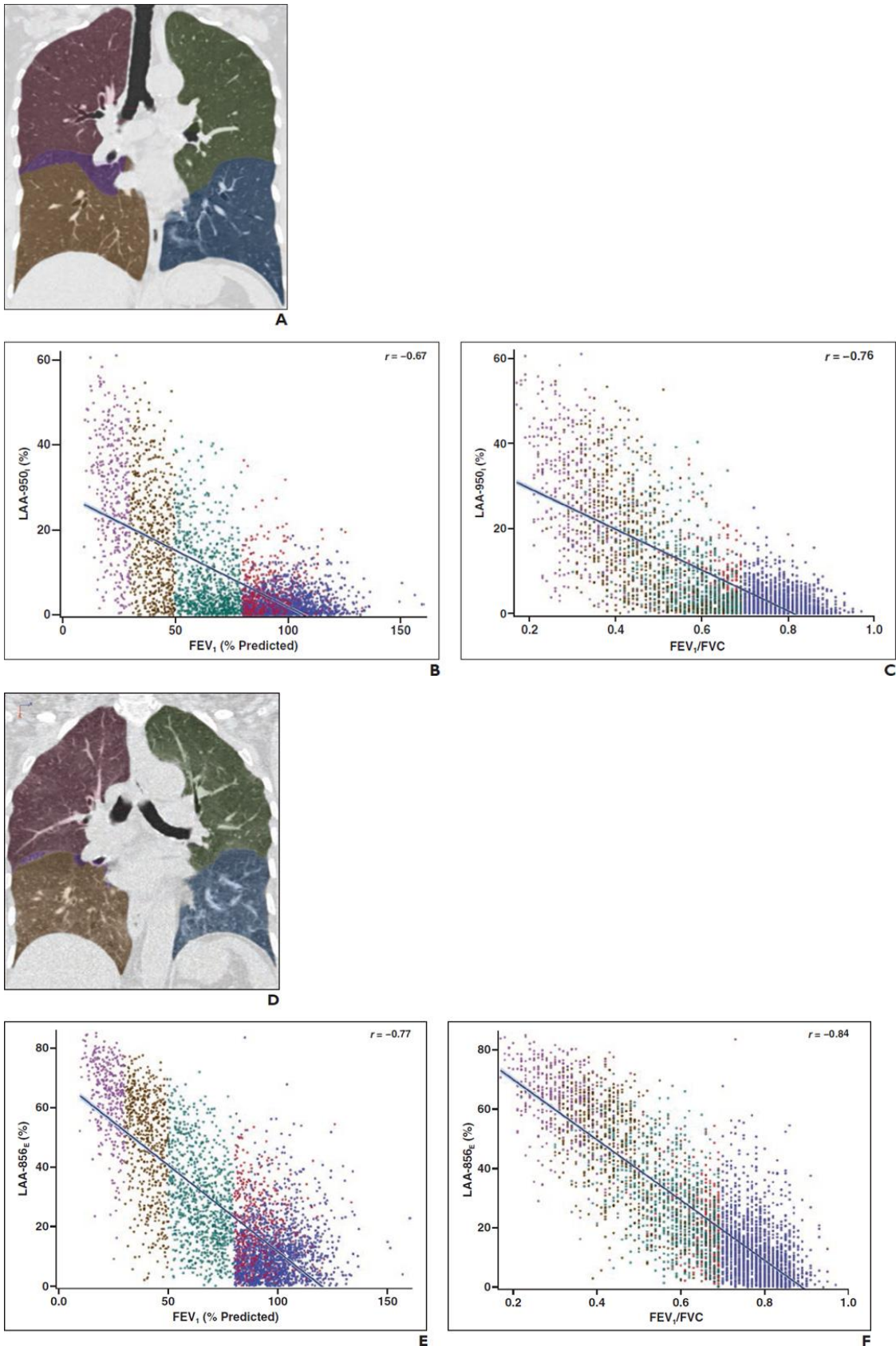


Figure 12. Correlation of quantitative CT data with spirometry data grouped by disease severity according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) in 4,062 patients. A, Sample inspiratory CT scan shows lobar

segmentation in a subject with a smoking history of at least 10 pack-years. Red = right upper lobe, purple = right middle lobe, brown = right lower lobe, green = left upper lobe, blue = left lower lobe. **B**, Scatterplot shows percentage of low-attenuation areas ≤ -950 HU on inspiratory CT, which we refer to as “LAA-950I,” and forced expiratory volume in 1 second (FEV1). Line shows best-fit linear correlation. Blue = control subjects (smokers without COPD), red = subjects with GOLD stage 1 disease, green = subjects with GOLD stage 2 disease, brown = subjects with GOLD stage 3 disease, purple = subjects with GOLD stage 4 disease. **C**, Scatterplot shows LAA-950I and ratio of FEV1 to forced vital capacity (FVC). Line shows best-fit linear correlation. Blue = control subjects (smokers without COPD), red = subjects with GOLD stage 1 disease, green = subjects with GOLD stage 2 disease, brown = subjects with GOLD stage 3 disease, purple = subjects with GOLD stage 4 disease. **D**, Sample expiratory CT scan shows lobar segmentation in a subject with a smoking history of at least 10 pack-years. Red = right upper lobe, purple = right middle lobe, brown = right lower lobe, green = left upper lobe, blue = left lower lobe. **E**, Scatterplot shows percentage of low-attenuation areas ≤ -856 HU on expiratory CT, which we refer to as “LAA-856E,” and FEV1. Line shows best-fit linear correlation. Blue = control subjects (smokers without COPD), red = subjects with GOLD stage 1 disease, green = subjects with GOLD stage 2 disease, brown = subjects with GOLD stage 3 disease, purple = subjects with GOLD stage 4 disease. **F**, Scatterplot shows LAA-856E and FEV1/FVC ratio. Line shows best-fit linear correlation. Blue = control subjects (smokers without COPD), red = subjects with GOLD stage 1 disease, green = subjects with GOLD stage 2 disease, brown = subjects with GOLD stage 3 disease, purple = subjects with GOLD stage 4 disease [86].

Searching for the optimal threshold of lung tissue density for the best correlation of quantitative CT assessment with parameters of external respiratory function, Wang Z. et al. (2013) found that LAA% had a strong correlation with measures of airway obstruction, such as FEV1 ($r = 0.578 \sim 0.726$, $p < 0.001$), FEV1/FVC ratio ($r = 0.634 \sim 0.795$, $p < 0.001$), and predicted DLCO% ($r = 0.528 \sim 0.707$, $p < 0.001$). The indicators

characterizing lung volume, RV/TLC and predicted RV% - showed moderate correlation with LAA% (Table 3.) [96].

Table 3. Correlation between percentage of emphysema and PFT results [92].

Pulmonary function test measurements						
	RV/TLC (%)	RV (% pred.)	FEV ₁	FEV ₁ (% pred.)	FEV ₁ /FVC (%)	DLco (%pred.)
RUL	0.563, -945 HU (0.485, -945 HU)	0.632, -930 HU (0.573, -925 HU)	-0.592, -950 HU (-0.546, -945 HU)	-0.683, -940 HU (-0.615, -945 HU)	-0.760, -925 HU (-0.718, -925 HU)	-0.703, -950 HU (-0.696, -950 HU)
RML	0.482, -960 HU (0.416, -965 HU)	0.525, -945 HU (0.460, -950 HU)	-0.511, -965 HU (-0.482, -965 HU)	-0.578, -955 HU (-0.522, -965 HU)	-0.634, -945 HU (-0.585, -950 HU)	-0.528, -965 HU (-0.511, -965 HU)
RLL	0.579, -945 HU (0.524, -945 HU)	0.629, -940 HU (0.579, -935 HU)	-0.582, -945 HU (-0.578, -940 HU)	-0.674, -945 HU (-0.634, -945 HU)	-0.735, -935 HU (-0.718, -935 HU)	-0.625, -950 HU (-0.624, -955 HU)
LUL	0.576, -950 HU (0.518, -950 HU)	0.648, -935 HU (0.607, -930 HU)	-0.578, -960 HU (-0.552, -960 HU)	-0.672, -950 HU (-0.627, -950 HU)	-0.740, -935 HU (-0.715, -935 HU)	-0.651, -955 HU (-0.648, -955 HU)
LLL	0.565, -945 HU (0.511, -945 HU)	0.621, -935 HU (0.574, -935 HU)	-0.544, -945 HU (-0.538, -945 HU)	-0.660, -945 HU (-0.624, -945 HU)	-0.708, -930 HU (-0.685, -930 HU)	-0.563, -950 HU (-0.550, -950 HU)
Upper lobe	0.580, -950 HU (0.513, -950 HU)	0.649, -935 HU (0.600, -930 HU)	-0.599, -960 HU (-0.567, -955 HU)	-0.692, -950 HU (-0.639, -950 HU)	-0.765, -935 HU (-0.735, -930 HU)	-0.688, -955 HU (-0.688, -955 HU)
Lower lobe	0.590, -945 HU (0.539, -945 HU)	0.644, -940 HU (0.599, -935 HU)	-0.582, -945 HU (-0.581, -940 HU)	-0.689, -945 HU (-0.655, -945 HU)	-0.744, -935 HU (-0.729, -935 HU)	-0.619, -950 HU (-0.619, -950 HU)
Left lung	0.606, -950 HU (0.555, -950 HU)	0.675, -935 HU (0.639, -930 HU)	-0.596, -955 HU (-0.586, -950 HU)	-0.708, -945 HU (-0.675, -945 HU)	-0.770, -935 HU (-0.755, -930 HU)	-0.656, -955 HU (-0.660, -955 HU)
Right lung	0.601, -950 HU (0.537, -945 HU)	0.669, -935 HU (0.622, -930 HU)	-0.619, -950 HU (-0.599, -945 HU)	-0.721, -945 HU (-0.673, -945 HU)	-0.794, -930 HU (-0.774, -930 HU)	-0.707, -955 HU (-0.714, -950 HU)
Entire lung	0.613, -950 HU (0.556, -945 HU)	0.681, -935 HU (0.642, -930 HU)	-0.618, -950 HU (-0.605, -945 HU)	-0.726, -945 HU (-0.687, -945 HU)	-0.795, -935 HU (-0.781, -930 HU)	-0.696, -955 HU (-0.706, -955 HU)

All *r* values have $P < 0.001$

M. Paoletti et al. (2015), comparing quantitative CT inspiration and expiration data with FEV1, FVC, RV, TLC, and VC also found a strong correlation of %LAA-950insp and %LAA-910exp, when exceeding mean values, with predicted DLCO, in contrast to FEV1/FVC. Conversely, % LAA-950insp and %LAA910exp values that were below the mean correlated with FEV1/VC but not with DLCO. Thus, the authors showed that the relationship between lung function and destruction of CT parenchyma in COPD is not linear, that there is a significant correlation with mild destruction of parenchyma FEV1/VC, with more evident parenchymal destruction DLCO% (Figure 13) [14,82].

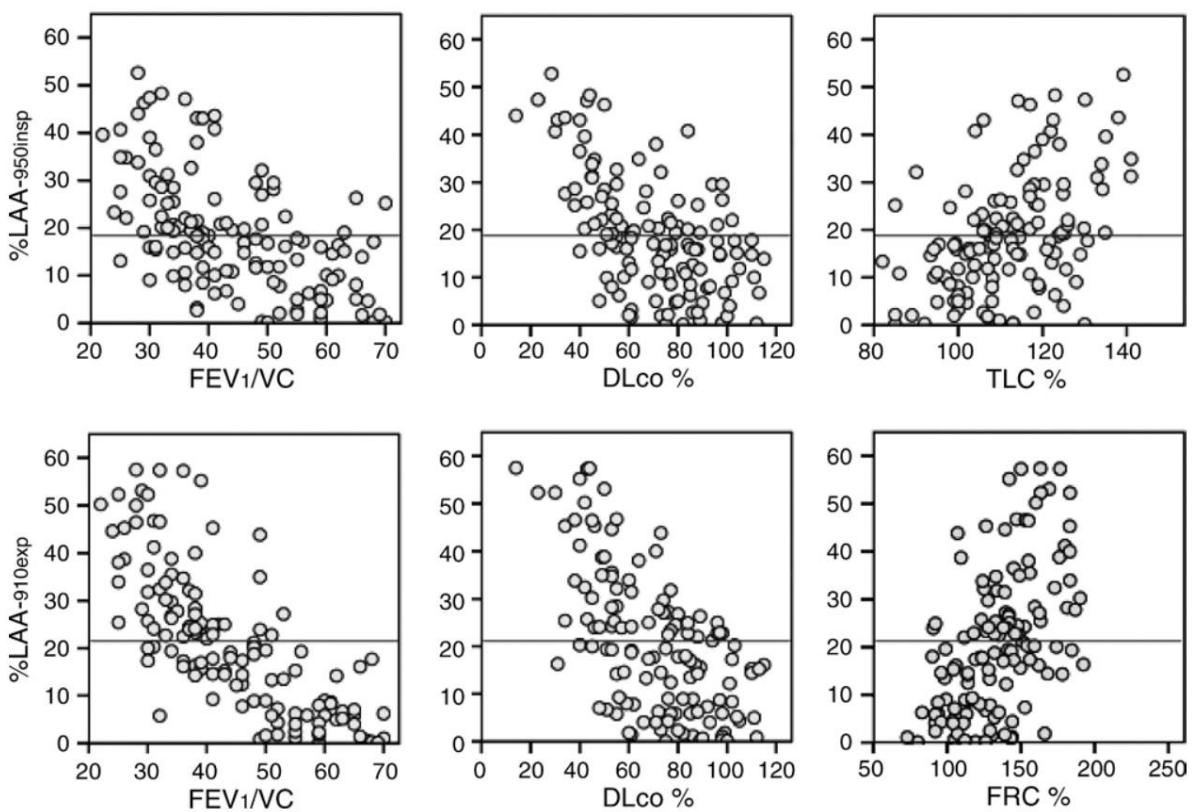


Figure 13. Correlation between the percentage of emphysema %LAA and functional test data on linear regression models. Correlations between pulmonary function variables and %LAA show lower dispersion when considering %LAA2910exp with respect to %LAA2950insp. Horizontal lines represent mean values of %LAA2950insp and %LAA2910exp (19.1% and 22.0%, respectively). A nonlinear relationship profile, depending on level of %LAA increase, can be observed for both FEV1/VC and Dlco% [82].

Nambu A. et al. (2015) compared quantitative CT results for inspiration (%LAA-950ins, %LAA-910ins, and %LAA-856ins) and expiration (%LAA-856exp) with diffusivity and found that DLCO/VA was more strongly associated with the 15th percentile HU ($r(2) = 0.440$, $p < 0.001$), followed by %LAA-950ins ($r(2) = 0.417$, $p < 0.001$). (Figure 14) [79].

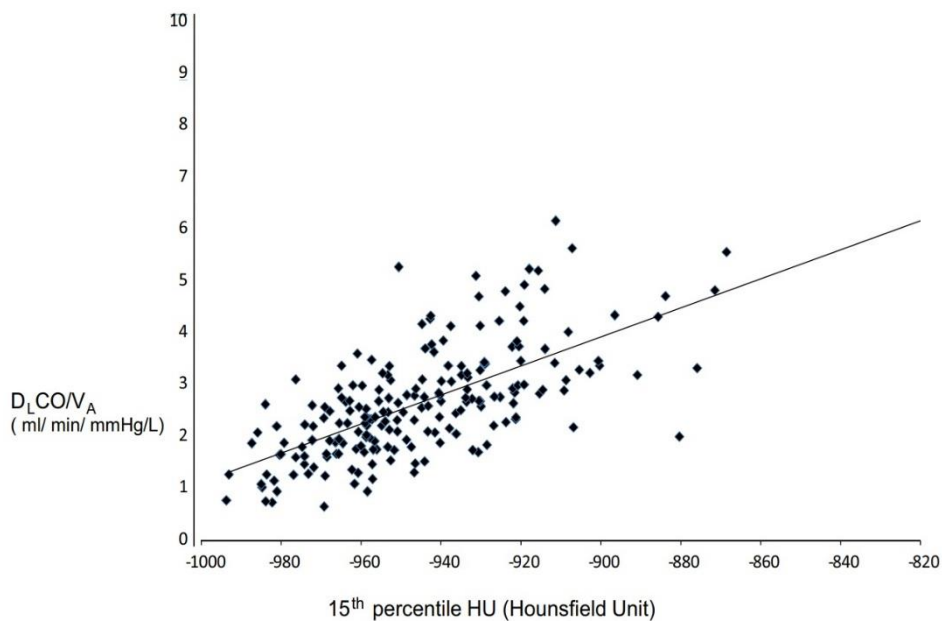


Figure 14. Correlation between DLCO/VA and the 15th percentile HU. A moderate positive correlation is seen. The regression equation was as follows: $DLCO/VA = 0.023 * 15th\ percentile\ HU + 24.855$, $R^2 = 0.440$ [79].

In the group of smokers with COPD in the study by D. Zhang et al (2018), LAA% (-950 HU) correlated negatively with DLCO/VA ($r = -0.62$, $p = 0.00$) but positively with RV/TLC ($r = 0.59$, $p = 0.00$) [101]

M.Occhipinti et al (2018) observed the strongest correlation between %LAA-856exp (during expiration) and FEV1/VC, %LAA-856exp and FEV1/FVC (Figure 15). [81].

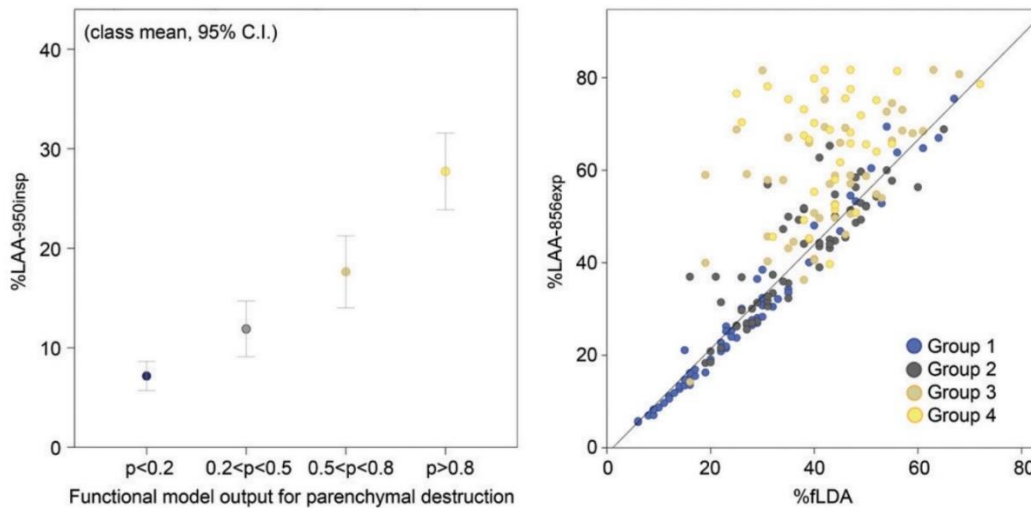


Figure 15. Functional model groups and the correlation between the percentage of lung attenuation area with values below -856 HU during expiration (%LAA-856exp) and the percentage of low-density functional area (%fLDA) by performance group. (a) Modified box-and-whisker plot of mean values with corresponding 95% confidence intervals. The plot shows the distribution of percentage of lung attenuation area with values below -950HU at inspiration (%LAA-950insp) across the four probability output groups of the logistic regression model. Group 1 ($n = 63$) represents a predicted probability output between 0 and 0.2, group 2 ($n = 61$) represents a predicted probability output between 0.2 and 0.5, group 3 ($n = 44$) represents a predicted probability output between 0.5 and 0.8, and group 4 ($n = 34$) represents a predicted probability output between 0.8 and 1. These groups have significantly different %LAA2950insp ($P, .01$). (b) Relationship between %LAA2856exp and percentage of functional low-density area across the four output groups of the logistic regression model. Patients with milder emphysema (group 1) are distributed along the regression line ($r = 0.89$), whereas patients with more severe parenchymal destruction (groups 3 and 4) are scattered from this fitted line [81].

Job E. de Boer et al (2019) %LAA-950 showed significant inverse correlation with three spirometry indicators: FEV1, predicted FEV1%, and FEV1/FVC, with the strongest correlation with FEV1/FVC (Table 4) [49].

Table 4. Spearman correlation coefficient between percent volume of emphysema and PFT parameters.

%LAA-950 per iDose ⁴ level							
	1	2	3	4	5	6	7
Body mass index							
BMI ISP6	-.439*	-.439*	-.429*	-.426*	-.418*	-.405	-.416*
BMI ISP7	-.455*	-.450*	-.450*	-.444*	-.433*	-.444*	-.438*
BMI ISP7d	-.424*	-.424*	-.424*	-.424*	-.408	-.423*	-.404
GOLD stage							
GOLD ISP6	.489*	.489*	.489*	.489*	.497*	.513*	.518*
GOLD ISP7	.456*	.467*	.467*	.467*	.492*	.469*	.469*
GOLD ISP7d	.469*	.469*	.469*	.469*	.525*	.492*	.493*
Pulmonary function tests							
FEV ₁ ISP6	-.458*	-.458*	-.464*	-.465*	-.475*	-.507*	-.510*
FEV ₁ ISP7	-.430*	-.442*	-.442*	-.445*	-.471*	-.453*	-.460*
FEV ₁ ISP7d	-.475*	-.475*	-.475*	-.475*	-.509*	-.488*	-.493*
FEV ₁ % ISP6	-.551**	-.551**	-.554**	-.556**	-.564**	-.588**	-.591**
FEV ₁ % ISP7	-.526**	-.532**	-.532**	-.534**	-.544**	-.539**	-.542**
FEV ₁ % ISP7d	-.544**	-.544**	-.544**	-.544**	-.590**	-.574**	-.572**

Extension of Table 4

FVC ISP6	.090	.090	.101	.104	.097	.069	.080
FVC ISP7	.125	.109	.109	.114	.092	.122	.115
FVC ISP7d	.101	.101	.101	.101	.053	.105	.105
FEV ₁ /FVC ISP6	-.809**	-.809**	-.820**	-.823**	-.825**	-.838**	-.845**
FEV ₁ /FVC ISP7	-.799**	-.800**	-.800**	-.807**	-.812**	-.813**	-.814**
FEV ₁ /FVC ISP7d	-.814**	-.814**	-.814**	-.814**	-.834**	-.841**	-.838**
CCQ							
CCQ ISP6	.499*	.499*	.521*	.521*	.531*	.562**	.579**
CCQ ISP7	.507*	.510*	.510*	.510*	.523*	.550**	.560**
CCQ ISP7d	.566**	.566**	.566**	.566**	.550*	.572**	.607**

ISP IntelliSpace Portal, ISP7d ISP7 with denoising filter, %LAA-950 percentage of lung voxels with attenuation < -950 HU, BMI body mass index, FEV₁ forced expiratory volume in 1 s, FEV₁% pred forced expiratory volume in the first second as percentage of predicted, FVC functional vital capacity, CCQ Clinical COPD Questionnaire scores *p < 0.05; **p < 0.001 [49].

S. M. Abd elsalam et al (2020) showed in their study that there is a highly significant negative correlation between FEV1/FVC ratio and all indices of right and left and upper and lower lung density ($p < 0.01$ and $r \geq 0.4$) (Table 5.) [32].

Table 5. Correlation between percentage of emphysema and functional tests' results.

	FEV1	FVC	FEV1/FVC
Multi-detector CT parameters	Extent of emphysema (- 950 HU)		
Right lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.317*	- 0.161
	<i>p</i> value	0.025	0.264
Right upper lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.434**	- 0.284*
	<i>p</i> value	0.002	0.045
Right lower lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.344*	- 0.186
	<i>p</i> value	0.015	0.197
Left lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.313*	- 0.272
	<i>p</i> value	0.027	0.056
Left upper lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.493**	- .324*
	<i>p</i> value	< 0.001	0.022
Left lower lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.448**	- .260
	<i>p</i> value	0.001	.068
Both lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.313*	- 0.272
	<i>p</i> value	0.027	0.056
Both upper lung LD index%	<i>r</i> value	- 0.460**	- .300*
			0.003
			- .591**

Extension of Table 5

Both lower lung LD index%	<i>r</i> value	-0.397**	-0.219	-.543**
	<i>p</i> value	0.004	0.126	<0.001

Data given are r2 value

*p value < 0.05

**p value < 0.001

Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)*

Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) ** [32].

Song L. et al. (2020) quantified CT images from 172 patients and determined total lung volume and emphysema index at inspiration and expiration, with emphysema index calculated as the percentage of voxels with density values below the threshold of -950 HU to the total number of voxels in the whole lung (Table 1). Total lung volume at inspiration showed moderate to very strong correlation with TLC, RV, FVC, and FEV1/FVC ($r = 0.81, 0.60, 0.56,$ and -0.49 , respectively; $p < 0.001$). Total lung volume at expiration showed moderate to strong correlation with TLC, RV, and FEV1/FVC ($r = 0.75, 0.66,$ and -0.43 , respectively; $p < 0.001$). The index of emphysema at expiration showed a moderate negative correlation with Kco% ($r = -0.42$; $p < 0.001$) (Table 6) [90].

Table 6. Correlation between emphysema volume parameters and PFT results in 172 patients with stage 3 or 4 COPD according to GOLD (Spearman coefficient).

	FEV1 (mL)	FEV1% (% Pred)	TLC (mL)	TLC% (% Pred)	RV (mL)	RV (% Pred)	FVC (mL)	FVC% (% Pred)	FEV1/FVC (%)	RV/TLC (%)	KCO% (% Pred)	DLCO% (% Pred)
TLVIN (mL)	0.36***	-0.10	0.81***	0.20**	0.60***	0.30***	0.56***	0.04	-0.49***	-0.14	0.12	0.1
TLVEX (mL)	0.17**	-0.24**	0.75***	0.22**	0.66***	0.37***	0.37***	-0.09	-0.43***	0.08	-0.01	-0.04
TLVDiff (%)	0.34***	0.32***	-0.05	-0.12	-0.23**	-0.20**	0.29***	0.25**	-0.04	-0.43***	0.22*	0.25**
TESIN (%)	-0.24**	-0.26***	0.22*	0.36***	0.22**	0.27***	0.05	0.07	-0.21**	0.1	0.36***	-0.26**
TESEX (%)	-0.27**	-0.31***	0.24**	0.34***	0.26**	0.29***	-0.01	0.01	-0.18**	0.19*	-0.42***	-0.34***
TESDiff (%)	0.24**	0.29***	-0.21*	-0.23**	-0.28**	-0.21**	0.13	0.11	0.02	-0.28**	0.37***	0.36***
P15IN (HU)	0.20**	0.23**	-0.23*	0.35***	-0.20**	-0.24**	-0.11	-0.12	0.23**	0.06	0.36***	0.27**
P15EX (HU)	0.28***	0.33***	0.26**	-0.35***	-0.27**	-0.29***	-0.01	-0.04	0.18*	0.19*	0.44***	0.37***
P15Diff (%)	0.31***	0.37***	-0.22*	-0.23**	-0.31**	-0.25**	0.18*	0.15	0	0.34***	0.41***	0.40***

Notes: At least moderate positive or negative statistical correlations with coefficients $r \geq 0.40$ or ≤ -0.40 are highlighted in bold ($r=0\sim 0.19$, no or very weak correlation; $r=0.20\sim 0.39$, weak correlation; $r=0.40\sim 0.59$, moderate correlation; $r=0.60\sim 0.79$, strong correlation; $r=0.80\sim 1$, very strong correlation; $*p<0.05$, $**p<0.01$, $***p<0.001$). Abbreviations: TLV, total lung volume; TES, total emphysema score; P15, 15th percentile of lung attenuation distribution curve; IN, inspiration; EX, expiration; Diff, percentage difference between inspiration and expiration; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; TLC, total lung capacity; RV, residual volume; FVC, forced vital capacity; DLCO, carbon monoxide diffusing capacity; KCO, carbon monoxide transfer coefficient [90].

A.M. Fischer et al. (2020) showed a very strong correlation of the results with the Tiffeneau index when analyzed with two different types of image reconstructions (soft and hard kernels: B31s and B60s). The correlation coefficients $p = -0.86$ ($p < 0.0001$) and $p = -0.85$ ($p < 0.0001$) were almost identical, indicating that it is possible to use one of these two types of reconstructions to analyze images and obtain a reliable result [14,52].

Kyle A. Hasenstab et al. (2021) developed a scale to assess the severity of COPD using MSCT data based on their own CNN (Table 7) [62].

Table 7. COPD severity rating scale according to MSCT [62].

Stage	Emphysema percentage		Percentage of total lung tissue involved
Norm	<1	or	<10
Mild	>1	and	10-33
Moderate	1-1.5	or	33-50
Severe	1.5-3	or	50-66
Very severe	>3	and	>66

Using AI, they distinguished areas of emphysematous rearrangement from air traps by analyzing inspiration and expiration data. The threshold density of emphysema areas was assumed to be -950HU. The percentage of total lung tissue affected was represented by a combination of emphysematous changes and air traps. There was a high correlation between the GOLD stages determined by spirometry data and similar stages based on MSCT. There were also data on higher information content and prognostic accuracy in

terms of patient progression and mortality when a combination of these two staging methods was used [62].

Thus, despite numerous papers dealing with emphysema, the following problems remain unsolved:

1. The presence of emphysema in the patient and its volume are not included in the criteria for COPD
2. There is no consensus on the impact of the presence of emphysema on the COPD severity
3. Although a threshold for emphysema density of -950 HU has been established, there is no consensus in the literature on this criterion,
4. There is no clear understanding of the principles for measuring emphysema
5. There is no evidence of reproducibility of results when evaluating emphysema volume with different software
6. There is evidence that the technical parameters of scanning affect the results of emphysema volume measurement by software.

CHAPTER 2. MATERIALS AND METHODS

General Features of Trial Materials

To solve **Tasks 1 and 2**, a retrospective analysis of chest MSCTs was performed with a follow-up database of patient CTs to test automated systems for pulmonary emphysema analysis (Database Registration Certificate RU № 2020621088) [7,11].

The database was compiled based on structured depersonalized CT data from 150 patients with different types of pulmonary emphysema, including cases with a combination of lung cavities and bronchiectasis; a control group was formed from healthy patients (a total of three equal groups of 50 patients). All studies were performed with the Toshiba Aquilion 32 CT scanner, with identical technical parameters of scanning/imaging. A conclusion about the presence or absence of emphysema confirmed by two radiologists specialized in thoracic radiology served as the I/E criterion [7,11].

The database combines lung CT scans with pathology exposed in a lung window (DICOM and JPEG formats), the quantitative assessment data for pathology: the extent of damage with two types of threshold assessment, the type of emphysema (Fig. 16) [11].

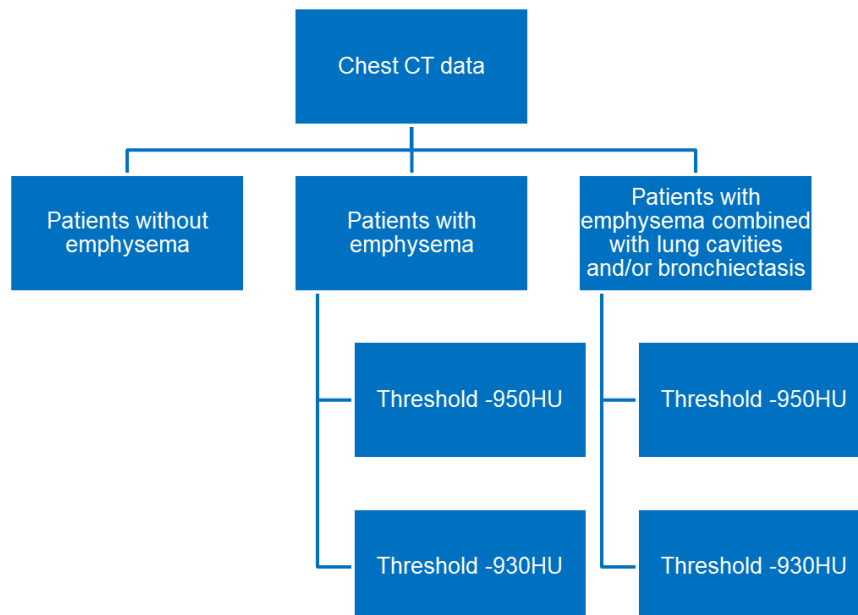


Figure 16. Database Structure [7,11].

Study Design

Retrospective research of patients in 2017-2019 (Fig. 17).

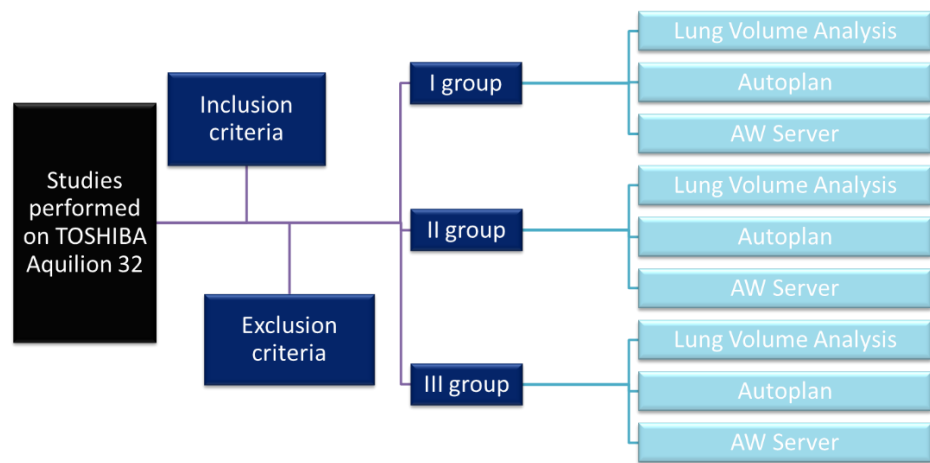


Figure 17. Study Design [7,11].

The first group consisted of patients in whom MSCTs did not confirm pulmonary pathology. Patients with pulmonary emphysema in the form of isolated pathology formed the second group. Patients with pulmonary emphysema together with bronchiectasis and/or destructive changes formed the third group.

Inclusion Criteria:

- history of lung surgeries;
- confirmed emphysema caused by α 1-antitrypsin deficiency;
- Additionally for Groups 1 and 2:
 - confirmed bronchiectasis, lung cavities, or infiltrates.

Study Protocol

Imaging Protocol. CT scans were performed with Toshiba Aquilion 32 and AQUILION PRIME, slice thickness: 1.0 mm, spiral pitch factor: 0.84, kVp (peak x-ray voltage): 120 kV. Images were reconstructed with FC07 kernel. This is a standard convolution kernel for a Toshiba used to reconstruct raw images and obtain a so-called ‘lung window’ [7,11].

Image Analysis. For image analysis, we used three programs for automated lung segmentation and emphysema volume measurement by quantitative assessment of the

area of abnormal density in the lung parenchyma, obtaining percent to liter ratio and with visual color mapping. Lung Volume Analysis (TOSHIBA, Japan) (Fig. 18.), an independent program Autoplan (Russia) (Fig. 19.) and a workstation AWServer (GENERAL ELECTRIC, USA) (Fig. 20.).

In advance, we manually set a starting point for lung segmentation at the level of the tracheal bifurcation for both Lung Volume Analysis and Autoplan; for AW Server, this was done automatically.

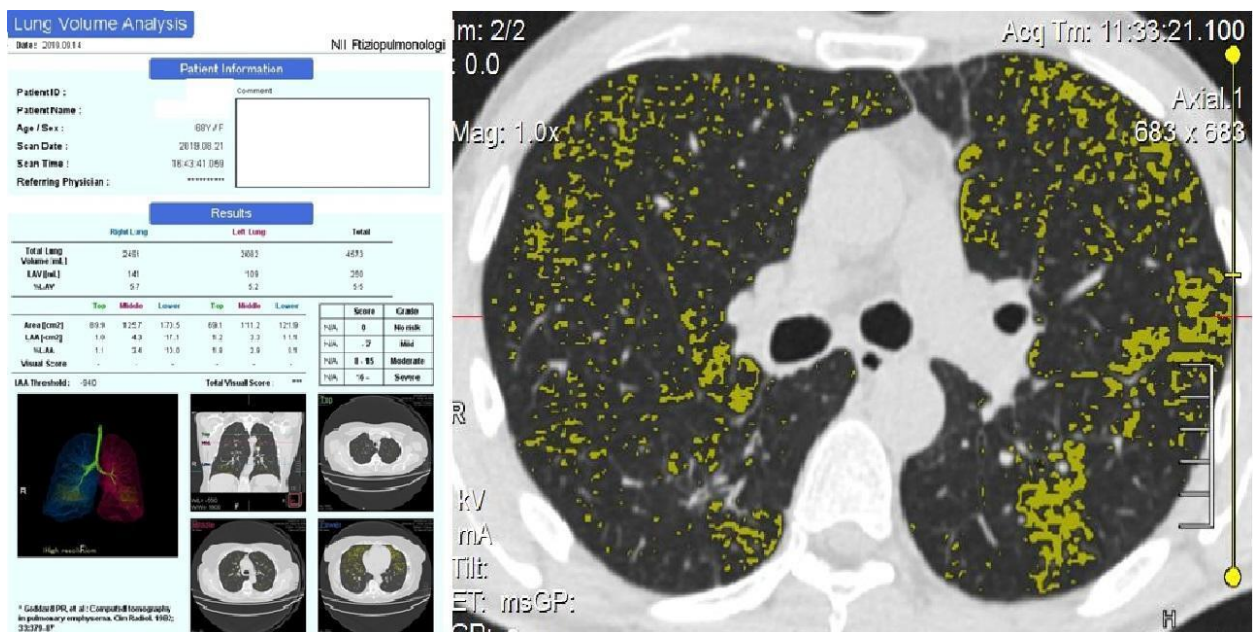


Figure 18. Example of emphysema volume calculation based on total lung tissue volume. Lung Volume Analysis. Lung segmentation is performed automatically, and the starting point is set manually at the level of the tracheal bifurcation. Detectable emphysematous changes are highlighted in yellow. The final table shows the extent of damage (ml) and the percentage of damage to lung tissue, separately for each lung and in total.

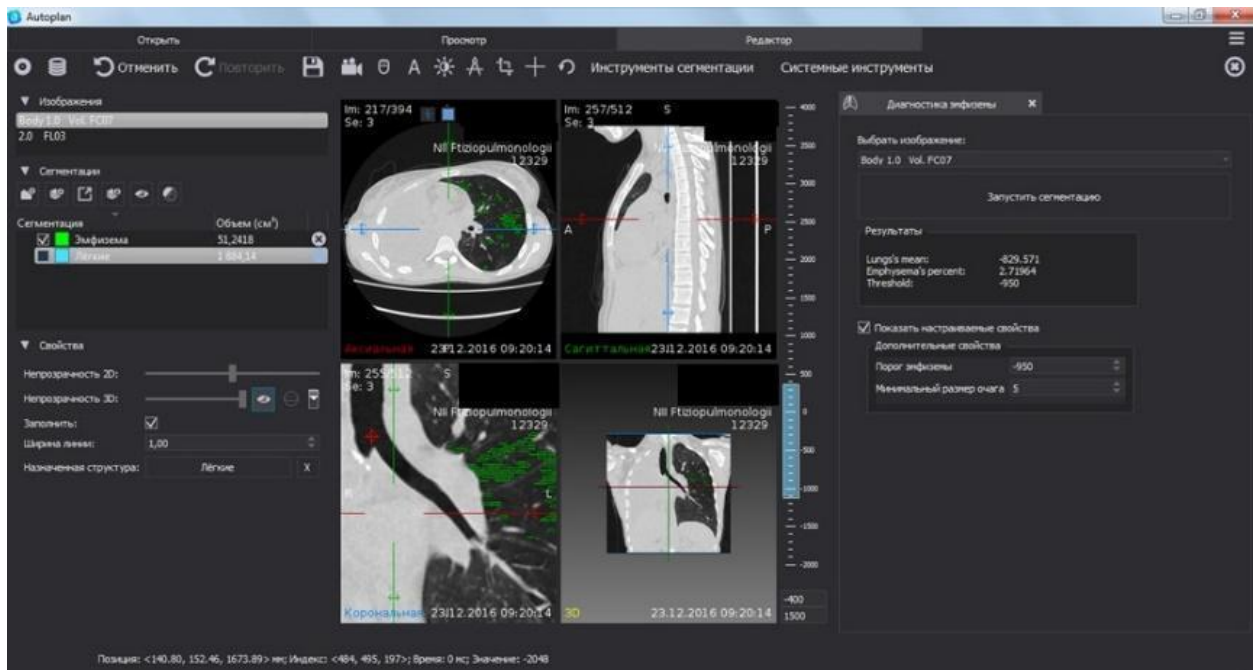


Figure 19. Example of emphysema volume calculation based on total lung tissue volume. Autoplan. Lung segmentation is done automatically, and the starting point is set manually at the level of the tracheal bifurcation. Emphysematous changes are highlighted in green. The final result shows the total volume of changes (cm^3) and the percentage of damage to lung tissue.

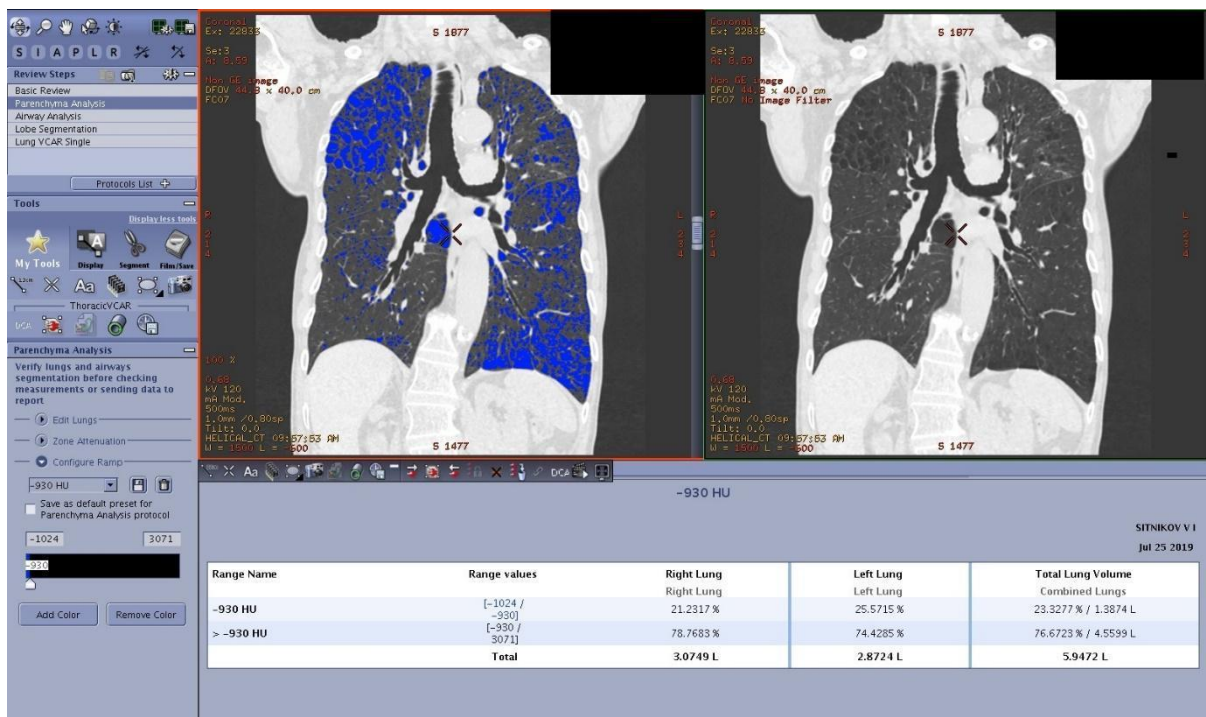


Figure 20. Example of emphysema volume calculation based on total lung tissue volume. AW Server. Lung segmentation is performed automatically. The program colors

the detectable emphysematous changes in blue. The final table shows the extent of damage (l) and the percentage of damage to lung tissue, separately for each lung and in total.

After program-based lung segmentation, each MSCT was visually assessed by two independent radiologists. It was noted that the more accurate emphysema volume under AI analysis was determined at a lung tissue density threshold of -930HU; therefore, this threshold was included in the analysis along with the commonly accepted value of -950HU [7,9,10,11,58].

Statistical Analysis. Statistical analyzing was completed using SPSS. The correlation between the results of quantitative assessment of emphysema by the programs was analyzed using Pearson correlation coefficient, and it was assumed that the significance level was less than 5% [7,11]

To address **Task 3**, we analyzed X-ray examinations of 50 patients with confirmed COPD, emphysema according to chest MSCT, and a comprehensive study of pulmonary function testing (PFT), including spirometry, body plethysmography, and measurement of diffusing lung capacity for carbon monoxide by single inspiration breath hold. A database of patients was compiled to evaluate the relationship between the emphysema subtype and volume and the parameters of pulmonary function (Database Registration Certificate RU No. 2022621330) [12,13,14].

The database contains chest CT scans with an assessment of the volume of damage and the extent of emphysematous changes, as well as the data of functional studies of pulmonary function: a study of ventilatory lung capacity by spirometry, body plethysmography, assessment of pulmonary gas exchange by determining diffusing lung capacity. Data from 50 patients from 2012-2021 were used for the database. The data are important for studying the relationship between the subtypes of pulmonary emphysema detected by computed tomography, its volume, and indicators of ventilatory and gas exchange functions of the lungs. It can also be used to develop prognosis and tactics for monitoring patients with pulmonary emphysema [12,13,14].

Structured depersonalized CT scans of 50 patients with four subtypes of pulmonary emphysema (centrilobular emphysema; paraseptal emphysema; mixed subtype, with dominant centrilobular component; mixed subtype, with dominant paraseptal component) and data from a comprehensive study of pulmonary function testing (PFT) study were used for the database [12,13,14].

The database combines lung CTs with pathology exposed in a lung window (DICOM and JPEG formats), the quantitative assessment data for pathology: the extent of damage with two types of threshold assessment, the subtype of emphysema, a comprehensive study of PFT [12,13,14].

Exclusion criteria for this group:

- history of lung surgery;
- confirmed emphysema caused by α 1-antitrypsin deficiency;
- confirmed bronchiectasis, lung cavities, or infiltrates.

The examination scheme for the patients is given on Figure 21.

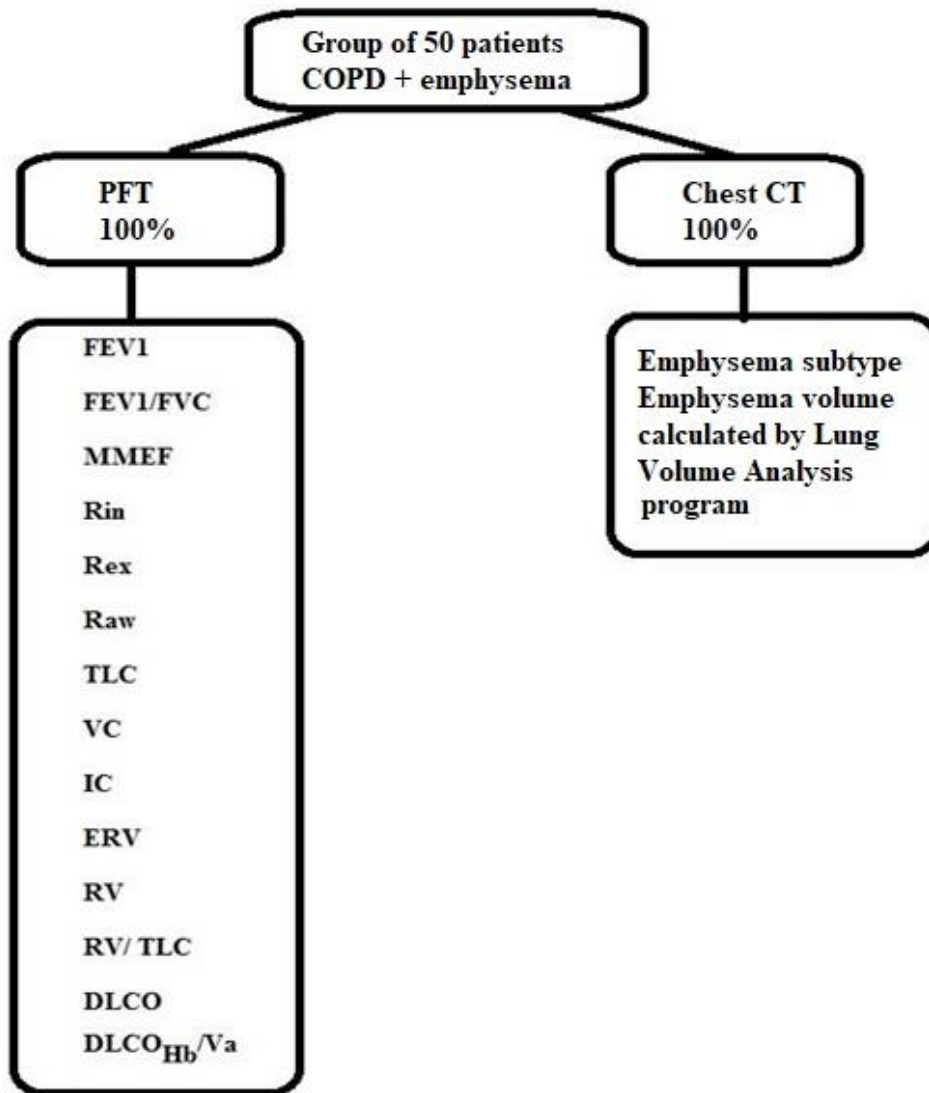


Figure 21. Examination scheme for patients to complete Task 3 (Database Structure) [12,13,14].

Study Protocol

Imaging Protocol. CT scans were performed with Toshiba Aquilion 32 and AQUILION PRIME, slice thickness: 1.0 mm, spiral pitch factor: 0.84, kVp (peak x-ray voltage): 120 kV. Images were reconstructed with FC07 kernel. This is a standard convolution kernel for a Toshiba used to reconstruct raw images and obtain a so-called ‘lung window’ [12,13,14].

Image Analysis. The Lung Volume Analysis program (TOSHIBA, Japan) was used to quantify emphysema.

Results of automated analysis were evaluated at a lung tissue density threshold of -930HU and -950HU, similar to Tasks 1 and 2; in addition, after segmentation by the program, each MSCT scan was visually assessed by two independent radiologists.

When the images were analyzed, the standard types of pulmonary emphysema (centrilobular and paraseptal emphysema) were found in only 5 of 50 patients, so statistical analysis cannot provide reliable results. At the same time, it was noted that one of the components predominates in patients with mixed-type pulmonary emphysema. Therefore, patients were divided into four groups:

- isolated centrilobular emphysema (n=3);
- isolated paraseptal emphysema (n=2);
- mixed subtype, with dominant centrilobular component (n=33);
- mixed subtype, with dominant paraseptal component (n=12).

Respiratory function testing was performed with the MasterScreen Body Diffusion FVD system (VIASYS Healthcare, Germany) according to the criteria for proper pulmonary function testing proposed by a joint expert group of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society (ATS/ERS) [12,14].

Analyzed Parameters:

- FEV₁ – Forced expiratory volume in the first one second;
- FEV₁/FVC – the ratio of the forced expiratory volume in the first one second to the forced vital capacity of the lungs (Tiffeneau-Pinelli index);
- MMEF₂₅₋₇₅ – mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity;
- Rin – Respiratory resistance during inspiration;

- R_{ex} – Respiratory resistance during expiration;
- R_{aw} – Airway resistance;
- VC – Vital capacity;
- IC – Inspiratory capacity;
- ERV – Expiratory reserve volume;
- TLC – Total lung capacity;
- RV – Residual volume;
- RV/TLC – the ratio of the residual volume to the total lung capacity;
- $DLCO_{Hb}$ – Diffusing capacity for Carbon monoxide adjusted for haemoglobin;
- $DLCO_{Hb}/VA$ – the ratio of the diffusing capacity for carbon monoxide to alveolar volume.

Statistical Analysis. Statistical analyzing was completed using SPSS. We used the Mann-Whitney U test to evaluate the correlation between the quantitative parameters. The Kruskal-Wallis test was used to compare all four emphysema types, and the Mann-Whitney test was used to compare the types in pairs. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the results of quantitative assessment of emphysema by programs [12,14].

CHAPTER 3. EVALUATION OF RESULTS REPRODUCIBILITY OF AI-BASED ANALYSIS IN THE CONTROL GROUP AND ISOLATED EMPHYSEMA

In the first stage, a study was conducted with patients in the control group. It included 50 patients aged 18 to 75 years [SD 43.9±10.6], 20 men and 30 women. The concordant assessment of the two radiologists served as a basis for assuming that no emphysematous changes were present in these patients during computed tomography. In the next step, the images were analyzed with automatic analysis programs, which also found no changes in 100% of the cases (Figure 22). Thus, it was found that all software products had 100% specificity in determining emphysema, which means that if we use these products, we can be sure that patients without emphysema will not be misclassified. With such extremely high specificity rates, we can recommend these software products for rapid screening of patients without emphysema.

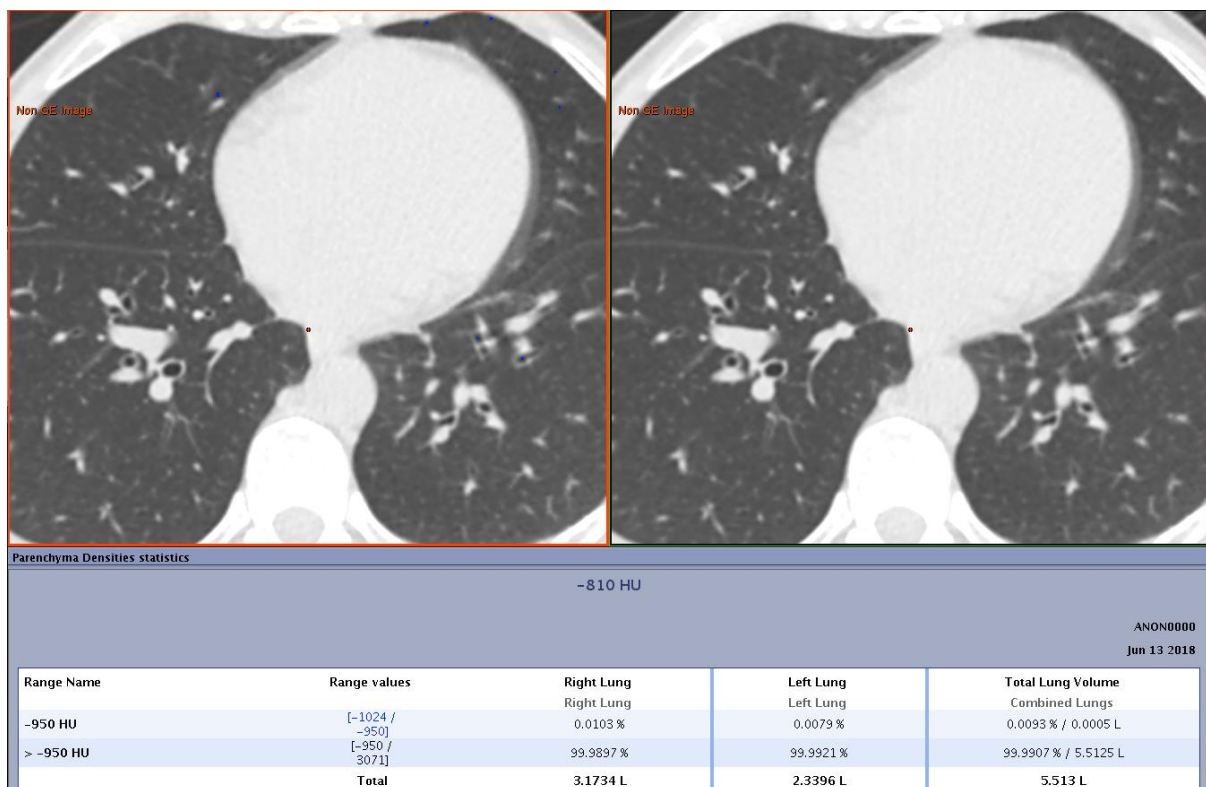


Figure 22. Patient A., 68 years, the results of image processing by the program AWServer (GE Healthcare, USA).

Then we proceeded to the analysis of the patients in group 2, who had emphysema of different severity, also according to the coordinated analysis of two independent radiologists. As mentioned earlier, the generally accepted threshold for lung tissue density corresponding to emphysema is -950HU [7,61,71]. However, image processing by the selection method has shown that a more reliable result is obtained when computer analysis data and changes visible to the human eye are compared with a density threshold of -930HU (Figure 23.).

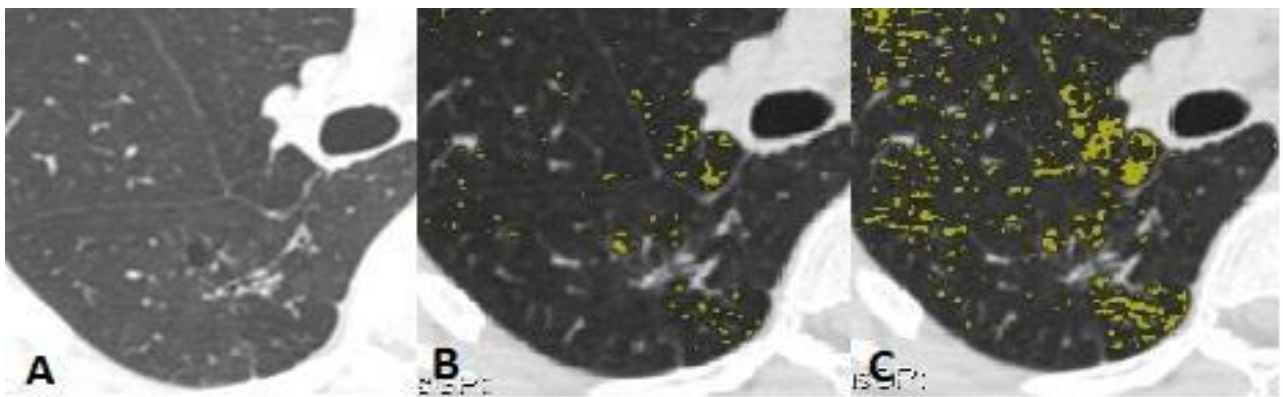


Figure 23. The influence of threshold density on the quality of detection of emphysematous changes. A) An image of the lung window shows multiple areas of centrilobular and paraseptal emphysema. B) At a threshold density of -950HU , incomplete mapping of emphysema sites is indicated. C) At a threshold density of -930HU , the program calculations are largely consistent with the visualized changes [7].

The distribution of patients according to sex and age can be found in Table 8.

Table 8. Distribution of patients according to sex and age (n=50).

Age group	Male patients, n	Female patients, n	Total	%
25-44	6	6	12	24
45-60	7	10	17	34
61-75	11	4	15	30
76-90	4	2	6	12
Total	28 (56%)	22 (44%)	50	100

The study was dominated by patients aged 45-60 years and 61-75 years, and the mean age was SD 56.8±11.6 years. The groups were comparable by sex and age.

The minimum percentage of detected changes for all programs was 0.2%. Three groups of possible errors were identified in image processing that affected the final outcome of the assessment:

- segmentation errors (Figures 24-25),
- incorrect detection of elements of the bronchial tree (Figures 26-28),
- incorrect detection of artefacts due to respiration and/or heartbeat (Figures 29-31)

[7].

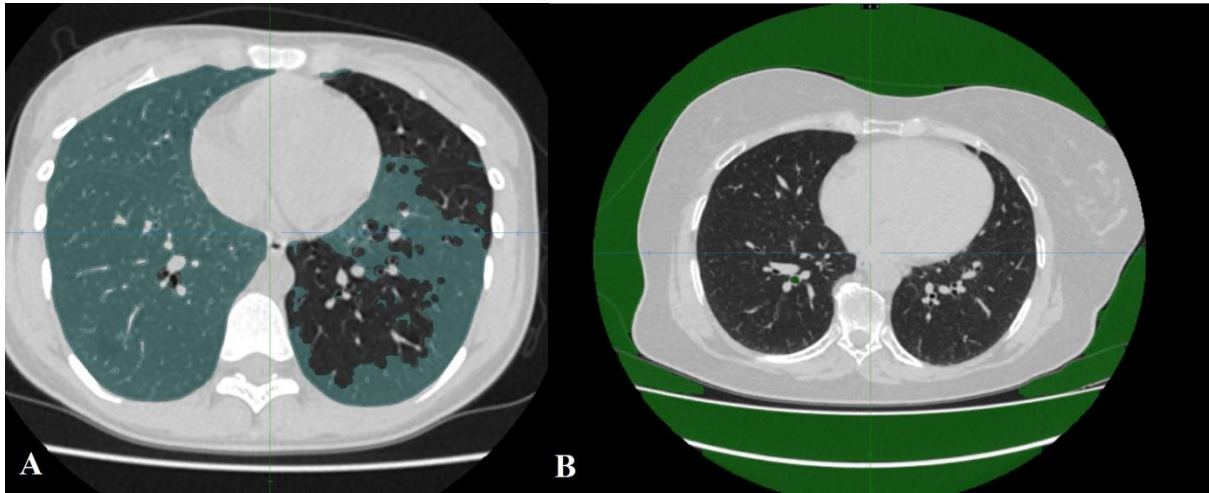


Figure 24. Segmentation errors, Autoplan (Russia) A – blue colour shows mapping of lung tissue by program, B – green colour shows mapping of emphysema areas by program.

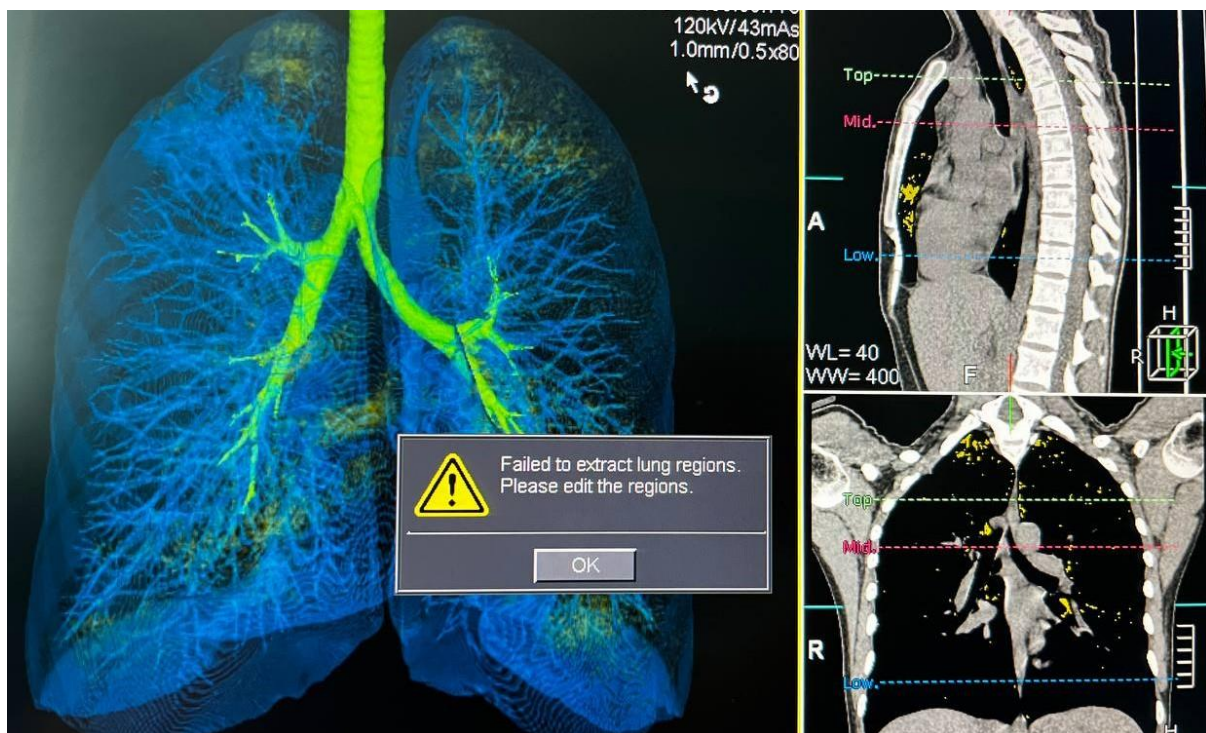


Figure 25. Segmentation errors, Lung Volume Analysis (Toshiba, Japan). When such errors occur, the program proposes to manually set the main points for the beginning of the segmentation. However, in the final calculations, no subdivision into left lung and right lung is made.

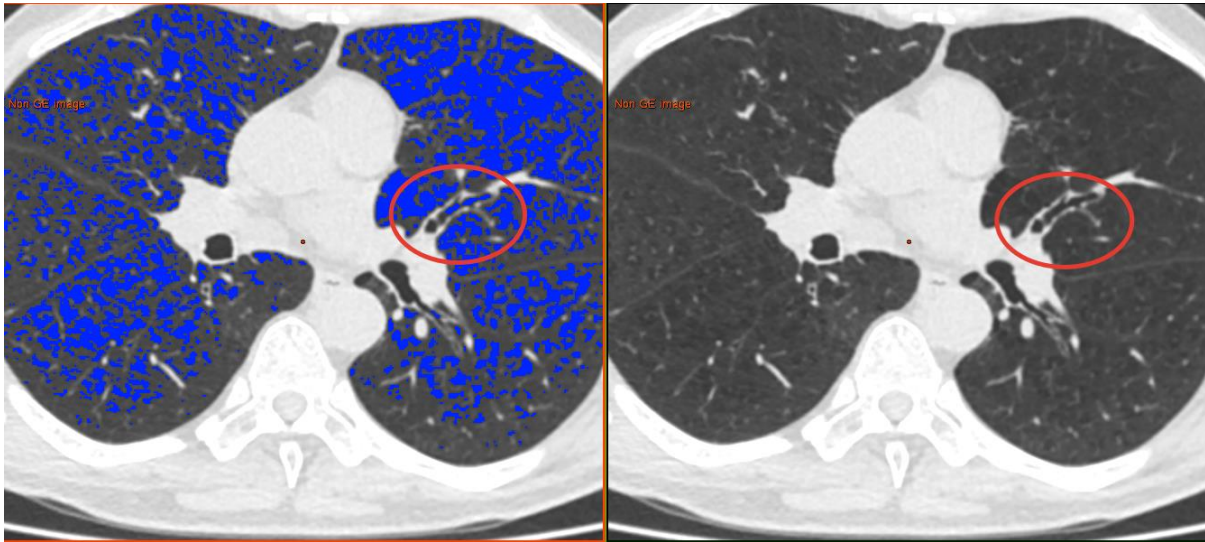


Figure 26. Incorrect detection of elements of the bronchial tree, AW Server (GE Healthcare, USA)

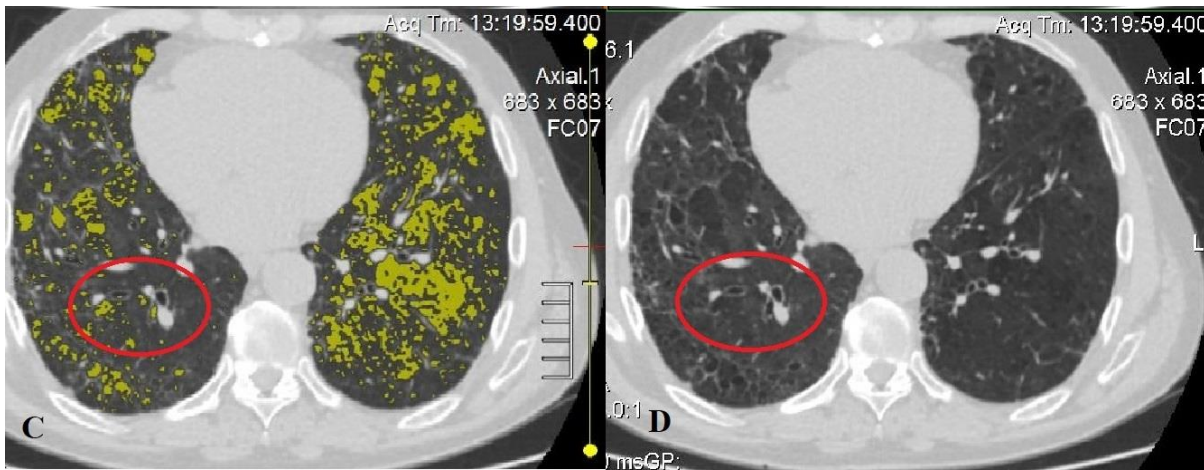


Figure 27. Incorrect detection of elements of the bronchial tree, программа Lung Volume Analysis (Toshiba, Japan)

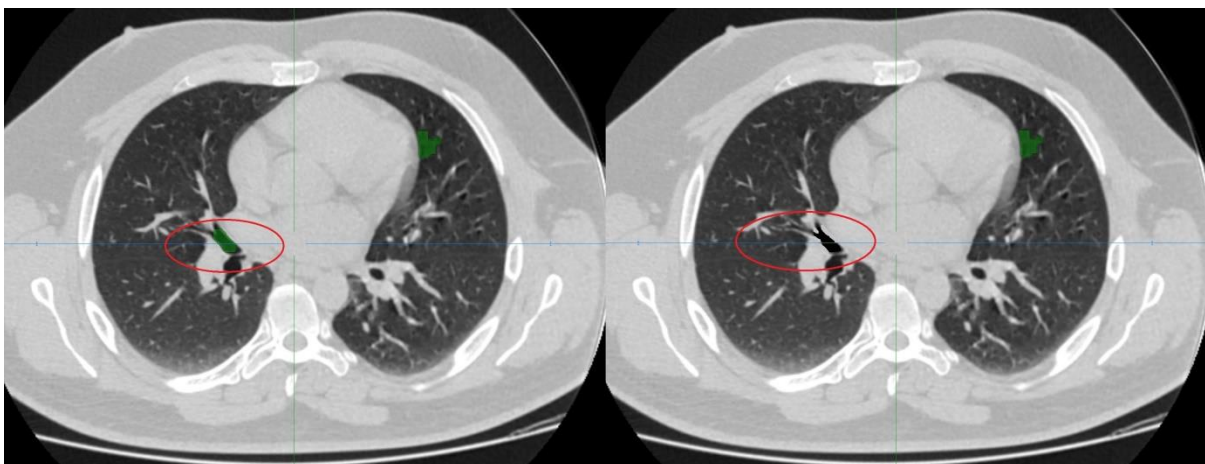


Figure 28. Incorrect detection of elements of the bronchial tree, Autoplan (Russia)

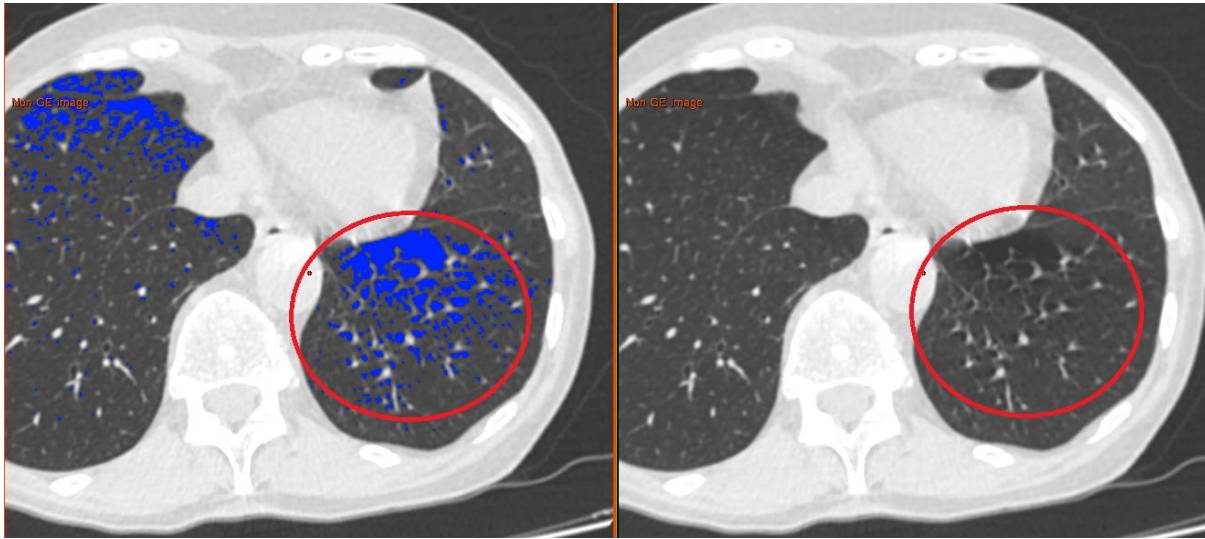


Figure 29. Incorrect detection of artifacts due to respiration and/or heartbeat, AW Server (GE Healthcare, USA)

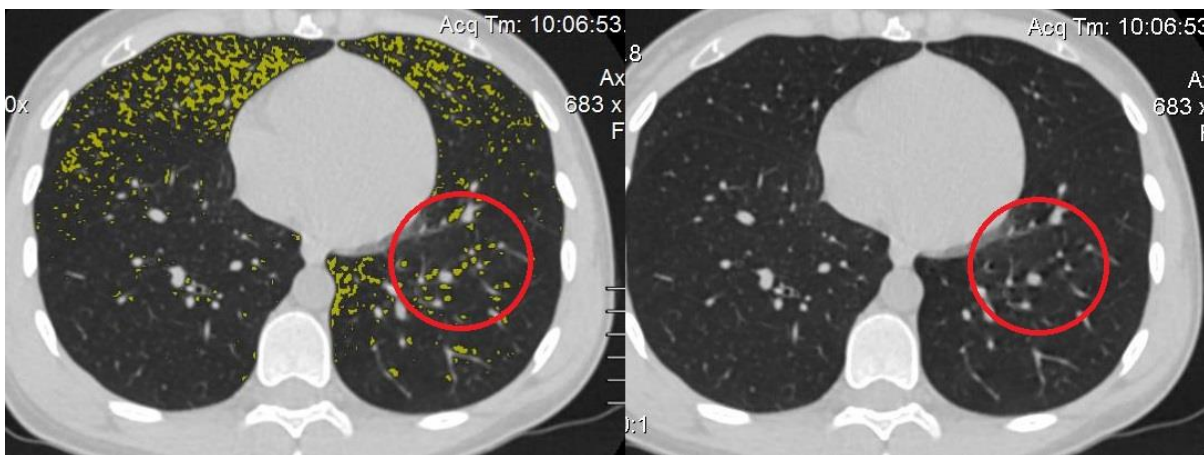


Figure 30. Incorrect detection of artifacts due to respiration and/or heartbeat, Lung Volume Analysis (Toshiba, Japan)

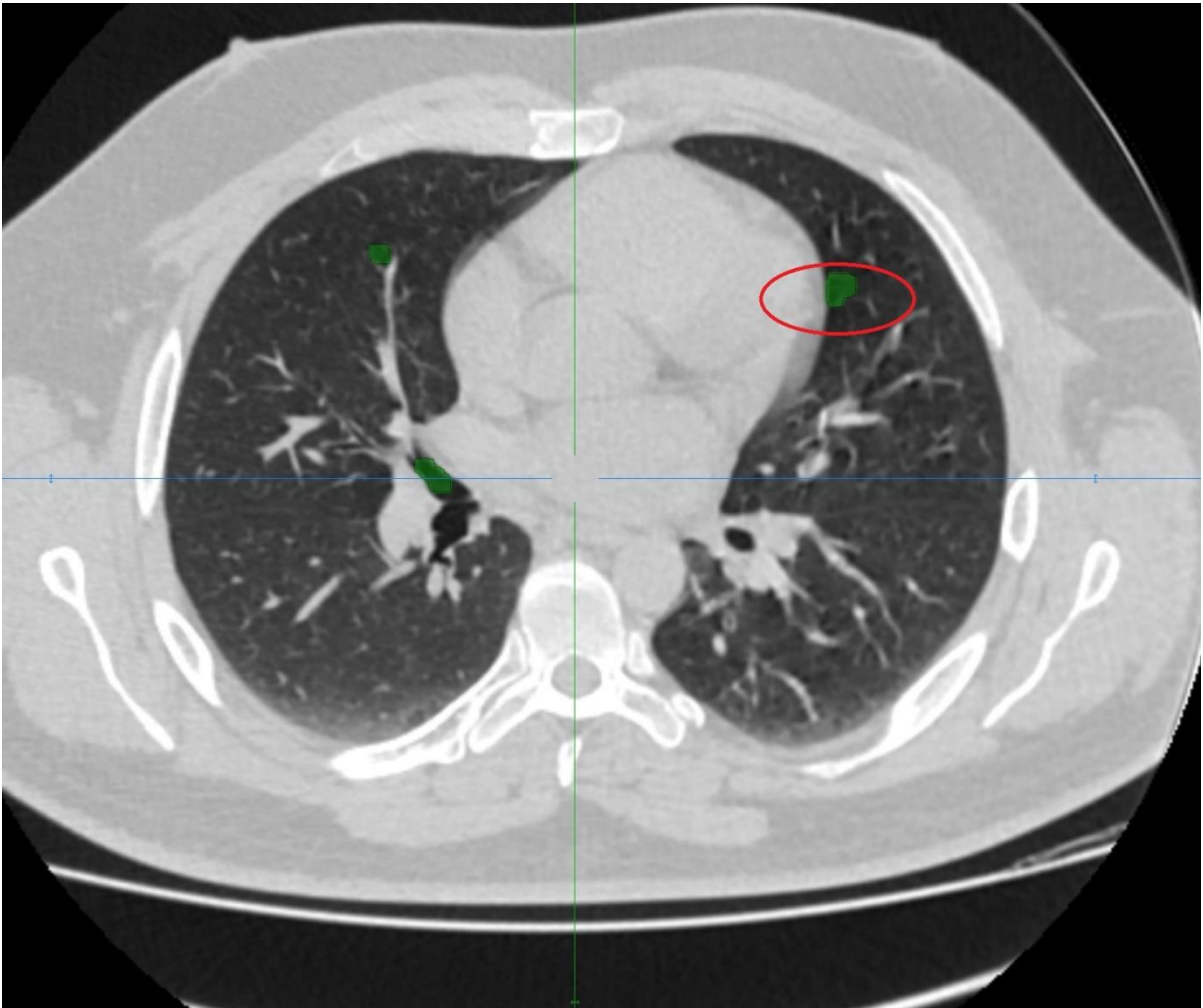


Figure 31. Incorrect detection of artifacts due to respiration and/or heartbeat – red oval, Autoplan (Russia)

Segmentation errors were found significantly more often in the Lung Volume Analysis program – in 16% of cases (n=8). Incorrect detection of elements of the bronchial tree, especially the small bronchi, was found in 100% of cases in all three programs. The inclusion of artifacts due to respiration/heartbeat in the analysis is statistically significantly lower when the data are analyzed with the Lung Volume Analysis program (32% of cases, n=16), while the analysis results of the Autoplan and AW Server programs are not significantly different. At the same time, the difference in the final emphysema volume of a patient when analyzed with the different programs varied from 0 to 17.3% [7].

Taking into account the Fleischner Society guidelines, it was proposed to divide patients into groups according to the percentage of lung tissue affected by emphysema determined by the program (Tables 9-10) [7].

Table 9. Division into groups according to percentage of damage to lung tissue (Density -950HU)

Program	Lung Volume Analysis, n (%)	Autoplan, n (%)	AW Server, n (%)
Group 1: <0,5%	13 (26%)	9 (18.75%)	10 (20.8%)
Group 2: 0,5% ≤ x ≤ 5%	29 (58%)	30 (62.5%)	31 (64.6%)
Group 3: >5%	8 (16%)	9 (18.75%)	7 (14.6%)
Total	50 (100%)	48 (100%)	48 (100%)

The proportion of patients with a small volume of altered lung tissue predominates (0,5% ≤ x ≤ 5%). Data from two patients were not interpreted by the Autoplan and AW Server programs because of a segmentation error.

Table 10. Division into groups according to percentage of damage to lung tissue (Density -930HU)

Program	Lung Volume Analysis, n (%)	Autoplan, n (%)	AW Server, n (%)
Group 1: <0,5%	4 (8%)	3 (6.25%)	2 (4.2%)
Group 2: 0,5% ≤ x ≤ 5%	16 (32%)	15 (31.25%)	17 (35.4%)
Group 3: >5%	30 (60%)	30 (62.5%)	29 (60.4%)
Total	50 (100%)	48 (100%)	48 (100%)

The proportion of patients with a large volume of altered lung tissue predominates (>5%). Data from two patients were not interpreted by the Autoplan and AW Server programs because of a segmentation error.

As can be seen from the tables presented, despite the presence of a uniform threshold for lung tissue density, the programs studied have different resolving power, resulting in patients moving from one group to another when divided into groups according to the severity of lesion volume (Examples 1, 2).

Program	Lung Volume Analysis	Autoplan	AW Server
% of lung tissue damage	0.3	0.3	0.5

Example 1. Patient A. Transition from Group 1 of severity of emphysematous changes to Group 2 when assessed by different programs.

Program	Lung Volume Analysis	Autoplan	AW Server
% of lung tissue damage	4.8	6.2	5

Example 2. Female patient E. Transition from Group 2 of severity of emphysematous changes to Group 3 and back when assessed by different programs.

A change in threshold density affects the value of the volume indicator of emphysema severity in the direction of its increase, but this better reflects the prevalence of emphysema when the data from the automated analysis are compared with changes visible to the eye.

The final stage of the analysis of this group was statistical data processing using linear regression and correlation analysis to evaluate the distribution of the results and determine their reproducibility (Figures 32A-F).

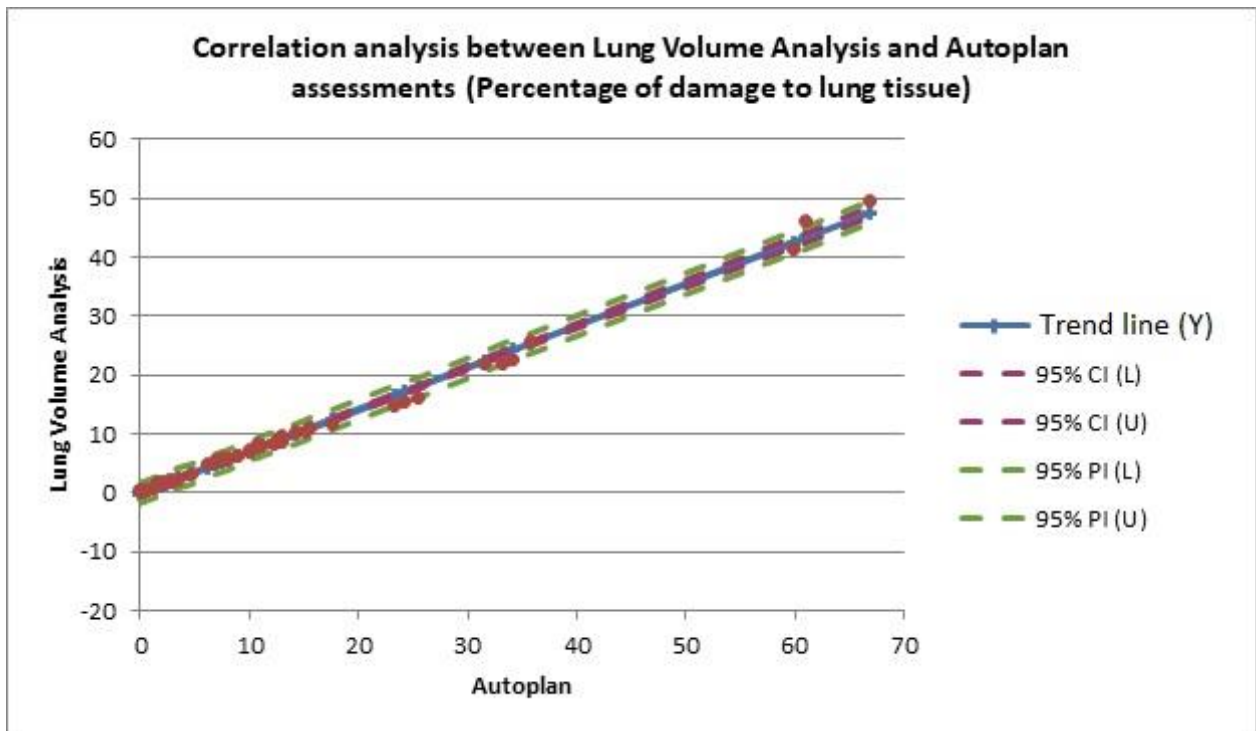


Figure 32A. *Correlation analysis between Lung Volume Analysis and Autoplan assessments (Percentage of damage to lung tissue).* CI – 95% Confidence Interval, PI – 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.

The graph shows a linear dependence between the assessment of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [7].

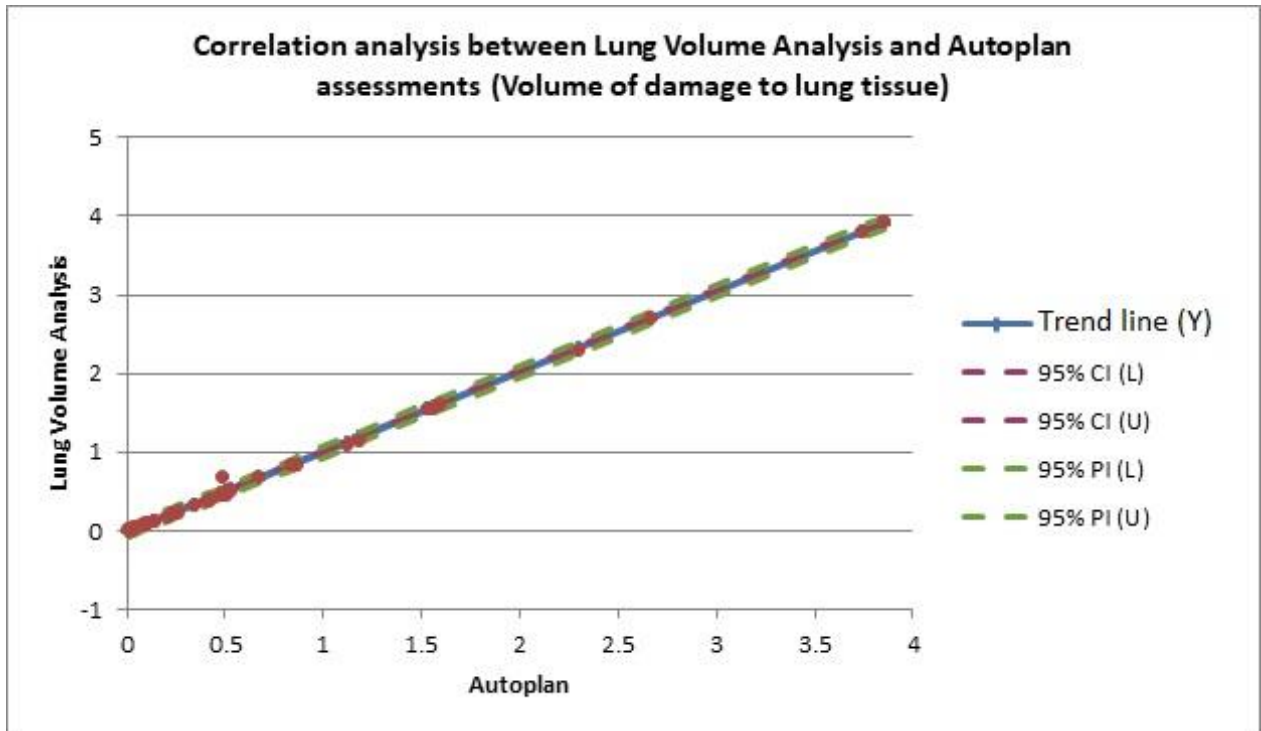


Figure 32B. *Correlation analysis between Lung Volume Analysis and Autoplan assessments (Volume of damage to lung tissue).* CI – 95% Confidence Interval, PI – 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.

The graph shows a linear dependence between the assessment of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [7].

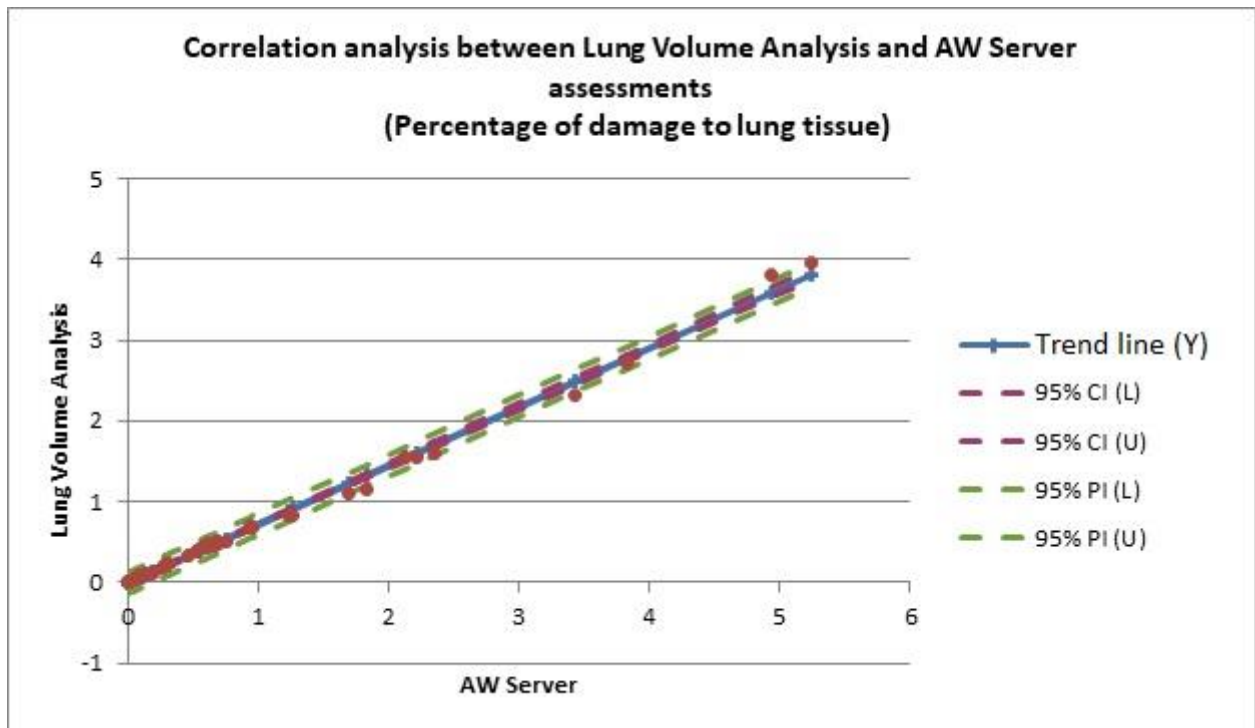


Figure 32C. *Correlation analysis between Lung Volume Analysis and AW Server assessments (Percentage of damage to lung tissue). CI – 95% Confidence Interval, PI – 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.*

The graph shows a linear dependence between the assessment of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [7].

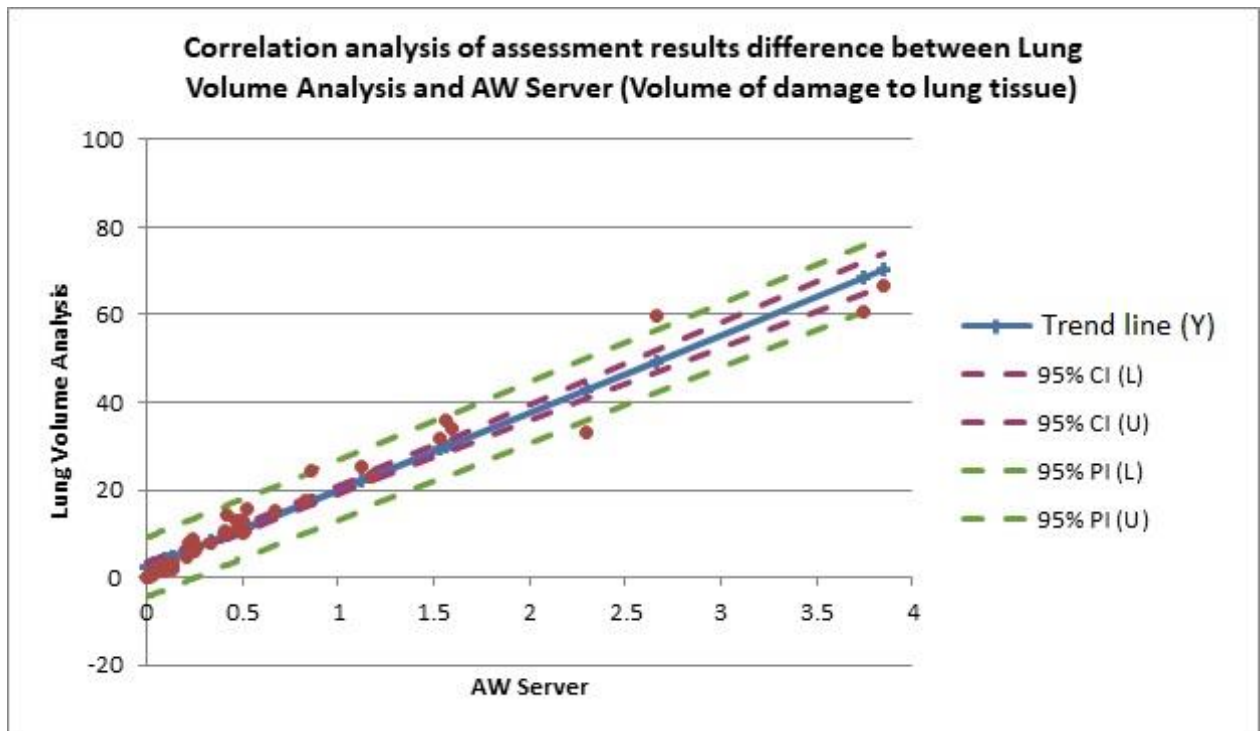


Figure 32D. Correlation analysis of assessment results difference between Lung Volume Analysis and AW Server (Volume of damage to lung tissue). CI – 95% Confidence Interval, PI – 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.

The graph shows a linear dependence between the assessment of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [7].

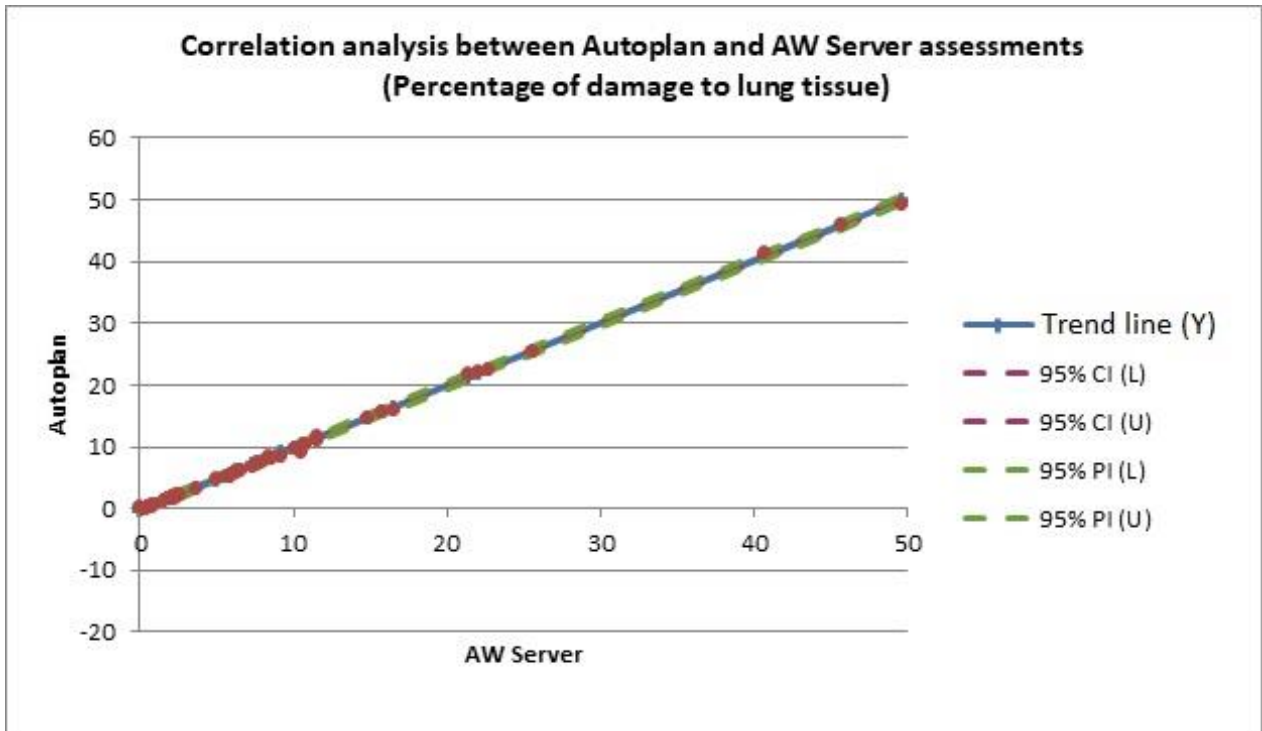


Figure 32E. Correlation analysis between Autoplan and AW Server assessments (percentage of damage to lung tissue). CI – 95% Confidence Interval, PI – 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.

The graph shows a linear dependence between the assessment of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [7].

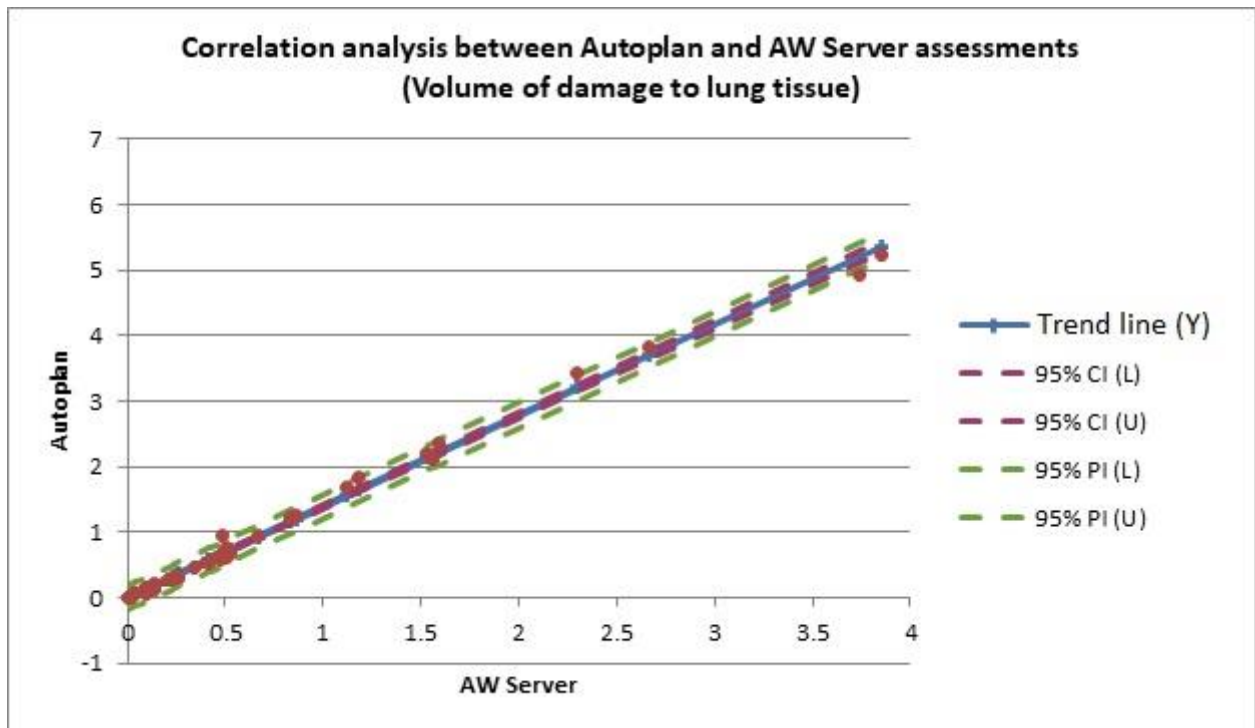


Figure 32F. *Correlation analysis between Autoplan and AW Server assessments (Volume of damage to lung tissue).* CI – 95% Confidence Interval, PI – 95% Predicted Interval, Y – Trend Line [7].

The graph shows a linear dependence between the assessment of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree.

The linear dependence between the assessments of percentage and volume of damage to lung tissue by the programs indicates high specificity in detecting pathologically altered areas. The distribution of the assessments proved to be negative—the distributions are abnormal, therefore Spearman's criterion was chosen for the correlation analysis instead of Pearson's criterion. The value of the criterion is 0.919-0.993, the rank correlation coefficient is statistically significant, and the rank correlation between the values is significant, i.e., there is a reliable correlation between all three programs [7,58].

Furthermore, a deviation analysis of assessment results difference was performed (Figure 33A-C).

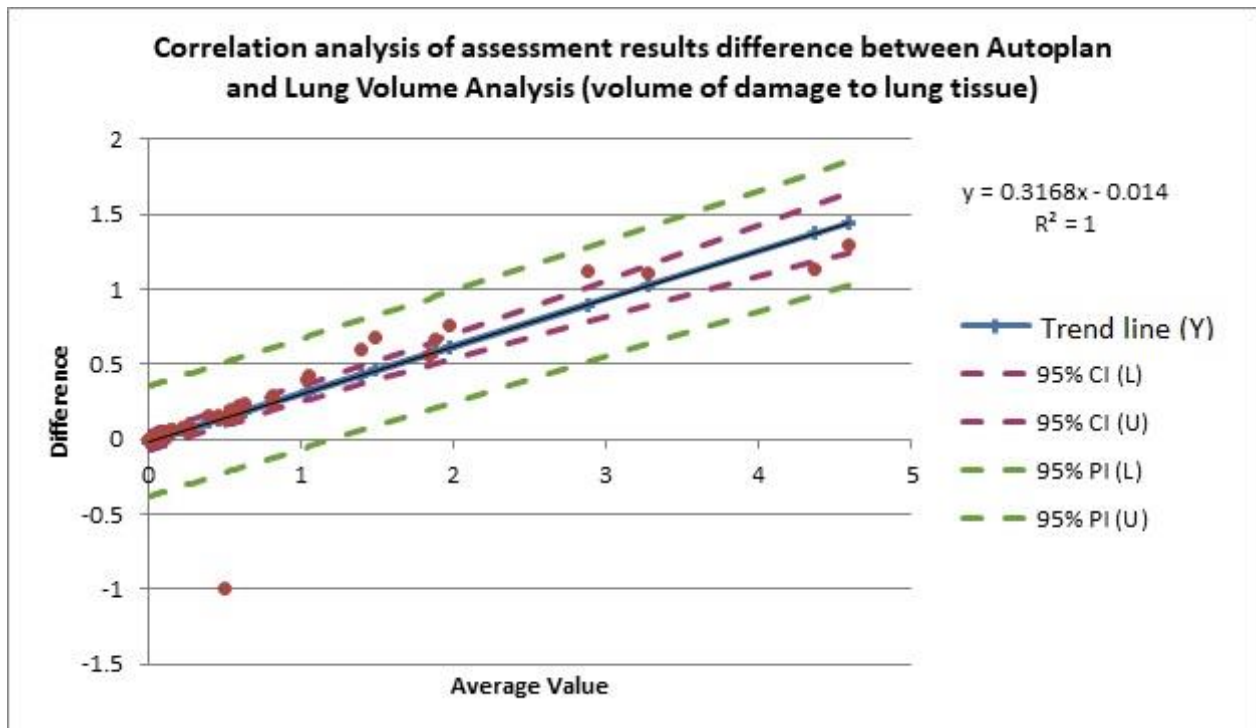


Figure 33A. Correlation analysis of assessment results difference between Autoplan and Lung Volume Analysis (volume of damage to lung tissue). CI – 95% Confidence Interval, PI – 95% Predicted Interval, Y – Trend Line, R^2 – Approximation Reliability Value, 0.3168 – Deviation Coefficient.

The graph shows the dependence of the value of results deviation on the volume of lung damage. $R^2=1$, indicating the reliability of the trend line (the predicted value of the trend line is close to the actual data). The deviation coefficient indicates how different the calculation results are—the closer its value is to 0, the higher the reproducibility of the results. In this case, it is obvious that the difference in calculations is significant. Autoplan clearly overestimates the assessments and shows deviations in results. A single exclusion is a patient whose data were not determined due to a segmentation error [7].

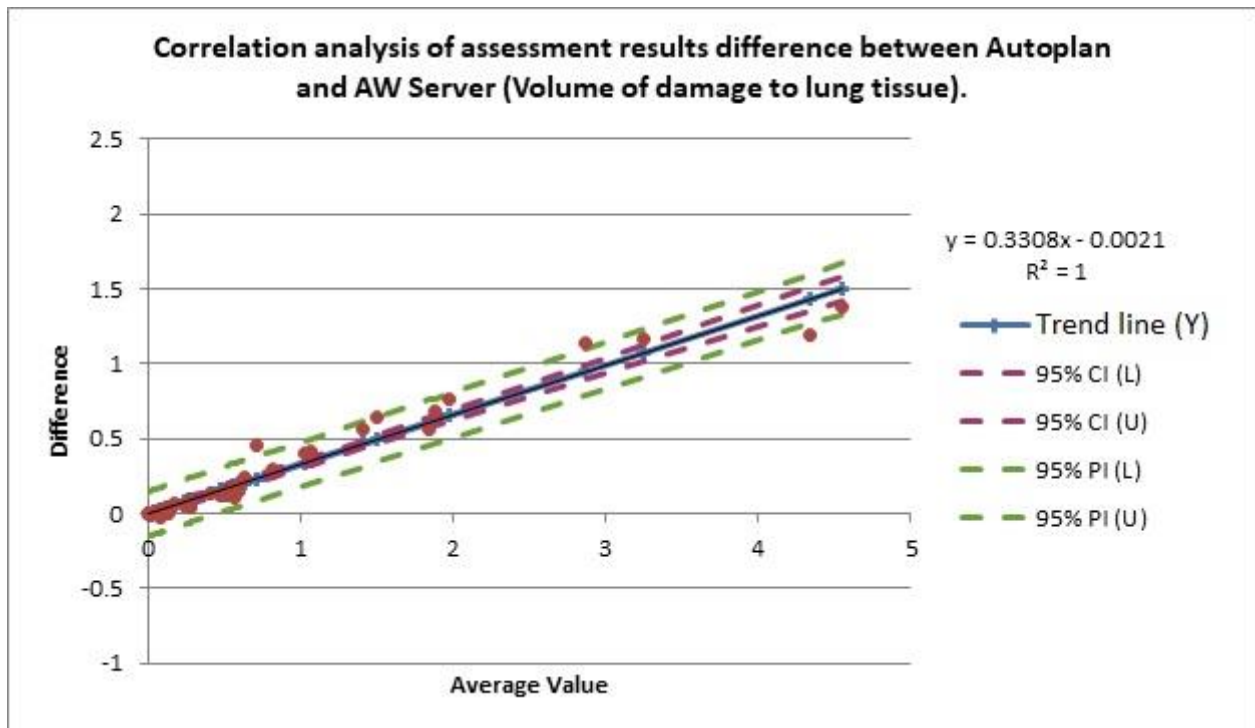


Figure 33B. Correlation analysis of assessment results difference between Autoplan and AW Server (Volume of damage to lung tissue). CI – 95% Confidence Interval, PI – 95% Predicted Interval, Y – Trend Line, R^2 – Approximation Reliability Value, 0.3308 – Deviation Coefficient.

The graph shows the dependence of the value of results deviation on the volume of lung damage. $R^2=1$, indicating the reliability of the trend line (the predicted value of the trend line is close to the actual data). The deviation coefficient indicates how different the calculation results are—the closer its value is to 0, the higher the reproducibility of the results. In this case, it is obvious that the difference in calculations is significant. Autoplan clearly overestimates the assessments and shows deviations in results [7].

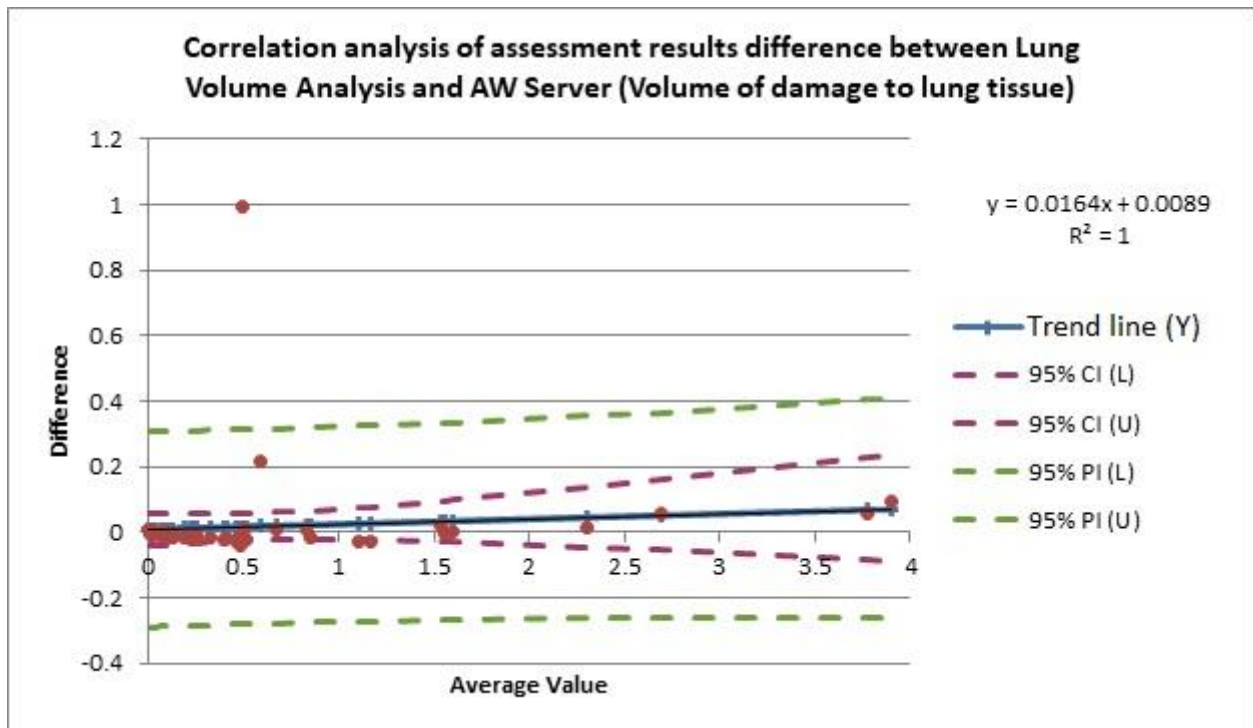


Figure 33C. Correlation analysis of assessment results difference between Autoplan and AW Server (Volume of damage to lung tissue). CI – 95% Confidence Interval, PI – 95% Predicted Interval, Y – Trend Line, R^2 – Approximation Reliability Value, 0.0164 – Deviation Coefficient.

The graph shows the dependence of the value of results deviation on the volume of lung damage. $R^2=1$, indicating the reliability of the trend line (the predicted value of the trend line is close to the actual data). The deviation coefficient indicates how different the calculation results are—the closer its value is to 0, the higher the reproducibility of the results. In this case, it is obvious that the difference in calculations is not significant. The deviation between the assessments made by the programs is within the confidence interval $[-0.0314; 0.0642]$, i.e., the results are reproducible. A single exclusion is a patient whose data were not determined due to a segmentation error [7,58].

There is a good agreement of results between the Lung Volume Analysis and AW Server programs. The final calculations of the volume of damages to lung tissue are reliably overestimated by the Autoplan program. There is a linear dependence between the volume of damage and the value of the deviation between the results of the analysis of the Autoplan program and the Lung Volume Analysis and AW Server programs—the

greater the volume, the greater the deviation. Taking into account the errors in detecting elements of the bronchial tree and artifacts due to respiration and/or heartbeat, we can say that the final assessment consists of the volume of lung tissue directly affected and the volume of elements of the general lung anatomy, i.e., the greater the volume of damage, the greater the contribution of these groups of errors to the overall picture. Single exclusions are due to segmentation errors [7,58].

Therefore, automatic analysis of computed tomography scans with special software allows to quickly and objectively assess whether or not there is an emphysematous lesion of the lung tissue.

Because of the extremely high specificity rates (100%), we can recommend these software products for rapid screening of patients without emphysema.

Nevertheless, there are a number of errors that prevent accurate image analysis and lead to overestimation of lesion volume in patients.

The errors found were divided into 3 groups (segmentation errors, incorrect detection of elements of the bronchial tree, and incorrect detection of artifacts due to respiration and/or heartbeat) with emphysema. The frequency of their occurrence ranged from 16 to 32%, depending on the software product.

And although the classic definition of emphysema according to the Fleischner Society guidelines is an increase in density greater than -950HU, in our study the lung parenchyma density threshold of -930HU yielded the greatest comparability with changes perceived by the human eye.

This could be due to the settings of the automatic processing programs for certain scan parameters from different manufacturers.

CHAPTER 4 EFFECTS OF DESTRUCTIVE CHANGES AND BRONCHIECTASIS ON PROGRAM ANALYSIS RESULTS.

In the first stage of the work, a retrospective analysis of chest MSCTs was performed with a follow-up database of patient CTs to test automated systems for pulmonary emphysema analysis (Database Registration Certificate RU № 2020621088). [11].

At this stage, the volume of emphysematous changes was evaluated in patients with a combination of two pathological processes – emphysema and infectious destructive changes and/or bronchiectatic pulmonary changes.

Data analysis followed the same scheme as for the patients in the first and second groups: MSCT assessment was performed by two independent radiologists to confirm that patients met the I/E criteria. Then, three programs were used to calculate the volume of emphysema [9,10,57,59].

In our patient sample, infectious destruction cavities were found in 19 individuals and bronchiectasis in 49 of 50 individuals in the group (Figure 34).

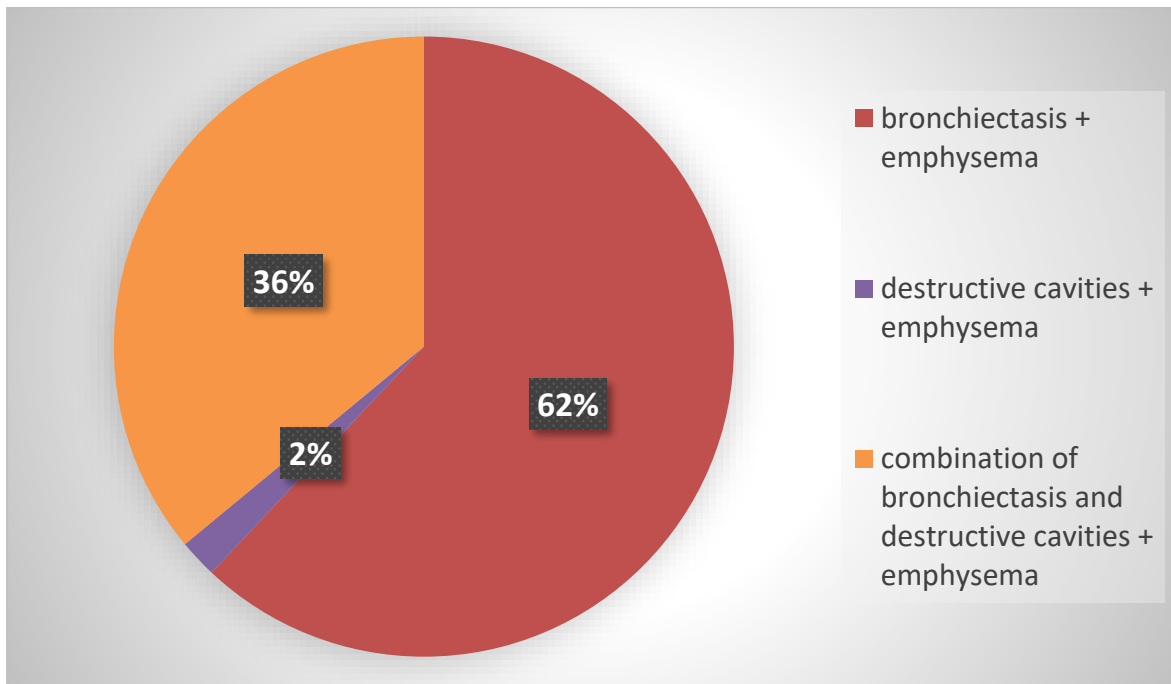


Figure 34. *Distribution of patients according to the combination of air-carrying spaces in the lungs (n=50)*

In addition, three types of bronchiectasis were found in patients: cylindrical, saccular, and their combination (mixed type). The cylindrical type of bronchiectasis was minimally predominant (Figure 35).

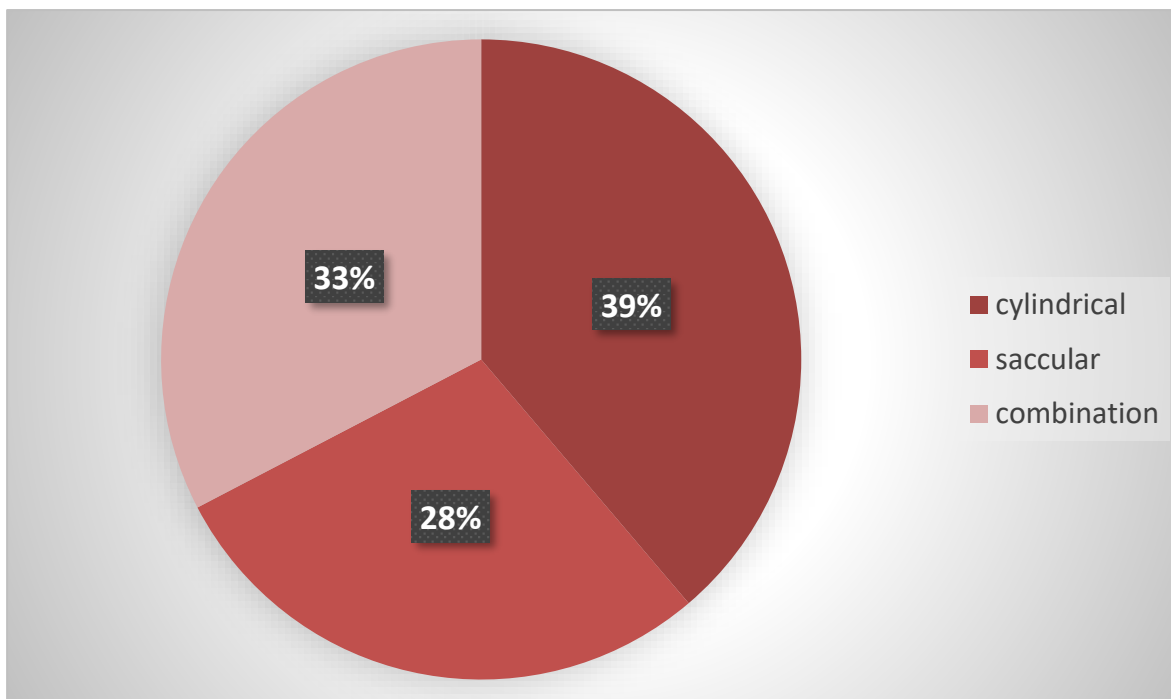


Figure 35. *Distribution of patients according to bronchiectasis type. (n=49).*

When assessing patients with infectious destruction cavities, it is noticeable that they are predominantly single cavities with a diameter of more than 1.0 cm (Figure 36).

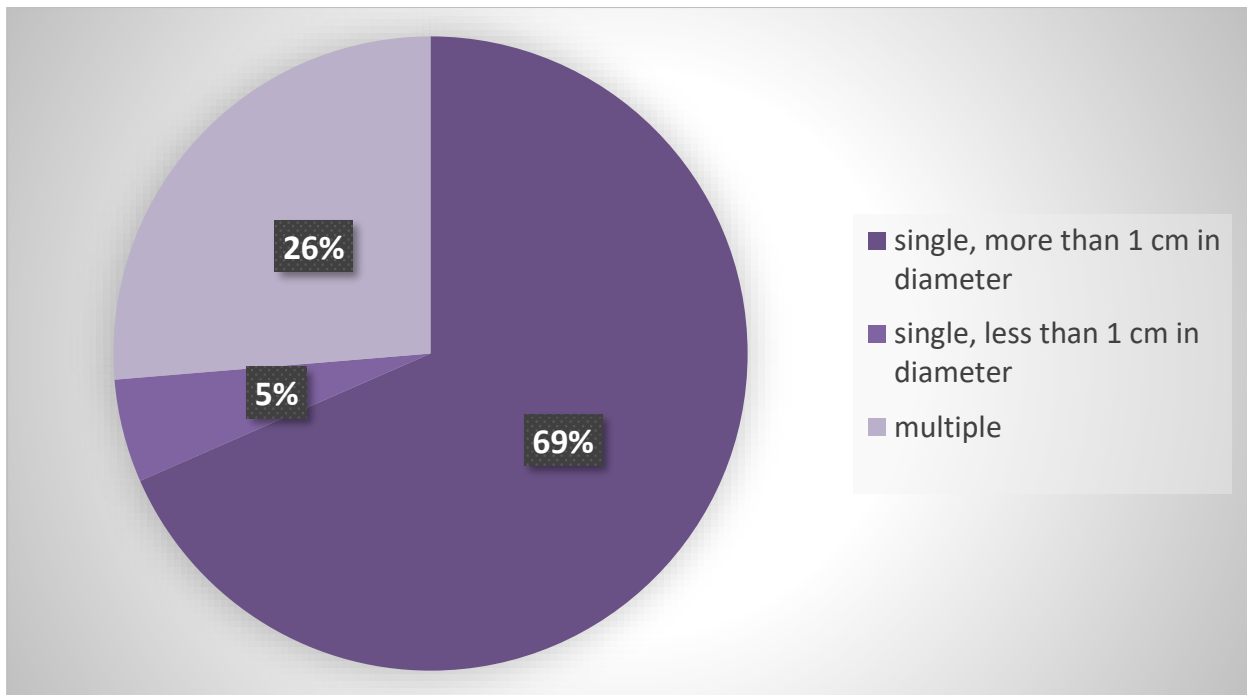


Figure 36. *Distribution of patients according to type of infectious destruction cavities (n=19).*

In the analysis of these patients with a combination of emphysema and infectious destructive and/or bronchiectatic changes, the same types of errors were observed in the baseline analysis as in the group of patients with emphysema alone.

The distribution of patients according to sex and age can be found in Table 11.

Table 11. Distribution of patients according to sex and age (n=50).

Age group	Male patients, n	Female patients, n	Total	%
25-44	6	6	12	24
45-60	7	10	17	34
61-75	11	4	15	30
76-90	4	2	6	12
Total	28 (56%)	22 (44%)	50	100

Segmentation errors were determined correctly significantly more often when evaluated with the Lung Volume Analysis program and amounted to 26%. There were no significant differences between the programs in the analysis of inclusion errors in the calculation of small bronchial lumens and artifacts due to respiration and/or heartbeat. The inclusion of destruction cavities and bronchiectasis in the analysis was additionally evaluated. It should be noted that no significant differences were found between the programs in the presence of a destruction cavity (n=19), whose inclusion in the calculations occurred in about 65% of cases (Table 12). In the evaluation of each program, bronchiectasis was included in the final calculations in 100% of cases. The minimum deviation in the calculations of the percentage of lung damage in a patient was 0.1% and the maximum was 17.6% [9,10,57,59].

Table 12. The percentage of inclusion of destruction cavities in the final calculations.

Program	Lung Volume Analysis (n)	Autoplan (n)	AW Server (n)
Infectious destruction cavities	11 (57.9%)	9 (47.4%)	13 (68.4%)

Patients were divided into three groups according to the percentage of damage to lung tissue (Tables 13-14).

Table 13. Division into groups according to percentage of damage to lung tissue (Density -950HU)

Program	Lung Volume Analysis, n (%)	Autoplan, n (%)	AW Server, n (%)
Group 1: <0,5%	14 (28%)	9 (18%)	10 (20%)
Group 2: 0,5% ≤ x ≤ 5%	22 (44%)	25 (50%)	26 (52%)
Group 3: >5%	14 (28%)	16 (32%)	14 (28%)
Total	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)

The proportion of patients with a small volume of altered lung tissue predominates (0,5% ≤ x ≤ 5%).

Table 14. Division into groups according to percentage of damage to lung tissue (Density -930HU)

Program	Lung Volume Analysis, n (%)	Autoplan, n (%)	AW Server, n (%)
Group 1: <0,5%	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)
Group 2: 0,5% ≤ x ≤ 5%	14 (28%)	13 (26%)	13 (26%)
Group 3: >5%	34 (68%)	35 (70%)	35 (70%)
Total	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)

The proportion of patients with a large volume of altered lung tissue predominates (>5%).

As can be seen from the tables presented, with a decrease in threshold density, the number of patients who progressed from Group 2 to Group 3 in terms of severity of emphysematous changes increased. However, when the data from the automated analysis were compared with the changes visible by eye, the threshold density of -930HU better reflected the prevalence of emphysematous alteration.

Further evaluation of the classification of patients into groups revealed that one patient was moved from Group 1 to Group 2 during analysis by the Autoplan and AW Server programs (Example 3).

Example 3. Patient A. Transition from Group 2 of severity of emphysematous changes to Group 3 when assessed by different programs.

Program	Lung Volume Analysis	Autoplan	AW Server
% of lung tissue damage	2.3	7.5	5.8

To see how the results of the analysis by the programs are distributed for a patient, we created dependency plots using a linear regression model (Figs. 37A-F.).

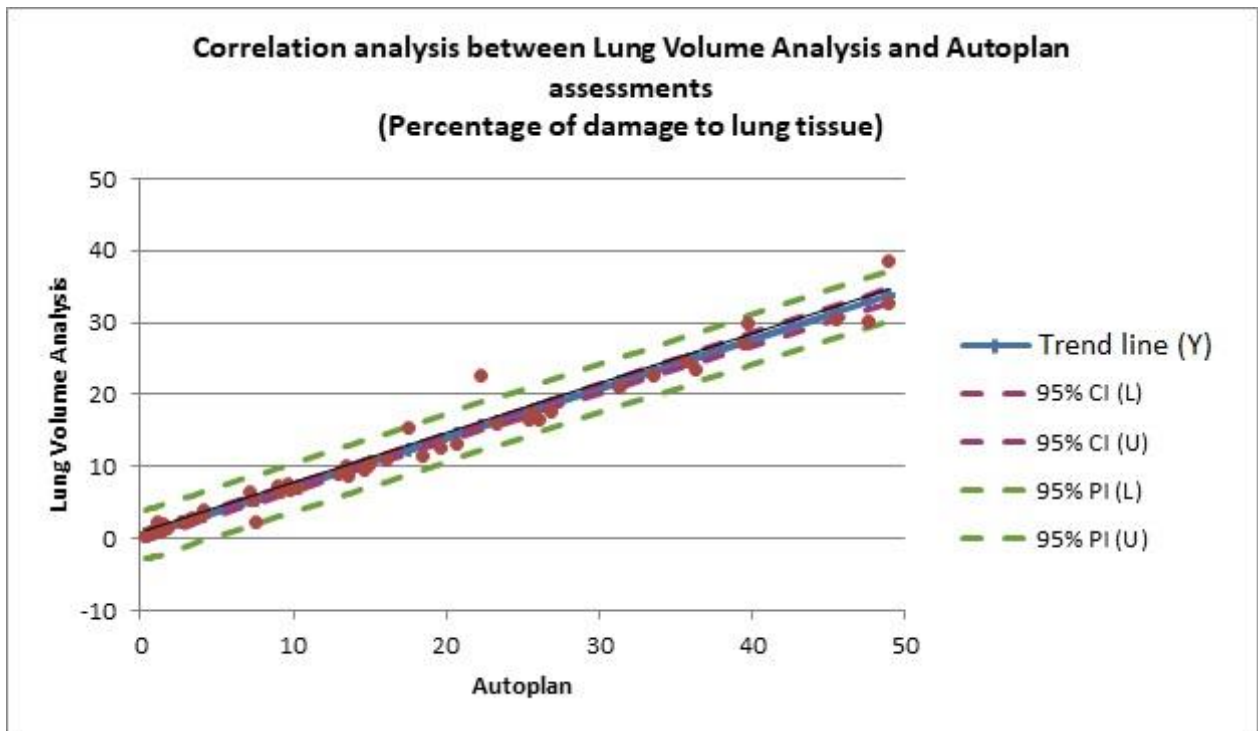


Figure 37A. *Correlation analysis between Lung Volume Analysis and Autoplan assessments (Percentage of damage to lung tissue). CI - 95% Confidence Interval, PI - 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.*

The graph shows a linear dependence between the assessments of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [59].

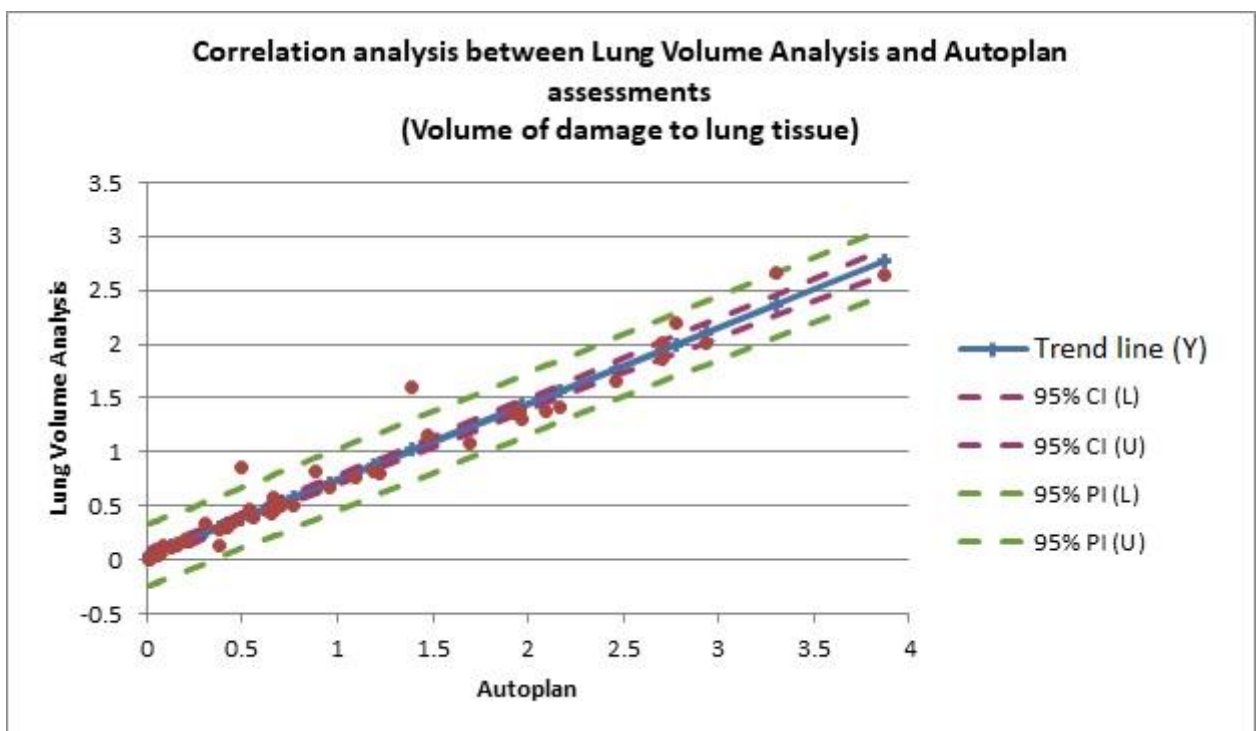


Figure 37B. *Correlation analysis between Lung Volume Analysis and Autoplan*

assessments (Volume of damage to lung tissue). CI - 95% Confidence Interval, PI - 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.

The graph shows a linear dependence between the assessments of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [57,59].

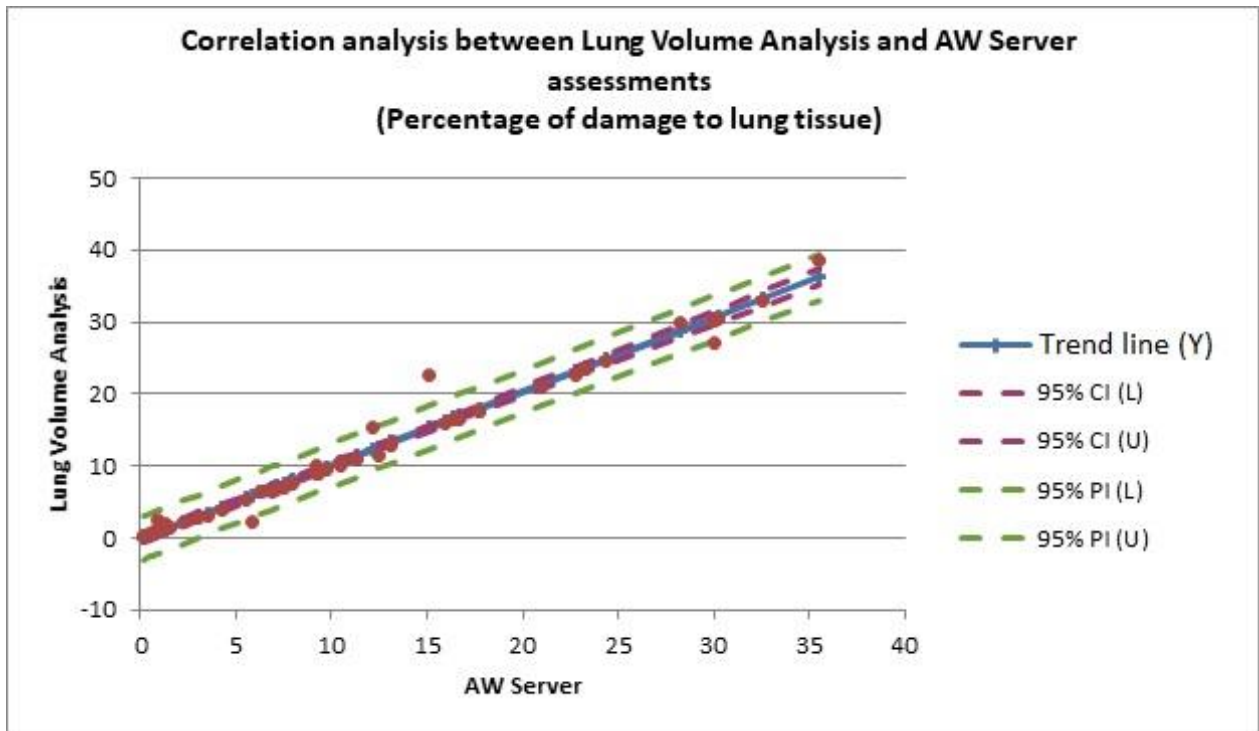


Figure 37C. Correlation analysis between Lung Volume Analysis and AW Server assessments

(Percentage of damage to lung tissue). CI - 95% Confidence Interval, PI - 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.

The graph shows a linear dependence between the assessments of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [57,59].

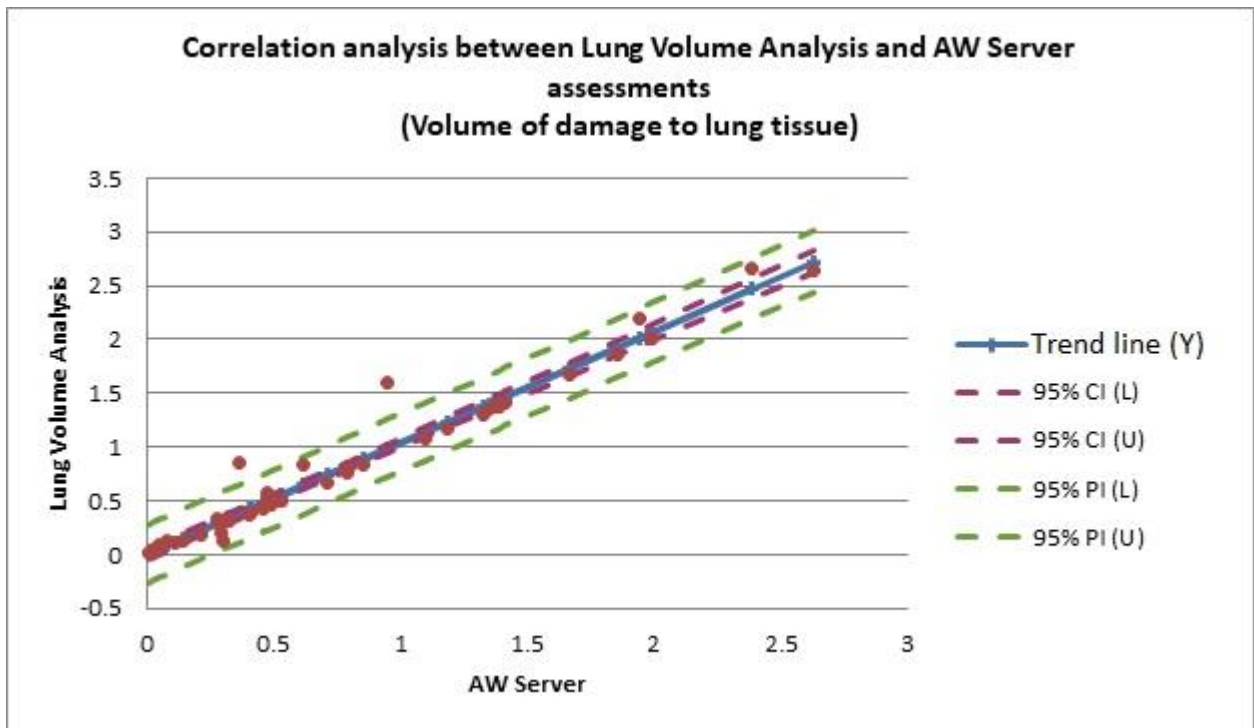


Figure 37D. Correlation analysis between Lung Volume Analysis and AW Server assessments

(Volume of damage to lung). CI - 95% Confidence Interval, PI - 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.

The graph shows a linear dependence between the assessments of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [57,59].

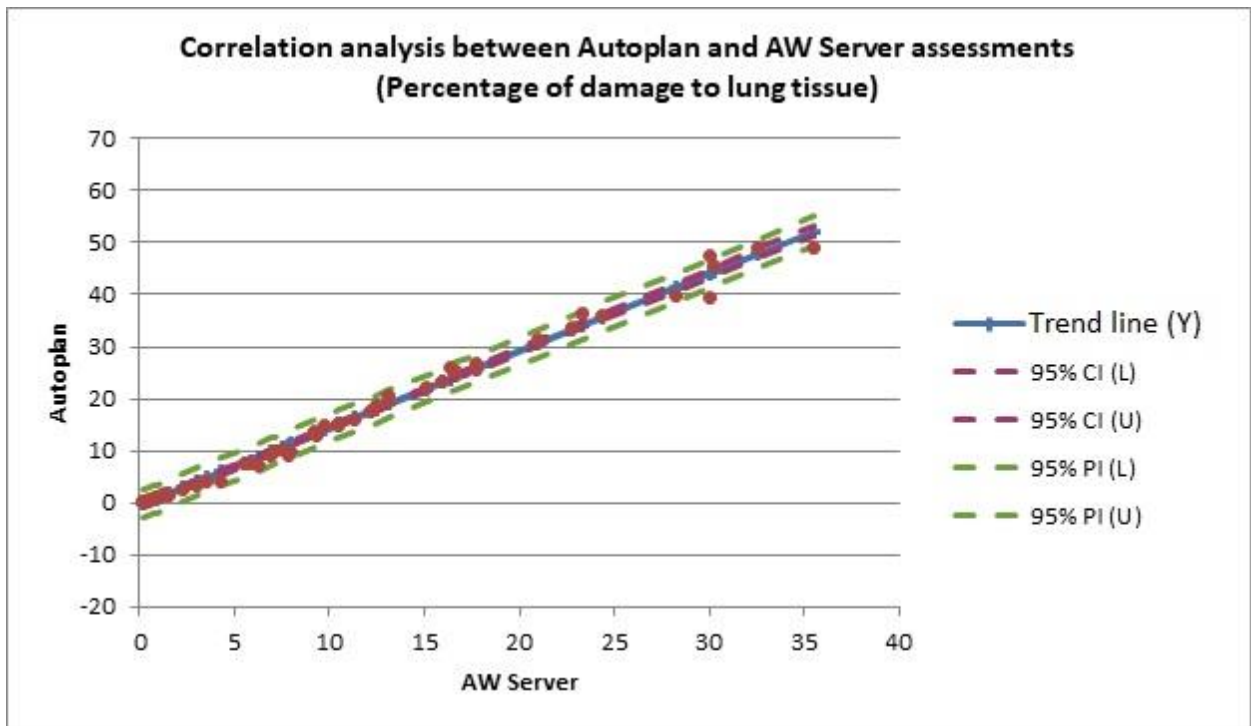


Figure 37E. Correlation analysis between Autoplan and AW Server assessments (percentage of damage to lung tissue). CI - 95% Confidence Interval, PI - 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.

The graph shows a linear dependence between the assessments of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [57,59].

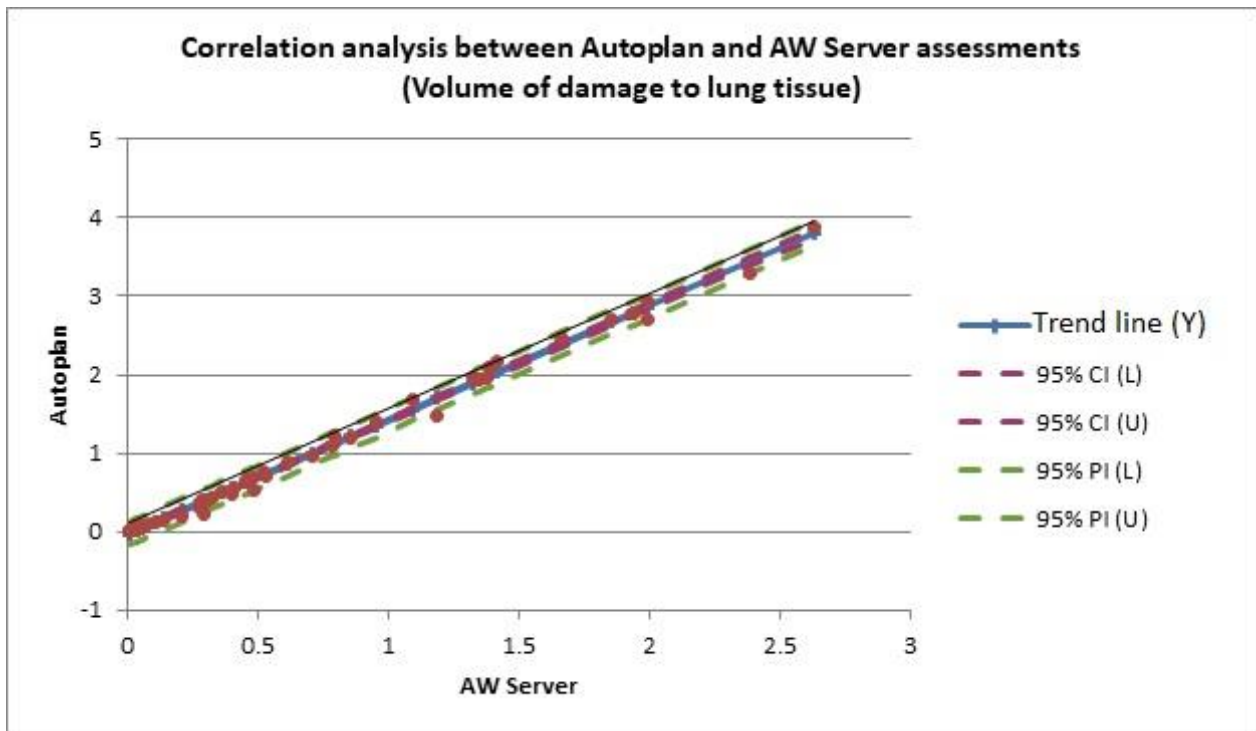


Figure 37F. Correlation analysis between Autoplan and AW Server assessments (Volume of damage to lung tissue). CI - 95% Confidence Interval, PI - 95% Predicted Interval, Y – Trend Line.

The graph shows a linear dependence between the assessments of damage to lung tissue by the two programs, i.e., the results of the programs agree [9,10,57,59].

The linear dependence between the assessments of percentage and volume of damage to lung tissue by the programs indicates high sensitivity in detecting pathologically altered areas. The distribution of the assessments proved to be negative—the distributions are abnormal; therefore, Spearman's criterion was chosen for the correlation analysis instead of Pearson's criterion. The value of the criterion is 0.993-0.995, the rank correlation coefficient is statistically significant, and the rank correlation between the values is significant, i.e., there is a reliable correlation between all three programs [9,10,57,59].

Furthermore, a deviation analysis of assessment results difference was performed (Figure 34A-C).

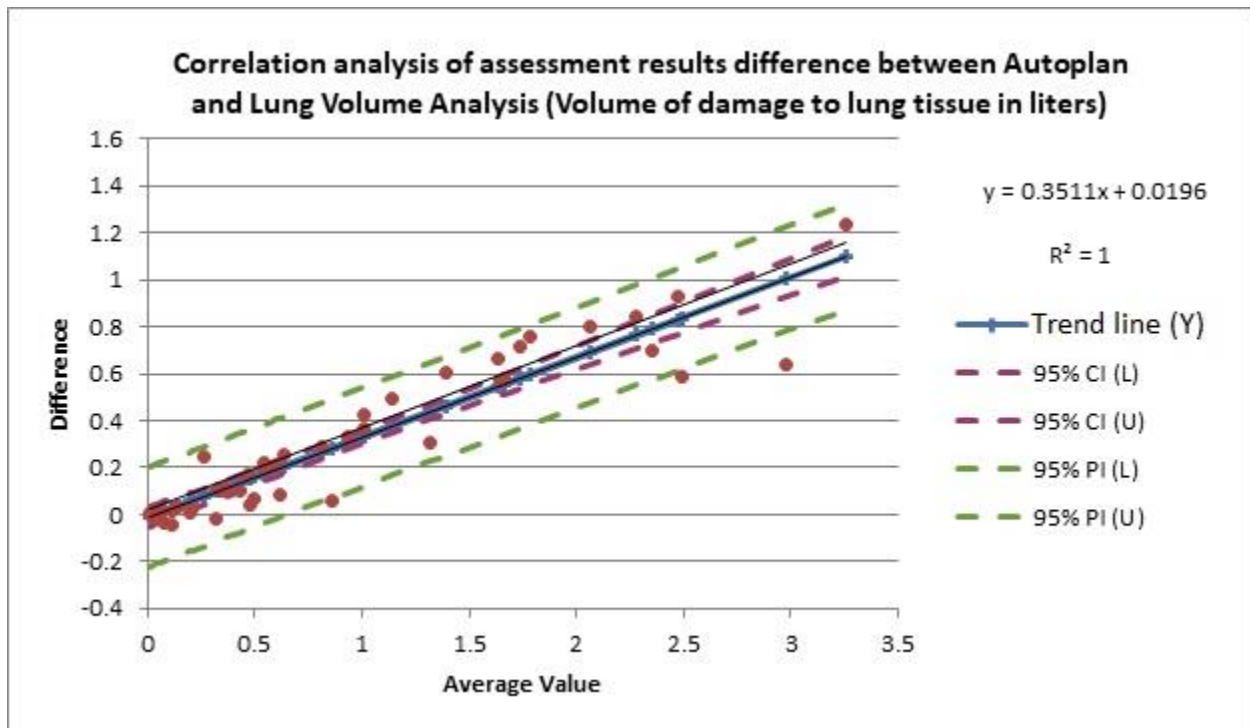


Figure 38A. *Correlation analysis of assessment results difference between Autoplan and Lung Volume Analysis (volume of damage to lung tissue). CI - 95% Confidence Internal, PI - 95% Predicted Interval, Y – Trend Line, R^2 – Approximation Reliability Value, 0.3511 – Deviation Coefficient.*

The graph shows the dependence of the value of results deviation on the volume of lung damage. $R^2=1$, indicating the reliability of the trend line (the predicted value of the trend line is close to the actual data). The deviation coefficient indicates how different the calculation results are—the closer its value is to 0, the higher the reproducibility of the results. In this case, it is obvious that the difference in calculations is significant. Autoplan clearly overestimates the assessments and shows deviations in results [57,59].

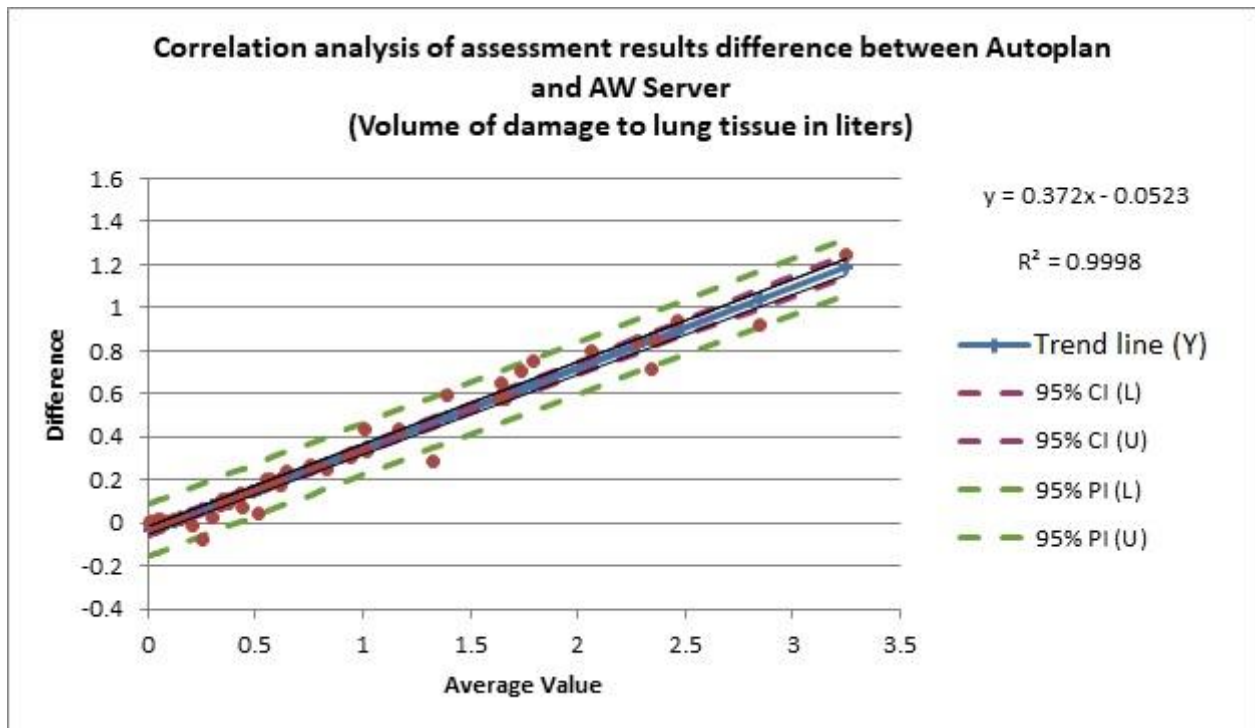


Figure 38B. Correlation analysis of assessment results difference between Autoplan and AW Server (Volume of damage to lung tissue). CI - 95% Confidence Interval, PI - 95% Predicted Interval, Y – Trend Line, R^2 – Approximation Reliability Value, 0.372 – Deviation Coefficient.

The graph shows the dependence of the value of results deviation on the volume of lung damage. R^2 is close to 1, indicating the reliability of the trend line (the predicted value of the trend line is close to the actual data). The deviation coefficient indicates how different the calculation results are—the closer its value is to 0, the higher the reproducibility of the results. In this case, it is obvious that the difference in calculations is significant. Autoplan clearly overestimates the assessments and shows deviations in results [59].

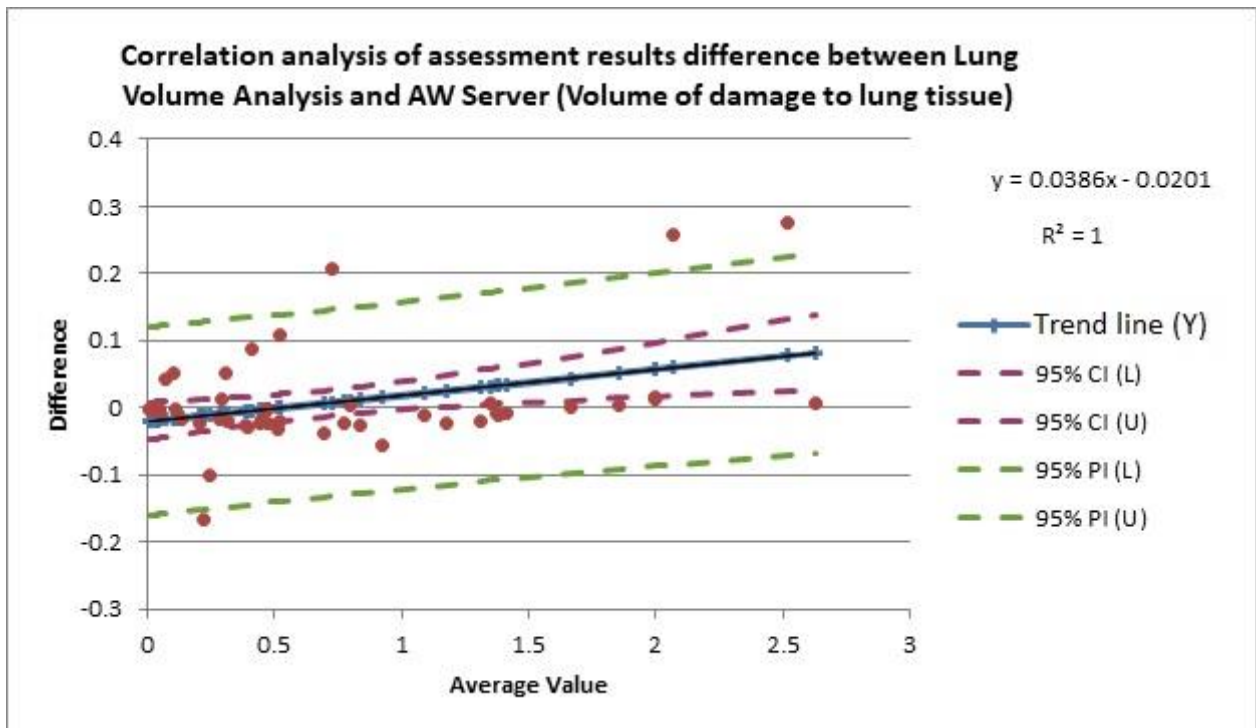


Figure 38C. Correlation analysis of assessment results difference between Lung Volume Analysis and AW Server

(Volume of damage to lung). CI - 95% Confidence Interval, PI - 95% Predicted Interval, Y – Trend Line, R^2 – Approximation Reliability Value, 0.0386 – Deviation Coefficient.

The graph shows the dependence of the value of results deviation on the volume of lung damage. $R^2=1$, indicating the reliability of the trend line (the predicted value of the trend line is close to the actual data). The deviation coefficient indicates how different the calculation results are—the closer its value is to 0, the higher the reproducibility of the results. In this case, it is obvious that the difference in calculations is not significant. The deviation between the assessments made by the programs is within the confidence interval $[-0.0479; 0.0077]$, i.e., the results are reproducible [9,10,57,59].

The final calculations of the volume of damages to lung tissue are reliably overestimated by the Autoplan program compared with the other two programs. At the same time, there is a good agreement of results between the Lung Volume Analysis and AW Server programs. There is a linear dependence between the volume of damage and the value of the deviation between the results of the analysis of the Autoplan program and the Lung Volume Analysis and AW Server programs—the greater the volume, the greater

the deviation. Taking into account the errors in detecting elements of the bronchial tree and artifacts due to respiration and/or heartbeat, the final assessment consists of the volume of lung tissue directly affected and the volume of elements of the general lung anatomy, i.e., the greater the volume of damage, the greater the contribution of these groups of errors to the overall picture. An additional contribution to the final calculations arises from the erroneous recognition of destruction cavities and bronchiectasis as emphysema areas.

Thus, our research results show that bronchiectasis and destruction cavities are evaluated by the programs as emphysema areas, leading to an increase in its final volume values.

CHAPTER 5 CORRELATION OF COMPUTED TOMOGRAPHY DATA WITH FUNCTIONAL CHANGES (VENTILATION AND GAS EXCHANGE FUNCTION) OF THE LUNGS.

To investigate the effects of the type and volume of emphysema on the functional changes of the respiratory tract, the data of the X-ray and functional examination methods of 50 patients from the RU No. 2022621330 database were analyzed [11,12,14].

Criteria for inclusion in the study: COPD diagnosis and emphysema confirmed by MSCT (confirmed by two radiologists) and performance of a comprehensive study of pulmonary function testing (PFT), including spirometry, body plethysmography, and measurement of diffusing lung capacity for carbon monoxide by single inspiration breath hold.

Patients with primary emphysema, a history of lung surgery, and a combination of emphysema with other X-ray syndromes in the lungs (consolidation, cavities) were excluded [11,12,14].

The distribution of patients according to sex and age can be found in Table 15.

Table 15. Distribution of patients according to sex and age (n=50).

Age group	Male patients, n	Female patients, n	Total	%
25-44	3	-	3	6
45-60	18	2	20	40
61-75	19	5	24	48
76-90	2	1	3	6
Total	42 (84%)	8 (16%)	50	100

In the study, male patients predominated - 84% (n=42), mainly in the age group of 61-70 years.

During the study, patients were divided into 4 groups according to the type of emphysema:

- isolated centrilobular emphysema;
- isolated paraseptal emphysema;
- mixed subtype, with dominant centrilobular component;
- mixed subtype, with dominant paraseptal component [11,12,14].

In the initial phase, the threshold for analysis of increased density of lung tissue with automatic volumetric analysis was -950HU according to the Fleischner Society guidelines [61,71].

However, volumetric analysis followed by quality control of segmentation by a radiologist provided more comparable results with changes perceived by the human eye at a threshold density value of 930HU [7]. Therefore, these values were additionally used for statistical analysis and the final results were expressed in percent and litres.

The isolated emphysema type is rare – in our sample the isolated centrilobular emphysema was present in 6% of patients (n=3), the isolated paraseptal emphysema – in 4% (n=2). In 90% of cases, patients were found to have a mixed type of emphysema, with a large proportion – 66% of patients (n=33) – taken by those with a predominantly centrilobular component (Table 16).

Table 16. Distribution of patients according to emphysema subtype (n=50)

Sex	centrilobular emphysema	paraseptal emphysema	mixed subtype,	
			with dominant centrilobular component	with dominant paraseptal component
Female patients	1	0	6	1
Male patients	2	2	27	11
Total	3 (6%)	2 (4%)	33 (66%)	12 (24%)

Statistical analysis showed no dependence of the type of emphysema on the sex of the patient.

Correlation analysis of quantitative parameters revealed a relationship between emphysema volume and FEV₁, FEV₁/FVC, mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity, intrathoracic volume, residual volume, ratio of residual volume to total lung capacity, diffusing capacity for Carbon monoxide adjusted for haemoglobin, and its ratio to alveolar volume (Table 17).

An inverse relationship was found between emphysema volume and FEV₁, FEV₁/FVC, mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the FVC, and the ratio of diffusing capacity for Carbon monoxide adjusted for haemoglobin to alveolar volume. A direct correlation was found between emphysema volume and intrathoracic volume, residual lung volume, and the ratio of residual volume to total lung capacity [11,12,14].

A moderate direct correlation was found with bronchial resistance in expiration.

Thus, with an increase in emphysema volume, airway patency (FEV₁, FEV₁/FVC, MMEF₂₅₋₇₅) worsened, intrathoracic gas volume (ITGV), lung hyperinflation (RV, RV/TLC), pulmonary gas exchange worsened (DLCOHb, DLCOHb/Va), and bronchial resistance increased slightly during quiet breathing (Raw).

Correlations of emphysema volume with other parameters of external respiratory function did not yield statistically significant results.

Table 17. Evaluation of the correlation between the indicators of a comprehensive study of pulmonary function testing (PFT) and quantitative analysis of emphysema in all patients (n=50).

		%LAA -950HU	LAA -950 HU, 1	%LAA -930 HU	LAA -930 HU, 1
FEV1	Correlation coefficient	-0.278	-0.18	-0,365**	-0.218
	Value (both sides)	0.05	0.21	0.009	0.128
FEV1/FVC	Correlation coefficient	-0,539**	-0,482**	-0,596**	-0,502**
	Value (both sides)	0	0	0	0
mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity (MMEF ₂₅₋₇₅)	Correlation coefficient	-0,330*	-0.249	-0,436**	-0,309*
	Value (both sides)	0.022	0.088	0.002	0.032
airway resistance (inspiration)	Correlation coefficient	0.049	-0.019	0.167	0.09
	Value (both sides)	0.736	0.898	0.246	0.532
airway resistance (expiration)	Correlation ratio	0.185	0.119	0,280*	0.171

Extension of Table 17

	Value (both sides)	0.2	0.409	0.049	0.235
airway resistance (general)	Correlation coefficient	0.148	0.073	0.245	0.139
	Value (both sides)	0.305	0.614	0.087	0.337
functional residual capacity plethysmograph y (FRCpleth)	Correlation coefficient	0,428**	0,501**	0,535**	0,619**
	Value (both sides)	0.002	0	0	0
vital capacity (VC)	Correlation coefficient	-0.074	0.066	-0.123	0.051
	Value (both sides)	0.611	0.647	0.395	0.727
inspiratory capacity (IC)	Correlation coefficient	-0.131	0.011	-0.159	-0.006
	Value (both sides)	0.364	0.939	0.27	0.969
expiratory reserve volume (ERV)	Correlation coefficient	0.056	0.139	0.004	0.14
	Value (both sides)	0.703	0.34	0.98	0.338
residual volume (RV)	Correlation coefficient	0,426**	0,465**	0,574**	0,602**
	Value (both sides)	0.002	0.001	0	0

Extension of Table 17

RV/TLC	Correlation coefficient	0,292*	0.221	0,416**	0,310*
	Value (both sides)	0.04	0.123	0.003	0.028
DLCOHb	Correlation coefficient	-0,366**	-0.258	-0,365**	-0.22
	Value (both sides)	0.009	0.071	0.009	0.125
DLCOHb/Va	Correlation coefficient	-0,516**	-0,489**	-0,526**	-0,473**
	Value (both sides)	0	0	0	0.001
Note *The correlation is significant at 0.05 (both sides).					
** The correlation is significant at 0.01 (boh sides).					

In the correlation analysis of quantitative parameters in male patients (Table 18), a similar relationship was observed (correlation coefficient: FEV1 -0.443, FEV1/FVC-0.639, MMEF25-75 -0.498, ITGV 0.586, RV 0.556, RV/TLC0.463, DLCOHb/Va 0.490). However, there was also a moderate direct correlation between emphysema volume and bronchial resistance during expiration and total bronchial resistance, respectively (correlation coefficients 0.344 and 0.326) [12].

Table 18. Evaluation of the correlation between the indicators of a comprehensive study of pulmonary function testing (PFT) and quantitative analysis of emphysema in male patients (n=42)

		%LAA -950 HU	LAA -950 HU, 1	%LAA -930 HU	930 HU, 1
FEV1	Correlation coefficient	-0,349*	-0.258	-0,443**	-0,318*
	Value (both sides)	0.023	0.099	0.003	0.04
FEV1/FVC	Correlation coefficient	-0,574**	-0,517**	-0,639**	-0,543**
	Value (both sides)	0	0	0	0
mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity (MMEF ₂₅₋₇₅)	Correlation coefficient	-0,385*	-0.31	-0,498**	-0,384*
	Value (both sides)	0.014	0.052	0.001	0.014
airway resistance (inspiration)	Correlation coefficient	0.138	0.071	0.26	0.193
	Value (both sides)	0.383	0.653	0.097	0.221

Extension of Table 18

airway resistance (expiration)	Correlation coefficient	0.249	0.18	0,344*	0.239
	Value (both sides)	0.112	0.253	0.026	0.127
airway resistance (general)	Correlation coefficient	0.227	0.151	0,326*	0.227
	Value (both sides)	0.149	0.34	0.035	0.148
functional residual capacity plethysmograph y (FRCpleth)	Correlation coefficient	0,456**	0,495**	0,586**	0,627**
	Value (both sides)	0.002	0.001	0	0
vital capacity (VC)	Correlation coefficient	-0.155	-0.04	-0.226	-0.079
	Value (both sides)	0.326	0.801	0.15	0.62
inspiratory capacity (IC)	Correlation coefficient	-0.225	-0.109	-0.275	-0.16
	Value (both sides)	0.151	0.492	0.078	0.313
expiratory reserve volume (ERV)	Correlation coefficient	-0.002	0.064	-0.061	0.062
	Value (both sides)	0.989	0.686	0.702	0.698

Extension of Table 18

residual volume (RV)	Correlation coefficient	0,393*	0,413**	0,556**	0,553**
	Value (both sides)	0.01	0.007	0	0
RV/TLC	Correlation coefficient	0,328*	0.261	0,463**	0,372*
	Value (both sides)	0.034	0.095	0.002	0.015
DLCO	Correlation coefficient	-0,408**	-0,320*	-0,408**	-0.288
	Value (both sides)	0.007	0.039	0.007	0.064
DLCOHb/AO	Correlation coefficient	-0,458**	-0,444**	-0,490**	-0,442**
	Value (both sides)	0.002	0.003	0.001	0.003
<p>Note *The correlation is significant at 0.05 (both sides).</p> <p>** The correlation is significant at 0.01 (boh sides).</p>					

In the correlation analysis of quantitative parameters in female patients (Table 19), only a weak direct correlation was found between emphysema volume and intrathoracic volume, residual volume (correlation coefficient 0.762 in both cases), and a weak feedback with diffusing capacity for carbon monoxide adjusted for haemoglobin to alveolar volume (correlation coefficient: DLCOHb -0,738, DLCOHb/Va -0,786) [12].

Thus, with an increase in emphysema volume, there is an increase in ITGV, hyperinflation of the lungs (RV), and worsening of pulmonary gas exchange (DLCOHb, DLCOHb/Va).

Table 19. Evaluation of the correlation between the indicators of a comprehensive study of pulmonary function testing (PFT) and quantitative analysis of emphysema in female patients (n=8)

		%LAA -950 HU %	LAA -950 HU, 1	%LAA -930 HU %	LAA -930 HU, 1
FEV1	Correlation coefficient	-0.048	-0.048	-0.024	-0.024
	Value (both sides)	0.911	0.911	0.955	0.955
FEV1/FVC	Correlation coefficient	-0.405	-0.405	-0.429	-0.429
	Value (both sides)	0.32	0.32	0.289	0.289
mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity (MMEF ₂₅₋₇₅)	Correlation coefficient	-0.095	-0.095	-0.19	-0.19
	Value (both sides)	0.823	0.823	0.651	0.651
airway resistance (inspiration)	Correlation coefficient	-0.167	-0.167	0	0
	Value (both sides)	0.693	0.693	1	1

Extension of Table 19

airway resistance (expiration)	Correlation coefficient	-0.143	-0.143	-0.143	-0.143
	Value (both sides)	0.736	0.736	0.736	0.736
airway resistance (general)	Correlation coefficient	-0.214	-0.214	-0.167	-0.167
	Value (both sides)	0.61	0.61	0.693	0.693
functional residual capacity plethysmography (FRCpleth)	Correlation coefficient	0.619	0.619	0,762*	0,762*
	Value (both sides)	0.102	0.102	0.028	0.028
vital capacity (VC)	Correlation coefficient	0.143	0.143	0.167	0.167
	Value (both sides)	0.736	0.736	0.693	0.693
inspiratory capacity (IC)	Correlation coefficient	0.095	0.095	0.119	0.119
	Value (both sides)	0.823	0.823	0.779	0.779
expiratory reserve volume (ERV)	Correlation coefficient	0.429	0.429	0.357	0.357
	Value (both sides)	0.337	0.337	0.432	0.432

Extension of Table 19

residual volume (RV)	Correlation coefficient	0.595	0.595	0,762*	0,762*
	Value (both sides)	0.12	0.12	0.028	0.028
RV/TLC	Correlation coefficient	0.238	0.238	0.262	0.262
	Value (both sides)	0.57	0.57	0.531	0.531
DLCOHb	Correlation coefficient	-0.643	-0.643	-0,738*	-0,738*
	Value (both sides)	0.086	0.086	0.037	0.037
DLCOHb/AO	Correlation coefficient	-0.667	-0.667	-0,786*	-0,786*
	Value (both sides)	0.071	0.071	0.021	0.021
Note *The correlation is significant at 0.05 (both sides).					
** The correlation is significant at 0.01 (boh sides).					

The results of correlation analysis of quantitative indicators of patients with isolated types of emphysema cannot be considered reliable because of the very small sample size (n=5).

In the correlation analysis of quantitative parameters in patients with mixed emphysema with predominant centrilobular component (Table 20), a similar correlation was found between emphysema volume and FEV1, FEV1/FVC, mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the FVC, intrathoracic volume, residual volume, ratio of residual volume to total lung capacity, diffusing capacity for carbon monoxide adjusted for haemoglobin, and its ratio to alveolar volume.

So, with an increase in emphysema volume, airway patency (FEV1, FEV1/FVC, MMEF25-75) worsened, intrathoracic gas volume (ITGV), lung hyperinflation (RV, RV/TLC), pulmonary gas exchange worsened (DLCOHb, DLCOHb/Va) [11,12,14].

Table 20. Evaluation of the correlation between the indicators of a comprehensive study of pulmonary function testing (PFT) and quantitative analysis of emphysema in patients with mixed emphysema with predominant centrilobular component (n=33) [11,12,14]

		%LAA -950 HU	LAA -950 HU, l	%LAA -930 HU %	LAA -930 HU, l
FEV1	Correlation coefficient	-0,388*	-0.301	-0,446**	-0.303
	Value (both sides)	0.025	0.089	0.009	0.086
FEV1/FVC	Correlation coefficient	-0,638**	-0,603**	-0,682**	-0,573**
	Value (both sides)	0.000	0.000	0.000	0.000
mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity (MMEF ₂₅₋₇₅)	Correlation coefficient	-0,451*	-0,383*	-0,528**	-0,398*
	Value (both sides)	0.011	0.034	0.002	0.027

Extension of Table 20

airway resistance (inspiration)	Correlation coefficient	0.058	0.037	0.154	0.111
	Value (both sides)	0.751	0.837	0.392	0.537
airway resistance (expiration)	Correlation coefficient	0.207	0.168	0.285	0.163
	Value (both sides)	0.247	0.351	0.108	0.366
airway resistance (general)	Correlation coefficient	0.130	0.087	0.210	0.106
	Value (both sides)	0.470	0.630	0.241	0.559
functional residual capacity plethysmography (FRCpleth)	Correlation coefficient	0,405*	0,498**	0,467**	0,521**
	Value (both sides)	0.020	0.003	0.006	0.002
vital capacity (VC)	Correlation coefficient	-0.138	-0.011	-0.171	-0.009
	Value (both sides)	0.442	0.954	0.343	0.959
inspiratory capacity (IC)	Correlation coefficient	-0.189	-0.066	-0.197	-0.049
	Value (both sides)	0.292	0.715	0.272	0.786

Extension of Table 20

expiratory reserve volume (ERV)	Correlation coefficient	0.065	0.170	0.028	0.170
	Value (both sides)	0.724	0.351	0.879	0.354
residual volume (RV)	Correlation coefficient	0,447**	0,479**	0,556**	0,549**
	Value (both sides)	0.009	0.005	0.001	0.001
RV/TLC	Correlation coefficient	0,385*	0.306	0,466**	0.335
	Value (both sides)	0.027	0.083	0.006	0.057
DLCOHb	Correlation coefficient	-0,559**	-0,426*	-0,499**	-0.315
	Value (both sides)	0.001	0.014	0.003	0.074
DLCOHb/AO	Correlation coefficient	-0,724**	-0,659**	-0,654**	-0,566**
	Value (both sides)	0.000	0.000	0.000	0.001
Note *The correlation is significant at 0.05 (both sides).					
** The correlation is significant at 0.01 (boh sides).					

Correlation analysis of quantitative parameters in patients with mixed emphysema with a predominant paraseptal component revealed no significant relationship between respiratory function parameters and emphysema volume (Table 21) [12].

Table 21. Evaluation of the correlation between the indicators of a comprehensive study of pulmonary function testing (PFT) and quantitative analysis of emphysema in patients with mixed emphysema with predominant paraseptal component (n=12)

		%LAA -950 HU	LAA -950 HU, 1	%LAA -930 HU	LAA -930 HU, 1
FEV1	Correlation coefficient	0.07	0.189	-0.105	0.147
	Value (both sides)	0.829	0.557	0.746	0.649
FEV1/FVC	Correlation coefficient	-0.301	-0.315	-0.35	-0.203
	Value (both sides)	0.342	0.319	0.265	0.527
mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity (MMEF ₂₅₋₇₅)	Correlation coefficient	-0.084	0.042	-0.252	-0.035
	Value (both sides)	0.795	0.897	0.43	0.914
airway resistance (inspiration)	Correlation coefficient	-0.049	-0.158	0.179	-0.032
	Value (both sides)	0.879	0.624	0.578	0.922

Extension of Table 21

airway resistance (expiration)	Correlation coefficient	0.028	0.007	0.329	0.182
	Value (both sides)	0.931	0.983	0.297	0.572
airway resistance (general)	Correlation coefficient	0	-0.028	0.228	0.06
	Value (both sides)	1	0.931	0.477	0.854
functional residual capacity plethysmography (FRCpleth)	Correlation coefficient	-0.004	0.123	0.375	0.529
	Value (both sides)	0.991	0.704	0.23	0.077
vital capacity (VC)	Correlation coefficient	0.266	0.392	0.154	0.441
	Value (both sides)	0.404	0.208	0.633	0.152
inspiratory capacity (IC)	Correlation coefficient	0.189	0.266	0.196	0.357
	Value (both sides)	0.557	0.404	0.542	0.255
expiratory reserve volume (ERV)	Correlation coefficient	0.245	0.217	-0.007	0.259
	Value (both sides)	0.443	0.499	0.983	0.417

Extension of Table 21

residual volume (RV)	Correlation coefficient	-0.098	0.091	0.336	0.378
	Value (both sides)	0.762	0.779	0.286	0.226
RV/TLC	Correlation coefficient	-0.238	-0.161	0.077	0
	Value (both sides)	0.457	0.618	0.812	1
DLCOHb	Correlation coefficient	0.175	0.091	0.196	0.217
	Value (both sides)	0.587	0.779	0.542	0.499
DLCOHb/AO	Correlation coefficient	0.273	0.07	0.119	0.056
	Value (both sides)	0.391	0.829	0.713	0.863
Note *The correlation is significant at 0.05 (both sides).					
** The correlation is significant at 0.01 (both sides).					

Despite the fact that most guidelines provide for different phenotypes of emphysema lesions, in our study, one or the other subtype of emphysema was found only in isolated cases, which correlates with literature data [12,24,27,38,41,60,63,63,67,68]

In our study, mixed changes were most common, with either centrilobular or paraseptal emphysema predominating.

Although the classical definition of emphysema according to the Fleischner Society guidelines is an increase in density greater than -950HU, in our study the results most comparable to the changes perceived by the human eye and with a more convincing relationship to the parameters of external respiratory function were obtained at the threshold value of lung parenchymal density -930HU, expressed as a percentage.

This could be due to the settings of the automatic processing programs for certain scan parameters from different manufacturers. Many authors point out the dependence of the analysis results on the technical parameters of MSCT [37,65,73,75,97,98].

Our study showed a worsening of airway patency and pulmonary gas exchange, an increase in hyperinflation, bronchial resistance during quiet breathing (not significant), and static lung volume with an increase in emphysema volume, which correlates with the results of similar studies described in the literature [24,27,32,47,52,66,77,78,81,82,83,85,99].

It should be noted that the greatest contribution to the deterioration of external respiratory function indicators was found in the dominance of the centrilobular component and that in patients with a dominance of paraseptal emphysema there was no significant correlation between external respiratory function parameters and emphysema volume.

There are no data in the literature on the presence of significant differences in the volume of emphysematous changes and their correlation with PFT data between men and women. In our study, men had similar correlation parameters to the general ones, which is related to the predominance of this group of patients in the study.

CONCLUSION

A database of chest CTs was developed and registered to evaluate the effectiveness of automated emphysema analysis programs and the reproducibility of their results. It included 150 patients divided into three equal groups of 50 subjects: Patients with emphysema as an isolated pathology, patients with a combination of emphysema with bronchiectasis and/or infectious cavities, and healthy patients as a control group. The inclusion criterion for the control group was the absence of pathological changes on chest MSCT at the time of evaluation of the examination by two independent radiologists. The second group included patients who had emphysema according to MSCT without the presence of other pathological changes. The third group included patients with a combination of emphysema and bronchiectasis and/or infectious destruction cavities. MSCT data from patients in the second and third groups were also evaluated by two independent radiologists. Patients with a history of lung surgery, emphysema associated with α 1-antitrypsin deficiency, and infiltrative changes were excluded from the sample. All examinations were performed on one tomograph with standard scanning parameters. Three software products were used for automated analysis of emphysema, two of which were part of the tomography software and one of which was a stand-alone, independent product.

During the study, it was found that all three automated analysis systems did not identify areas of emphysema in patients in the control group, indicating high specificity as well as the ability to quickly screen out patients without this pathology. When analyzing patients with emphysema, we also found insufficient agreement between automatically mapped pathologies and changes visible by eye when using the commonly accepted threshold density of -950HU. It was found that the most complete image was obtained when a threshold density of 930HU was used to characterize emphysema. Further statistical calculations were performed based on the results obtained after applying this threshold. A change in threshold density affects the value of the volume indicator of emphysema severity in the direction of its increase, but this better reflects the

prevalence of emphysema when the data from the automated analysis are compared with changes visible to the eye.

A number of errors were also identified that occur in the analysis of images by software products. All identified errors were classified into three groups: Segmentation errors, incorrect detection of elements of the bronchial tree, and incorrect detection of artifacts due to respiration and/or heartbeat. Segmentation errors were found significantly more often in the Lung Volume Analysis program – in 16% of cases (n=8). Incorrect detection of elements of the bronchial tree, especially the small bronchi, was found in 100% of cases in all three programs. The inclusion of artifacts due to respiration/heartbeat in the analysis is statistically significantly lower when the data are analyzed with the Lung Volume Analysis program (32% of cases, n=16), while the analysis results of the Autoplan and AW Server programs are not significantly different. The frequency of errors ranged from 16 to 32% depending on the software product. A linear correlation was found between the results of calculating the total volume of emphysema between all three programs, leading us to conclude that these results are comparable. However, due to the different resolution of each program, it is not possible to talk about the reproducibility of the results at this stage. When evaluating the dynamics, it is recommended to use the same program.

FINDINGS

1. Automated AI-based emphysema analysis systems are currently highly specific (100%) in detecting pathologic gas-containing lung changes.
2. Reliable mapping of emphysema during automatic segmentation depends on the set threshold of the pulmonary parenchyma density value. In our study, the most comparable changes to those visualized by the human eye were observed at the threshold -930HU.
3. The variation in the volume parameters of emphysema when evaluating one study by various software products reaches 17.3%, which does not allow us to talk about the reproducibility of measurements at this stage.
4. When analyzing the volume of emphysema in patients with combined changes (emphysema and infectious destructive and/or bronchiectatic changes in the lungs), the total value increases due to the inclusion of other gas-containing spaces in the calculation. Infectious destructive cavities were included in the calculation of emphysema in 65% of cases, bronchiectases in 100% of cases, without significant differences between programs.
5. With the predominance of centrilobular component of emphysema, there is a significant two-sided correlation (at $P = 0.01$) between its volume and indicators of respiratory function, with the predominance of paraseptal emphysema, there is not any significant relationship.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. The high specificity of AI-base emphysema quantification systems makes it possible to recommend these software products for the rapid division of patients into groups with presented emphysema and without it.
2. The use of a standardized pulmonary tissue density threshold of -950HU for the evaluation of emphysema (the Fleischner Society guidelines) does not allow adequate emphysema mapping in automatic analysis. It is necessary to individually adjust the threshold for specific scan parameters.
3. When evaluating dynamics of emphysema volume, it is better to perform all measurements using the same software product.
4. When having concomitant changes (emphysema + infectious lung cavities and/or bronchiectasis), the results of automatic analysis of emphysema are overestimated because of inclusion these gas-containing spaces in the calculation.
5. In patients with the identified predominant centrilobular subtype of emphysema with chest CT, it is recommended that a comprehensive examination of respiratory function be performed to assess airway patency, static pulmonary volume, pulmonary gas exchange.

LIST OF ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

AI - Artificial Intelligence;

COPD – Chronic Obstructive Lung Disease;

CNN – Convolutional neural networks;

CT/MSCT – Computed tomography / Multi-sliced computed tomography;

DAE - Deep autoencoders;

$DLCO_{Hb}$ - diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, corrected for haemoglobin;

$DLCO_{Hb}/V_a$ - ratio of diffusion capacity of carbon monoxide corrected for haemoglobin to alveolar volume;

ERV – Expiratory reserve volume;

FBP – Filtered back projection;

FEV_1 – Forced expiratory volume in 1 second;

FEV_1/FVC – FEV_1/FVC ratio, Tiffeneau-Pinelli index;

FRC - Functional residual capacity;

FVC – Forced vital capacity;

GAN - Generative adversarial networks;

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;

HU – Hounsfield unit;

ITGV – Intrathoracic gas volume;

IR – Iterative reconstruction;

IC - Inspiratory capacity (IC);

K_{co} – CO transfer factor;

LAA – Low attenuation areas;

%LAA – % of low attenuation areas;

MMEF₂₅₋₇₅ – Mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity;

PFT – Pulmonary function test;

PEF - Peak expiratory flow;

Raw – Airway resistance;

Rex - Airway resistance on expiration;

RV – Residual volume;

Rin – airway resistance on inspiration;

TLC – Total lung capacity;

Va – Alveolar volume;

VC – Vital capacity;

WHO – World Health Organization.

REFERENCES

1. Abovich Yu.A. Chronic obstructive pulmonary disease / Diagnostic radiology and radiotherapy. 2013. No.4 (4). P. 15-27., 22
2. Aysanov Z.R. et al National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of COPD: an algorithm for making clinical decisions. Pulmonology. – 2017. – V. 27. – No. 1. – P. 13-20.
3. D.S. Blinov, A.E. Lobishcheva, A.A. Varfolomeeva [et al.] Neural network interpretation of chest X-ray imaging: modern possibilities and sources of errors//Standardization problems in healthcare. - 2019. - №9-10.
4. Vasilyev A.Yu., Maluy A.Yu., Serova N.S. Data analysis of radiation research methods based on the principles of evidence-based medicine: textbook. - M.: GEOTAR-Media, 2008. - 32 p.
5. Vlasov, P.V. Problems of radiation diagnostics in Russia/P.V. Vlasov//Bulletin of Radiology and Radiology. - 1995. - №1. - S. 51-52.
6. Vysotskiy A.G. Etiology and pathogenesis of bullous emphysema of the lung / Vysotskiy A.G., Monogarova N.E., Patskan I.I., Yaroshenko O.V., Grintsov G.A.// Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2007. No.1-2 (17-18). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-i-patogenez-bulleznoy-emfizemy-legkih> (Date: 16.05.2021)
7. Gavrillov P.V., Griva N.A., Torkatyuk E.A. Evaluation of the interchangeability of volumetric lung emphysema quantification: comparative analysis of the evaluation results using different software products // Diagnostic radiology and radiotherapy. 2020. V. 11, No. 4. P. 37–43, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-4-37-43>.
8. Gorbunov N.A., Laptev V.Ya. Combined radiological diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. // PULMONOLOGIYA. – 2020. – No.6. – P. 95-100.

9. Griva N.A. Evaluation of the interchangeability of volumetric lung emphysema quantification: comparative analysis of the evaluation results using different software products // Diagnostic radiology and radiotherapy. – 2021. – No. S1. – P. 65-65.
10. Griva N.A., Gavrilov P.V. The influence of concurrent destructive changes and bronchiectatic changes on the quality of pulmonary emphysema volume determination by automatic segmentation programs // VIII Congress of the National Society of Phthisiologists. – 2019. – V. 25. – P. 80.
11. Griva N.A., Gavrilov P.V., Kiryukhina L.D., Nikitina I.A., Yablonskiy P.K. Database of patient CTs to evaluate correlations between emphysema subtypes and volume and parameters of respiratory function.
12. Griva N.A., Gavrilov P.V., Nikitina I.A., Kiryukhina L.D., Narkevich A.N., Sokolovich E.G. Impact of Emphysema Subtypes and Volume on Lung Ventilation and Gas Exchange Functions as Evidenced by Computed Tomography // Roentgenology and radiology herald. – 2021. – V. 102. – No.6. – P. 349-358.
13. Griva N.A., Gavrilov P.V., Sokolovich E.G., Yablonsky P.K. Database of patient CTs for testing programs for automatic analysis of pulmonary emphysema.
14. Griva N.A., Gavrilov P.V., Sokolovich E.G. AI-based Quantification of Lung Emphysema and its Correlation with Lung Function Test Results (Literature Review). Radiology – Practice – 2021. – No. 6. – P. 43-54.
15. Zhukov, L.G. Diagnosis of respiratory diseases in aspects of diagnostic and therapeutic and tactical errors/L.G. Dukov, A.I. Vorokhov. - Smolensk, 1996. - 544 p.
16. Health care in Russia. 2019: Rosstat. - M., 2019. – P. 21-24.
17. Zelter, P. M. Role of computed tomography in early detection of signs of chronic obstructive pulmonary disease/P. M. Selter//PhD student. — 2014. — № 4.2 (65). - S. 228-233.
18. Kolsanov A.V. Et al Efficiency of Quantitative Analysis of Lung Computed Tomography Findings in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Roentgenology and radiology herald. – 2017. – V. 98. – No1. – P. 17-22.

19. Kytikova O. Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. Modern aspects of the prevalence of chronic bronchopulmonary diseases // Bulletin of Physiology and Pathology of Breathing. – 2017. – №. 64.
20. Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. Artificial intelligence in medicine: current state and main directions of development of the intellectual diagnostics // Diagnostic radiology and radiotherapy. – 2020. – No. 1. – P. 9-17.
21. Morozov S.P., Vladzimirsky V.G., Klyashtorny V.G. [et al] Clinical trials of software based on intelligent technologies (radiation diagnostics). // Best practices in x-ray and instrumental diagnostics Issue 23. - 2019. - 34p.
22. Russian respiratory society. Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. [Online] URL: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf
23. Trofimova T.N. et al Modern RADS Classifications and Principles of Conclusion Building. – 2018. - p. 31-69
24. Trofimova, T.N. Radiation diagnostics 2019 in numbers and facts / T.N. Trofimova, O.V. Kozlova // Radiation diagnostics and therapy. – 2020. - 11(4). - P. 96-99.
25. Tyurin I.E. Computed tomography of respiratory system // Practical Pulmonology – 2003. – No. 3.
26. Tyurin, I.E. Prospects for the development of thoracic radiology / I.E. Tyurin // Practical pulmonology. - 2011. - №4.
27. Ustinov, M. S. Phenotypes of COPD according to multispiral computed tomography / M. S. Ustinov, P. M. Zelter, E. V. Makova // Collection of works of the congress. XXIII National Congress on Respiratory Diseases; Under. Ed. Acad. A. G. Chuchalina. - M.: DesignPress, 2014. - S. 143.
28. Filatova A.S. Bullous emphysema, pulmonary air cysts, and spontaneous pneumothorax: pathomorphology of pulmonary pleural changes. / Filatova A.S. Grinberg L.M. // Textbook. – Ekaterinburg: USMU, 2014 – 42 ISBN 978-5-89895-657-8
29. Chuchalin A.G. et al Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of COPD // Pulmonology. – 2014. – V. 3. – P. 15-54.

30. Sheikh Zh.V., Nikolayev E.V. Tyurin I.E., Zhestkov K.G. Aleskeyev V.G. Poddybny V.V. ... & Kurzantseva O.O. Chronic obstructive pulmonary disease with emphysema and giant bullae in a smoker // *Roentgenology and radiology herald.* – 2018. – V. 99. – No4. – P. 204-210.
31. Yudin A.L., Uchevatkin A.A. Afanasyeva N.I. Yumatova E.A., Abovich Yu.A. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE // *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2013. No. 4 (4). P. 15-27.
32. Abd elsalam S.M., Hafez M., Mohamed M.F. et al. Correlation between quantitative multi-detector computed tomography lung analysis and pulmonary function tests in chronic obstructive pulmonary disease patients. // *Egypt J Radiol Nucl Med* 51, 160 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00281-4>
33. Ahmed Hosny, Chintan Parmar, John Quackenbush, Lawrence H. Schwartz & Hugo J. W. L. Aerts Artificial intelligence in radiology // *Nature Reviews Cancer.* – 2018. – T. 18. – №. 8. – P. 500-510.
34. Annemarie M. den Harder, Erwin de Boer, Suzanne J. Lagerweij, Martijn F. Boomsma, Arnold M. R. Schilham, Martin J. Willemink, Julien Milles, Tim Leiner, Ricardo P. J. Budde & Pim A. de Jong Emphysema quantification using chest CT: influence of radiation dose reduction and reconstruction technique. *Eur Radiol Exp* 2, 30 (2018). <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0064-3>
35. Arakawa A., Yasuyuki Yamashita, Yoshiharu Nakayama, Masaki Kadota, Hirotsugu Korogi, Osamu Kawano, Mitsuhiro Matsumoto, Mutsumasa Takahashi Assessment of lung volumes in pulmonary emphysema using multidetector helical CT: comparison with pulmonary function tests // *Computerized Medical Imaging and Graphics*, Volume 25, Issue 5, 2001 Pages 399-404, ISSN 0895-6111, [https://doi.org/10.1016/S0895-6111\(01\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0895-6111(01)00004-0).
36. Aver'yanov A. V. Emfizema legkikh: sovremennyy vzglyad // *Consilium Medicum.* – 2006. – T. 8. – №. 10. – P. 44-49.
37. Baumueller S., Winklehner A, Karlo C., Goeti R., Flohr T., Russi E.W., Frauenfelder T. & Alkadhi H. Low-dose CT of the lung: potential value of iterative

- reconstructions. *Eur Radiol.* 2012;22(12):2597-2606. doi:10.1007/s00330-012-2524-0
38. Bergstermann, H., K.W. Westerburg Computertomographische Dichtebestimmung beim klinisch angenommenen Lungenemphysem // *Atemwegs Lungenkr.* 1983. - Bd. 9., N 10. - P. 418-423.
39. Boka K. Emphysema // *Medscape.* Available at <https://emedicine.medscape.com/article/298283-overview#a5>
40. Boschetto P., Quintavalle S., Zeni E., et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. // *Thorax.* 2006 Dec;61(12):1037-1042. DOI: 10.1136/thx.2006.058321.
41. Chartrand, G. Deep learning: a primer for radiologists // *Radiographics.* – 2017. – T. 37, №. 7. – P. 2113-2131
42. Chen X. et al. *Advances in neural information processing systems 27 (NIPS 2014).* – 2014.
43. Choy, G. Current applications and future impact of machine learning in radiology // *Radiology.* – 2018. – T. 288, №. 2. – P. 318: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2018171820>
44. Chung A. C. S. et al. *Information processing in medical imaging // Information Processing in Medical Imaging.* – 2019.
45. Coursergue J. L. Spirographic study of alveolar emphysema and so-called “emphysematous” states. Practical diagnosis and attempted quantification // *Maroc medical.* – 1964. – T. 43. – P. 713.
46. Currie, G. Machine learning and deep learning in medical imaging: intelligent imaging // *Journal of medical imaging and radiation sciences.* – 2019. – T. 50, №. 4. – P. 477-487.
47. Daghfous J. et al. Pulmonary emphysema: quantification using computed tomography and correlations with respiratory function tests // *Revue des maladies respiratoires.* – 1993. – T. 10. – №. 4. – P. 299-305.
48. D'Anna S.E., Asnaghi R., Caramori G., et al. High-resolution computed tomography quantitation of emphysema is correlated with selected lung function

- values in stable COPD. // *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. 2012 ;83(5):383-390. DOI: 10.1159/000329871.
- 49.De Boer E, Nijholt IM, Jansen S, et al. Optimization of pulmonary emphysema quantification on CT scans of COPD patients using hybrid iterative and post processing techniques: correlation with pulmonary function tests. // *Insights Imaging*. 2019;10(1):102. Published 2019 Oct 7. doi:10.1186/s13244-019-0776-9
- 50.den Harder A. M. et al. Emphysema quantification using chest CT: influence of radiation dose reduction and reconstruction technique // *European radiology experimental*. – 2018. – T. 2. – №. 1. – P. 30.
- 51.Dunnill M. S. Emphysema: The Classification and Quantification of Emphysema. – 1969 Oct; 62(10): 1024–1027. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810798/?page=2>
- 52.Fischer A. M. et al. Comparison of artificial intelligence–based fully automatic chest CT emphysema quantification to pulmonary function testing // *American Journal of Roentgenology*. – 2020. – T. 214. – №. 5. – P. 1065-1071.
- 53.Fischer A. M. et al. Artificial Intelligence-based Fully Automated Per Lobe Segmentation and Emphysema-quantification Based on Chest Computed Tomography Compared With Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Severity of Smokers // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2020. – T. 35. – P. S28-S34.
- 54.Fletcher C.M., Peto R., Tinker C.M., Speizer F.E. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford, 2001.
- 55.Frindler Z. G. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2020 Report. Available at <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
- 56.Gevenois, P.A., J.C. Yernault Can computed tomography quantify pulmonary emphysema? // *Eur. Respir. J*. 1995. - Vol. 5. - P. 843-848.

57. Griva N., Gavrilov P. Automated volumetric quantification of lung emphysema: the effect of bronchiectasis and infectious lung destruction. – 2021.
58. Griva N., Gavrilov P. Automated volumetric quantification of lung emphysema: comparative analysis of different software products results. – 2020.
59. Griva N.A., Gavrilov P., Lukina O., Mosina N., Yablonskiy P. Bronchiectasis and lung cavities: the impact on emphysema quantification // Medical Alliance. 2023. T. 11. № 1. P. 78-82.
60. <https://www.memorangapp.com/flashcards/191770/Obstructive+Lung+Disease/>
61. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Müller N.L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. // Radiology. 246 (3): 697-722. doi:10.1148/radiol.2462070712
62. Hasenstab K. A. et al. Automated CT staging of chronic obstructive pulmonary disease severity for predicting disease progression and mortality with a deep learning convolutional neural network // Radiology: Cardiothoracic Imaging. – 2021. – T. 3. – №. 2.
63. Hayhurst M. D. et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography // The Lancet. – 1984. – T. 324. – №. 8398. – P. 320-322.
64. Heitzman E.R. Thoracic Radiology: The past 50 Years // Radiology.-2000.-Vol.214.-№ 2.-P.309-313.
65. Hendee W.R., Hoffman K.R., Gray J.E. In the next decade automated computer analysis will be an accepted sole method to separate "normal" from "abnormal" radiological images // Medical Physics. 2001.-Vol.26.-№ 1.-P.1-4.
66. Hosny A. et al. Artificial intelligence in radiology // Nature Reviews Cancer. – 2018. – T. 18. – №. 8. – P. 500-510.
67. Kauczor H.-U., Hast J., Heussel C.P. et al. Focal airtrapping at expiratory High-resolution CT comparison with pulmonary function tests // Eur. Radiol. 2000.-Vol. 10. -№ 10.-P. 1539-1546.
68. Kingma D. P., Welling M. Auto-encoding variational bayes // arXiv preprint arXiv:1312.6114. – 2013.

- 69.L.A. Lehman, R.E. Alvarez, A. Macovaki Generalized image construction in dual kVp digital radiography // *Med. Phys.* 1981, v.5, p.567-569.
- 70.Litjens G. et al. A survey on deep learning in medical image analysis // *Medical image analysis.* – 2017. – T. 42. – P. 60-88.
- 71.Lynch D. A. et al. CT-based visual classification of emphysema: association with mortality in the COPDGene study // *Radiology.* – 2018. – T. 288. – №. 3. – P. 859-866
- 72.Madani A. et al. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi–detector row CT—comparison with macroscopic and microscopic morphometry // *Radiology.* – 2006. – T. 238. – №. 3. – P. 1036-1043.
- 73.Martin J. Willemink, Pim A. de Jong, Tim Leiner, Linda M. de Heer, Rutger A. J. Nieuvelstein, Ricardo P. J. Budde & Arnold M. R. Schilham Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles. *Eur Radiol.* 2013;23(6):1623-1631. doi:10.1007/s00330-012-2765-y
- 74.Martinez-Davalos A., R.D. Spellert, J.A. Horrocks Evaluaton of a low-dose digital x-ray system // *Phys. Med. Biol.* 1993, v.38, P.1419-1432.
- 75.Mishima M., Itoh H., Salcai H. et al. Optimized Scanning Conditions of High Resolution CT in the Follow-Up of Pulmonary Emphysema // *J.Comput.Assist.Tomogr.* 2004.-Vol.23.-№ 3.-P.380-384.
- 76.Mosenifar Z. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) // *Medscape.* Available at <https://emedicine.medscape.com/article/297664-overview>
- 77.Muller, N.L., Coxson H. Chronic obstructive pulmonary disease: Imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 2002. - Vol. 57. - P.982-985.
- 78.Nakano Y. et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers: correlation with lung function // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2000. – T. 162. – №. 3. – P. 1102-1108.
- 79.Nambu A., Zach J, Schroeder J, et al Relationships between diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and quantitative computed tomography measurements and visual assessment for chronic obstructive pulmonary disease. // *European*

Journal of Radiology. 2015 May;84(5):980-985. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.01.010.

80. Nishio M. et al. Emphysema quantification by combining percentage and size distribution of low-attenuation lung regions // American Journal of Roentgenology. – 2014. – T. 202. – №. 5. – P. W453-W458.
81. Occhipinti M, Paoletti M, Bigazzi F, Camiciottoli G, Inchingolo R, Larici AR, et al. Emphysematous and nonemphysematous gas trapping in chronic obstructive pulmonary disease: quantitative CT findings and pulmonary function. // Radiology. 2018;287:683–92.
82. Paoletti M., Lucia Cestelli, Francesca Bigazzi, Gianna Camiciottoli 1, Massimo Pistolesi Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pulmonary Function and CT Lung Attenuation Do Not Show Linear Correlation. // Radiology 2015 276:2, 571-578
83. Park Y.S., Seo JB, Kim N, Chae EJ, Oh YM, Lee SD, Lee Y, Kang SH Texture-based quantification of pulmonary emphysema on high-resolution computed tomography: comparison with density-based quantification and correlation with pulmonary function test. // Invest Radiol. 2008 Jun;43(6):395-402. doi: 10.1097/RLI.0b013e31816901c7. PMID: 18496044
84. Pellegrino R. et al. Interpretative strategies for lung function tests // European respiratory journal. – 2005. – T. 26. – №. 5. – P. 948-968.
85. Rosenblum L. J. et al. Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography // Radiology. – 1980. – T. 137. – №. 2. – P. 409-416.
86. Schroeder J. D. et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease // American Journal of Roentgenology. – 2013. – T. 201. – №. 3. – P. W460-W470.
87. Shen D., Wu G., Suk H. I. Deep learning in medical image analysis // Annual review of biomedical engineering. – 2017. – T. 19. – P. 221-248.

88. Shittenhelm R. Imaging Systems for digital Radiography: state and prospects // *Electromedica*. 1996.-V.54., №2.-P.72-81.
89. Šileikienė V. et al. Relationships between pulmonary function test parameters and quantitative computed tomography measurements of emphysema in subjects with chronic obstructive pulmonary disease // *Acta medica Lituanica*. – 2017. – T. 24. – №. 4. – P. 209.
90. Song L., Leppig JA, Hubner RH, Lassen-Schmidt BC, Neumann K, Theilig DC, Feldhaus FW, Fahlenkamp UL, Hamm B, Song W, Jin Z, Doellinger F Quantitative CT Analysis in Patients with Pulmonary Emphysema: Do Calculated Differences Between Full Inspiration and Expiration Correlate with Lung Function? // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Aug 3;15:1877-1886. doi: 10.2147/COPD.S253602. PMID: 32801683; PMCID: PMC7413697.
91. Thurlbeck W. M. Overview of the pathology of pulmonary emphysema in the human // *Clinics in chest medicine*. – 1983. – T. 4. – №. 3. – P. 337-350.
92. Thurlbeck W. M., Müller N. L. Emphysema: definition, imaging, and quantification // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1994. – T. 163. – №. 5. – P. 1017-1025.
93. Thurlbeck W.M., Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema // *Amer.J.Roentgenol.*, 1978; 130: 429-40.
94. Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M et al. Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. // *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 248-54.
95. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Chen R., Decramer M., Fabbri L.M., Frith P., Halpin D.M., López Varela M.V., Nishimura M., Roche N., Rodriguez-Roisin R., Sin D.D., Singh D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Agustí A. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 195(5):557–582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP

96. Wang Z., Suicheng Gu, Joseph K Leader, Shinjini Kundu, John R Tedrow, Frank C Scirba, David Gur, Jill M Siegfried, Jiantao Pu. Optimal threshold in CT quantification of emphysema. // *European radiology* vol. 23,4 (2013): 975-84. doi:10.1007/s00330-012-2683-z
97. Willemink M. J. et al. Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles // *European radiology*. – 2013. – T. 23. – №. 6. – P. 1623-1631
98. Willemink M. J. et al. Iterative reconstruction techniques for computed tomography part 2: initial results in dose reduction and image quality // *European radiology*. – 2013. – T. 23. – №. 6. – P. 1632-1642.
99. Yang X. et al. Quicksilver: Fast predictive image registration—a deep learning approach // *NeuroImage*. – 2017. – T. 158. – P. 378-396.
100. Zaporozhan J., Ley S, Eberhardt R, Weinheimer O, Iliyushenko S, Herth F, Kauczor HU. Paired inspiratory/expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test // *Chest*. 2005 Nov;128(5):3212-20. doi: 10.1378/chest.128.5.3212. PMID: 16304264.
101. Zhang D., Guan Y, Fan L, Xia Y, Liu SY Quantitative analysis of emphysema and air trapping at inspiratory and expiratory phase multi-slice spiral CT scan in smokers: correlation with pulmonary function test. // *Zhonghua yi xue za zhi*. 2018 May;98(19):1467-1473. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.003.
102. Zompatori M., Fasano L, Mazzoli M, et al Spiral CT evaluation of pulmonary emphysema using a low-dose technique. // *La Radiologia Medica*. 2002 Jul-Aug;104(1-2):13-24.