

ОТЗВЫВ

оппонента – доктора медицинских наук Сергеева Николая Ивановича, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) на диссертационную работу Петряйкина Алексея Владимировича на тему «Современная стратегия лучевой диагностики остеопороза: развитие технологий денситометрии» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертационного исследования

В основе актуальности представленного диссертационного исследования лежит такое широкораспространенное в популяции заболевание как остеопороз, характеризующееся постепенным снижением костной массы в результате метаболических нарушений. Опасность этого заболевания хорошо известна – развитие патологических костных переломов, т.н. низкоэнергетических переломов, которые могут возникать даже в покое или во сне, что в свою очередь приводит к инвалидизации пациентов, которые могут и не иметь других хронических заболеваний. Причин развития остеопороза известно множество, но одна из наиболее вызывающих тревогу это обычные иволютивные изменения организма, что выводит заболеваемость по данной нозологии на четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, инфекционных болезней и диабета. Согласно данным Российской ассоциации по остеопорозу в Российской Федерации данным заболеванием страдает около 10% населения, примерно 14 млн. человек, при этом ситуация осложняется тем, что более 70 % людей, имеющих риск развития остеопороза, никогда не проходили обследование или скрининг.

В связи со сложившейся ситуацией, в том числе, и общей тенденцией к

старению населения, международный Фонд остеопороза (IOF) прогнозирует увеличение остеопоротических переломов к 2050 году в у мужчин 3,1 и в 2,4 раза у женщин.

Ввиду столь социально-значимой актуальности проблемы существует и несколько разных методов диагностики – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, несколько видов компьютерной томографии, каждый из которых обладает определёнными преимуществами и недостатками. При этом ввиду достаточно большого количества производителей данного оборудования, различных математических подходов к интерпретации данных имеется определённая вариабельность результатов, что на практике означает сложность в сопоставлении данных, ошибки при динамическом наблюдении. Этой проблеме посвящено немало исследований, направленных на обеспечение высокой точности измерения минеральной плотности кости с помощью указанных методов.

Одним из путей решения является использование различных фантомов, имитирующих проекционную и объемную МПК. Одним из известных недостатков существующих фантомов является то, что они пренебрегают различной толщиной жирового слоя, что, с одной стороны ведет к упрощению расчётов, а с другой - к усреднению значений поглощения проходящего рентгеновского излучения.

Все это и позволило сформулировать основную цель экспериментальной части диссертационного исследования - разработка отечественного фантома, имитирующего заданные параметры минеральной плотности, позволяющего осуществлять объективный контроль точности выполняемых денситометрических исследований, сравнение оборудования различных типов, проводить оптимизацию параметров сканирования. Подчеркну важность такой задачи в сложившихся обстоятельствах.

И вторая значимая актуальная проблема, которую затрагивает данная работа – это потеря большого количества различных диагностических данных при все возрастающем объеме проводимых исследований. При насыщении отрасли и повышении общей доступности оборудования, все больше внедряется

программ – скрининга, а так же первичных и вторичных оппортунистических исследований. Как пример, в работе представлены результаты дополнительного анализа КТ-изображений грудной клетки, выполненных по поводу новой коронавирусной инфекций, что обеспечило большое количество «добавочных» исследований (т.е. это те исследования, показания к которым ранее не было). В результате, для решения этой задачи соискатель тестирует возможности алгоритмов автоматического анализа минеральной плотности костей с помощью различных программных элементов. Небольшая ремарка насчет «искусственного интеллекта», ввиду того, что как таковой данный продукт еще в мире не представлен. Использующиеся математические модели, такие как «нейронные сети», помимо простого перебора соответствия заданным параметрам, обладают функциями распознавания образов и прогнозирования, т.е. некоего синтеза, что вполне можно трактовать как начальные элементы ИИ. Это очень перспективная и понятная с точки зрения науки и практики часть работы, вызывающая большой интерес во всем сообществе. Актуальность подобных приложений для использования в медицине обусловлена еще тем, что не требует больших промышленных затрат, в качестве предмета изучения использует уже готовые медицинские изображения, а значит может быть предметом анализа большого круга исследователей. Все это не вызывает сомнений в актуальности представленной научной работы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень достоверности основных положений и выводов, изложенных в диссертации, обусловлена открытыми и прозрачными методами сбора первичного материала из различных ЛПУ, принимавших участие в ранее официально зарегистрированными департаментом здравоохранения целевыми программами. На предложенные автором методики обработки наборов данных получено свидетельство о регистрации базы данных охраняемой авторскими правами MosMedData, а на представляемое медицинское изделие получен

патент РФ «Устройство фантома для проведения испытаний рентгеновских методов остеоденситометрии» (2018 г.).

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования обусловлена достаточным количеством подробно проанализированных клинических наблюдений, данные которых обработаны с помощью современных, отвечающих поставленным задачам, методами медицинской статистики. Полученные результаты сопоставлены с данными других, в том числе зарубежных, исследований, выявлены определённые соответствия полученных результатов с нормативными базами других стран, рекомендованных международным обществом по клинической денситометрии (ISCD 2019).

Полученные в экспериментальной части результаты базируются на известных физических принципах с учетом паспортных данных от производителей используемого оборудования. Все оборудование проходило необходимые калибровки, внешний и внутренний контроль качества, согласно рекомендациям и регламентам фирм–производителей. На основании конструктивных особенностей разработанного автором фантома РСК ФК2 скорректирована методика выполнения асинхронных ККТ-исследований в медицинских организациях города - отделениях лучевой диагностики поликлинического звена, что подтверждает практическую правомочность полученных данных. Результаты внедрены в трех медицинских организациях поликлинического звена, Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского, и ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ». Основные положения и выводы диссертационной работы внедрены и используются в программах повышения квалификации дополнительного профессионального образования Учебного центра ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»; используются в учебной деятельности кафедры эндокринологии и детской эндокринологии в курсе дополнительного профессионального образования (ДПО) Ставропольского государственного медицинского университета.

По теме проведенного исследования опубликовано 26 работ в научных

медицинских журналах и сборниках научных трудов, из них: 9 - в научных рецензируемых изданиях, определенных Высшей Аттестационной Комиссией; 7 опубликованы в Перечне Российских изданий, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования – SCOPUS и Web of Science, а так же подговлены несколько методических рекомендаций. Фрагменты диссертационного исследования проводились при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 20-015-00260 «Создание цифровой информационной платформы «Остеопороз» с включением инновационных технологий остеоденситометрии в программы скрининга остеопороза, инициации лечения и прогнозирования риска переломов» 2020-2022 г.

Положения диссертационной работы представлены и обсуждены на 19 отечественных и зарубежных конгрессах.

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом Морозовской детской городской больницы Департамента здравоохранения города Москвы (2019 год), Независимым этическим комитетом московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (2020 г.).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации

Проведённый тщательный анализ литературы по изучаемой теме позволил автору убедительно сформулировать научное обоснование цели исследования, для решения которых были поставлены 9 задач. Научные положения базируются на обширном клиническом материале, а частности, проанализированы результаты выполнения аксиальной КТ денситометрии 709 пациентов и 688 старше 50 лет в двух медицинских организаций амбулаторного звена. При оценке возрастного распределения минеральной плотности кости по результатам двухэнергетической денситометрии проанализированы данные в общей сложности около 7800 исследований в возрастной интервале 20 – 90 лет в двух медицинских организациях. При этом автором проводились сравнения как

с имеющимися нормативными базами, так и между собой, что повышает достоверность исследования. В работе имеется очень интересная часть непосредственного сравнения двух методов рентгеновской денситометрии – ДРА и ККТ к одним и тем же 46 пациентов старше 50 лет, в ходе которого проанализированы 89 анатомических областей – проксимального отдела бедренной кости.

Так же приводятся данные об эффективности асинхронной КТ денситометрии у пациентов после оперативного лечения верхних отделов желудочно-кишечного тракта в сравнении с 35 пациентами из контрольной группы соответствующего возрастного диапазона. На мой взгляд, этот конкретный пример можно обсуждать, т.к. даже в тексте сказано, что рассматриваемая патология – злокачественные новообразования желудка имеют весьма высокую смертность (третье место от онкологических заболеваний) и не вполне очевидно, что эти больные доживают до развития значимого остеопороза и именно он является причиной смертности. Тем не менее, направление, считаю, выбрано совершенно правильно, т.к. синдром мальабсорбции действительно может приводить, хоть и не сразу и не в первую очередь, к нарушению минерального обмена, однако, в качестве дальнейшего направления развития этой темы, можно взять для анализа менее грозные нозологии ЖКТ, такие как гастрит, гепатит, панкреатит, синдром раздраженного кишечника и др., что позволит отследить этих пациентов на более длительном промежутке.

На основании этого анализа сформулированы три основных положения, выносимых на защиту. Новизна научных суждений, отраженных в них, содержит несколько ключевых особенностей.

Первое это, безусловно, создание уникального фантома, позволяющего проводить большое количество экспериментальных исследований, процедуры кросс-калибровки между различными аппаратами и достоверно оценивать коэффициенты расхождения данных на оборудовании различных производителей. Разработанный универсальный фантом РСК ФК2 для количественной компьютерной томографии и рентгеновской денситометрии обеспечивает более высокую точность моделирования объемной ($\pm 0,21\%$) и

проекционной ($\pm 0,9\%$) минеральной плотности кости, в отличие от зарубежного аналога, в котором моделирование выполняется с несколько меньшей точностью. Особенно подчеркну важность данного этапа работы, которая в условиях нестабильных международных отношений приобретает всю большую значимость для нашей страны. Это позволяет не только соответствовать признанным международным стандартам в данной отрасли, но и превосходить её в вопросах теоретических изысканий. Кроме того, возможность создания таких оригинальных медицинских изделий открывает перспективы, в том числе, и в промышленном производстве.

Второе положение, отражающее научную новизну исследования, заключатся в многофакторном сравнительном анализе проявлений остеопороза у различных возрастных и гендерных групп, различных локализаций, полученных в разных медицинских организациях на различных аппаратах с использованием различных фильтров реконструкции изображений. В результате автором получено огромное количество данных, собрать и проанализировать которые представляется весьма нетривиальной задачей. Тем не менее, соискатель с ней справился, в результате была оптимизирована методика проведения асинхронной количественной компьютерной томографии и сделан важный вывод о снижении Z-критерия для всех регионов центральной денситометрии, отмечена высокая корреляция между минеральной плотностью кости в шейке бедра и регионе «все бедро», определены показатели встречаемости состояний остеопороза у мужчин (18,81%), у женщин (28,03%), старше 50 лет. При этом результатом сравнения методов асинхронной ККТ и ДРА для проксимального отдела бедра показатели T-критерия продемонстрировали высокие коэффициенты корреляции, а показатели МПК и T-критерия для асинхронной ККТ были занижены относительно ДРА. Была уточнена распространенность остеопороза: 28% у женщин и 18% у мужчин, что ниже полученных ранее (2003 г.) данных для московской популяции: 34% и 26% соответственно. Таким образом, сделано предположение, что для значения могут отличаться не в результате эпидемиологических факторов, а только в результате разницы оборудования, что является общей проблемой лучевой диагностики – на

одном аппарате выявляем патологию, на другом – нет. И в данном случае предложено научно обоснованное решение проблемы, которое заключается в применении разработанных формул кросс-калибровки, что позволяет обеспечить сопоставимость T критерия для ККТ и ДРА исследований.

И третье сформулированное научное положение касается результатов применения автоматических алгоритмов анализа изображений. Безусловно, важнейшая часть работы, находящаяся на самом острие технологического прогресса, это то направление, которое будет привлекать наибольшее количество ресурсов, определяя тенденции развития медоборудования, да и всей отрасли на ближайшее время. В этой связи часто ставится волнующий общественность вопрос – а не заменит ли «условный робот» врача рентгенолога? Пока таких мощностей нет, о чем я сказал ранее, но создаются т.н. инструменты, поддерживающие решение врача, и общее определение можно сформулировать так: рентгенолог, умеющий пользоваться такими ассистентами будет более востребован, чем тот, кто не использует. Собственно, в этом нет ничего удивительного, подобные различия присутствуют уже сегодня, как специалист, знающий опции рабочей станции может в ряде случаев, значительно превосходить рутинные исследования. Проблема здесь заключается в том, что клинические, научные исследования и апробации не поспевают за инженерными решениями, написать программный код бывает легче, чем вылечить заболевание, отследить его в динамике. Скажем так, есть отличия в том, как видим мы, и в том, как видят нас. Сейчас предлагается большое количество всевозможных решений, половина из которых просто не работает или является невостребованным. Из таких программных надстроек, которые уже получили определённую поддержку научного сообщества, можно выделить на данный момент всего несколько, скажу о тех, с которыми приходилось работать. В нейрорадиологии это перфузионные КТ и МРТ исследования (в том числе, безконтрастные), в торакальной радиологии это автоматический анализ легких (в том числе, объем матового стекла, такая работа сейчас проводится в нашем учреждении). И в остеологии это алгоритмы разметки позвоночника, так называемая автоматическая сегментация, которая открывает достаточно

широкий путь для дальнейших решений - в том числе поиск недиагностируемых при рутинных исследованиях компрессионных переломов. Невысокая скорость внедрения таких алгоритмов связана с необходимостью тестировать их на большом количестве исследований, но такая возможность имеется далеко не всегда. В данном случае, у уважаемого соискателя совпали возможности и желания и в работу были включены 1432 пациентов с КТ-исследованиями грудной клетки, для обработки алгоритмом ИИ. В результате получены доказательства правомочности применения подобной технологии искусственного интеллекта для оппортунистического скрининга остеопороза у пациентов старше 50 лет с подозрением на COVID-19-ассоциированную пневмонию.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация изложена на 283 страницах машинописного текста, содержит 58 таблиц, иллюстрирована 95 рисунками, что представляется несколько избыточным.

Рукопись состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Обзор литературы содержит 276 источников, из которых всего 50 отечественные, из которых несколько ссылок на указы и некие нормативные акты, при этом имеется 6 работ самого соискателя, что не является общепринятой практикой.

В главе материалы и методы содержится все необходимые данные, раскрыты этапы создания фантома, приведена клиническая характеристика исследуемых выборок, отражены критерии моделей искусственного интеллекта, дано описание используемого оборудования.

Далее следуют три главы собственных результатов исследования – результаты работы с фантомом, сравнительное исследование двух методов диагностики остеопороза в различных выборках и опыт использования

алгоритмов искусственного интеллекта для диагностики переломов позвонков. Эти главы насыщены собственными полученными данными, содержат большое количество статистических выкладок, оригинальность глав не вызывает сомнений. Единственное небольшое замечание, что во всех трех главах присутствуют ссылки на литературу, что не является общепринятым. Особенно с учетом того, что в работе присутствует 6-ая глава «Обсуждение», задача которой как раз и состоит в том, что бы проводить подобные сравнительные параллели собственных результатов с данными других авторов.

В заключении достаточно лаконично отражены основные этапы работы, еще раз представлены результаты, замечаний нет.

Выводы диссертации (их 11) соответствуют поставленной цели и задачам выполненного исследования, есть замечание к 4 выводу где указаны коммерческие наименования оборудования – в научных исследованиях подобные указания не рекомендуются, тем более, что в задачах используется корректная формулировка «зарегистрированный программный продукт». Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

Существенных и принципиальных замечаний к работе нет, есть несколько замечаний к оформлению. Помимо вышеуказанных недочетов по стилю изложения, наверное, основная ремарка будет касаться огромного количества сокращений. Просто невероятное количество сокращений и аббревиатур, только их списку посвящено целых 4 страницы, а автореферате встречаются фрагменты с более 40 сокращений на одной странице. Все это пережимается огромным количеством цифр и процентов, и для человека, не столько погруженного в тему, как сам исследователь, вызывает достаточно большие сложности на уровне восприятия и осмысления материала.

Так же во введении научная новизна изложена почти на полутора страницах машинописного текста, что, на мой взгляд, представляется излишним. Некоторые формулировки, например, про фильтры корректировки усиления жесткости рентгеновского пучка, не отображают в полной мере законченную новизну полученных данных, а являются частной интерпретацией настроек.

Тоже самое касается и формулировок практической и теоретической значимости, изложенной на полных двух страницах машинописного текста. Достаточно неплохо и четко сформулированы положения, выносимые на защиту – 1,2,3.. примерно в таком ключе следует придерживаться и в вышеуказанных разделах.

Подводя итог, еще раз следует отметить, что сделанные замечания не носят принципиального характера, не подвергают сомнению достоверность и актуальность работы, отчетливо виден вклад и искренние старания автора в проведении данного диссертационного исследования, возможно, как это часто бывает, просто не хватило немного времени на отшлифовку формата. При этом важно отметить, что уникальность и заслуга работы в том, что она содержит в себе хорошее сочетание практической (в том числе экспериментальной) и теоретической части. Автор поставил перед собой достаточно амбициозную цель и убедительно показал пути её решения. Амбициозную потому, что затронута огромная социально-значимая проблема в обществе, по которой уже имеется большой объем накопленного материала, однако современные тенденции заставляют многое переосмысливать на новый лад, доказывать правомочность новых подходов, корректировать старые, что всегда дается нелегко. В названии работы звучит краткое, но очень емкое слово «стратегия», что само по себе предусматривает учет и своевременное сведение воедино множества элементов с целью выработки понятного и обоснованного решения, с чем соискатель и его научный консультант успешно справились.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

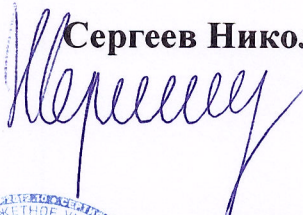
Таким образом, диссертационная работа Петряйкина Алексея Владимировича на тему «Современная стратегия лучевой диагностики остеопороза: развитие технологий денситометрии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной

научной проблемы – сформирована современная стратегия лучевой диагностики остеопороза.

По своей актуальности, методическому уровню, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полностью соответствует критериям п.9, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г., № 426). Соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.01.12 - Онкология), ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации

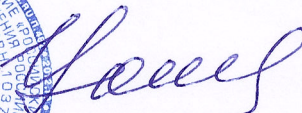

Сергеев Николай Иванович

Подпись Н.И. Сергеева:
«Удостоверяю»

19.05.2022г.

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор




Цаллагова Земфира Сергеевна

.....
Адрес:
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.
Телефон: +7 (499) 120-65-10.
E-mail: mailbox@rnccr.ru
Сайт: <http://rnccr.ru>