

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента: доктора медицинских наук, профессора Трояна Владимира Николаевича 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 (3.1.25.) – Лучевая диагностика, лучевая терапия.**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационная работа Петряйкина Алексея Владимировича посвящена решению комплексной проблемы – совершенствованию и повышению эффективности лучевой диагностики остеопороза (ОП). Рассматриваемая тема является актуальной в условиях увеличения продолжительности жизни населения. Согласно целевым показателям Национального проекта «Демография», продолжительность жизни к концу 2024 года должна достичь 78 лет, и, как следствие, ожидается увеличение числа лиц с остеопорозом – популяционно закономерного заболевания пожилых людей. С данным заболеванием связано увеличение суммарных затрат на систему здравоохранения.

Для ранней диагностики остеопороза в современных отечественных и зарубежных исследованиях, рассматриваются различные направления: от увеличения количества денситометрических исследований, до предварительного анкетирования пациентов для определения высокого риска формирования переломов (согласно инструменту FRAX), а также повышения точности выполняемых денситометрических исследований, включая технологии фантомного моделирования минеральной плотности, обоснование подходов оценки состояния костной ткани без проведения прямой двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Одним из возможных путей реализации последнего подхода может быть выполнение оппортунистического скрининга наличия компрессионных переломов тел позвонков по данным компьютерной томографии, выполненной с другими целями. При этом отмечается, что врачи-рентгенологи не всегда корректно описывают данную патологию (в 20-30% случаев по разным данным). Существуют алгоритмы искусственного интеллекта (ИИ), основанные на применении сверточных нейронных сетей (CNN), которые позволяют автоматически проводить анализ состояния тел позвонков. Данные подходы актуальны с точки зрения организации скрининга, т.к. не требуют увеличения дополнительной нагрузки на врачей-рентгенологов, уведомляя их о необходимости обратить внимание на наличие компрессионных переломов

только в случае высокой их вероятности.

Другим подходом является оппортунистический скрининг остеопороза по данным минеральной плотности кости (МПК) тел позвонков, также определяемый по данным компьютерной томографии. Автором приводятся данные об обосновании данного подхода для исследований органов грудной клетки, малого таза, брюшной полости и др. Особую актуальность эти исследования приобретают в условиях увеличивающегося объема КТ сканирований (в частности, в условиях пандемии COVID-19). Данный метод подразумевает оценку плотности тел позвонков в единицах Хаунсфилда (HU) и последующий пересчет в значения минеральной плотности, обосновывается возможность калибровки по данным исследований на фантомах и построения калибровочной прямой. Таким образом, этот подход требует разработки и внедрения фантома, имеющего характеристики минеральной плотности кости в широком диапазоне значений, а также возможность моделирования различных свойств окружающих сред. Автором подробно и последовательно проанализированы современные публикации по данным направлениям с указанием на нерешенные проблемы и задачи.

Таким образом, поставленная цель и задачи диссертационной работы соискателя ученой степени являются актуальными и научно обоснованными, а также имеющими большую значимость для дальнейшего развития лучевой диагностики в направлении комплексного выявления признаков остеопороза.

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

Автором диссертационного исследования использовался комплексный подход: проведение фантомного моделирования на всех ключевых этапах выполненной работы, применение его для кросс-калибровки между различными денситометрическими методиками. Оценка исследования распределения минеральной плотности кости у пациентов проводилась в сравнении с рекомендованными нормативными базами NHANESIII (Third National Health and Nutrition Examination Survey), NHANES 2005-2008 для двухэнергетической абсорбциометрии и базами UCSF (University of California San Francisco) и ACR 2018 (American College of Radiology) при количественной компьютерной томографии (ККТ, КТ денситометрии), а также применение разработанной методологии асинхронной калибровки при разработке и внедрении алгоритмов ИИ с целью оппортунистического скрининга остеопороза.

Полученные в ходе исследования результаты сопоставлены с данными других исследователей для всех этапов выполненной работы. Например, в разделе посвященном сопоставлению данных ККТ и ДРА приводятся данные аналогичных исследований,

выполненных ранее: Ziembiewicz T. et al., 2016 и другие, при этом автором уточнена степень занижения измерений МПК при ККТ по сравнению с ДРА как для шейки так и для всего проксимального отдела бедренной кости, проанализирована причина возможных расхождений. При анализе результатов автоматического определения МПК алгоритмами искусственного интеллекта данные приводятся в сравнении с авторами Cheng X. et al., 2020 Löffler M.T. et al., 2021. Показано преимущество разработанного и внедренного морфометрического алгоритма ИИ Genant IRA, обеспечивающего количественные данные и оптимальную визуализацию позвонков с клинически значимой компрессионной деформацией более 25% (по принятой классификации H.Genant 2-3 степени).

Следует отметить, что разработанный фантом РСК ФК2 (Разработка средств контроля фантом калиевый вторая модификация), обеспечивает более высокую точность задания параметров объемной ( $\pm 0,21\%$ ) и проекционной ( $\pm 0,9\%$ ) МПК, что отличает его от зарубежного аналога ESP (European Spine Phantom, моделирование объемной и проекционной МПК  $\pm 1,0\%$ ). Это позволило объективно подтвердить высокую точность выполненных ККТ и ДРА исследований. Моделирование различного водно-жирового окружения позвонков, расширили применимость данного подхода и позволили обосновать оптимальные протоколы ККТ сканирования; сравнить различное ДРА оборудование, разработать методику асинхронной КТ денситометрии - ККТ ФК.

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется использованием современного оборудования: основные массивы данных получены с использованием КТ сканеров и ДРА оборудовании, введенных в эксплуатацию в 2012-2013 гг. по программе модернизации города Москвы, отмечено, что все оборудование проходило необходимые калибровки, внешний и внутренний контроль качества, согласно принятым регламентам и рекомендациям фирм-производителей. ККТ исследования проводились с использованием технологии асинхронной КТ денситометрии зарегистрированного программного обеспечения с калибровкой по асинхронному фантому, входящему в комплект поставки.

Результаты получены на основании достоверных расчетов с применением современных статистических методов, уровень значимости принят  $p < 0.05$ .

Таким образом, научные положения и выводы сформулированы с использованием обоснованной методологии, что обеспечило доказательность выводов, на основе которых построены итоговые рекомендации.

Формуле специальности соответствуют приведенные в рассматриваемой работе научные положения, по которой защищается докторская диссертация.

Следует отметить широкое обсуждение результатов выполненного исследования, которое было проведено в ходе 19 отечественных и международных конференций.

Практические рекомендации, сформулированные автором, обоснованы, подтверждены в ходе выполнения экспериментальной работы и на основе клинических результатов, что позволило внедрить их в практическую работу, о чем свидетельствуют документы о внедрении в четырех московских медицинских организациях. Результаты фантомного моделирования минеральной плотности использованы в разработке метода получения индивидуальных механических свойств костных тканей человека в хирургическом реконструктивном лечении заболеваний позвоночно-тазового кольца, проведенных в ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского».

Фрагменты проведенного исследования выполнены при частичной поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 20-015-00260 «Создание цифровой информационной платформы «Остеопороз» с включением инновационных технологий остеоденситометрии в программы скрининга остеопороза, инициации лечения и прогнозирования риска переломов».

По теме диссертационной работы выполнены 33 научные публикации, из которых - 18 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus); 8 тезисов и постерных докладов. Практическую значимость работы подкрепляют 3 методические рекомендации; 1 патент на устройство примененного в работе фантома для оценки точности денситометрических исследований.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Автором самостоятельно были проанализированы большие объемы данных – результатов клинического применения денситометрии. Оценка эффективности клинического применения асинхронной ККТ и оценки возрастного распределения МПК для данного метода была проведена на обширной совокупной выборке 1433 пациентов. Оценка возрастного распределения МПК по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выполнена на выборке 7819 пациентов, что позволило определить современные данные о распространённости остеопороза у мужчин и женщин. Для оценки сопоставимости метода асинхронной ККТ и «золотого стандарта» - ДРА были выполнены 89 исследований проксимального отдела бедра у 45 пациентов. С целью анализа эффективности оппортунистической оценки минеральной плотности кости у пациентов с вторичным остеопорозом, формирующимся на фоне мальабсорбциометодом асинхронной ККТ были изучены данные обследований 20 пациентов с оперативными вмешательствами на верхних отделах желудочно–кишечного тракта и 35 пациентов из контрольной группы. Разработанная методика асинхронной количественной компьютерной томографии была

апробирована в формате ретроспективного исследования минеральной плотности тел позвонков у 65 пациентов в сравнении с результатами зарегистрированного в России программного продукта для проведения асинхронных ККТ-исследований.

С целью разработки алгоритма искусственного интеллекта (Comprise-G) был подготовлен (анонимизирован, размечен и впоследствии зарегистрирован) набор данных состоящий из результатов сканирования 160 пациентов, 60 из которых проведено тестирование алгоритма и получены данные о точности разработанного специалистами отечественной компании «Айра Лабс» программного обеспечения.

Для анализа возрастного распределения МПК и встречаемости компрессионных переломов по данным обработки методом искусственного интеллекта проанализировано 2667 пациентов, из которых 1432 человека ( 53,7% ) старше 50 лет (группа с риском развития остеопороза)

С целью выполнения сбора и обработки материалов, автор применял современные методы исследования, выполняя анализ данных с использованием соответствующих задачам методов статистического анализа. Все методы исследования соответствуют современному уровню развития науки и подходам, принятым в исследовании точности определения минеральной плотности кости.

Корректность применяемых методов обусловлена проработанными подходами к выбору оптимального материала для изготовления фантома, как моделирующего непосредственно разную минеральную плотность, так и концентрацию жира. Выбранные материалы и примененные технологии (3D-печать, высокоточное фрезерование) оригинальны, а методы выполнения и результаты исследований соответствуют данным, полученным отечественными и зарубежными коллегами в аналогичных работах по оценке минеральной плотности кости.

В выполненных ранее работах исследователи оценивали точность определения МПК для ДРА и ККТ с использованием фантома ESP, который обеспечивает сопоставление результатов оценки минеральной плотности кости, измеренных и заданных. Однако, данное устройство не позволяет моделировать разное содержание жировой ткани, и проводить исследование модельных образцов костной ткани вне фантома, что было скорректировано автором диссертационной работы в ходе разработки фантома РСК ФК2. Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости определения разных калибровочных кривых для пересчета данных о минеральной плотности костной ткани для пациентов с повышенным индексом массы тела и стандартными весовыми характеристиками.

Основные положения диссертационной работы развивают и дополняют теоретические положения о высокой воспроизводимости результатов измерений

минеральной плотности кости методами асинхронной ККТ и ДРА (коэффициенты вариации 0,06-0,86% и 1,05%, соответственно) отечественных и зарубежных ученых (Kalender W. A. et al., 1992; Park A. J. et al., 2015; Громов А. И. и др 2017; Brown J. K. et al., 2017). Данные результаты обосновывают эффективное применение лучевых методов для остеоденситометрии. Впервые показана нелинейная зависимость измеренных в НУ значений рентгеновской плотности от заданных значений при сканировании образцов минеральной плотности на воздухе без водно – жирового окружения. Автором установлена закономерность возникновения данного эффекта, обусловленного применением фильтров реконструкции (Kernel) с различной корректировкой жесткости рентгеновского пучка. В практическом плане данный сегмент работы позволил разработать алгоритм пересчета искаженных значений МПК при измерении объекта небольшого размера на воздухе в истинные значения показателя МПК при регистрации в теле человека.

Полученные данные о возрастном распределении МПК для шейки бедренной кости у женщин хорошо согласуется с результатами масштабных исследований, проведенных в Италии – DINS (Pedrazzoni M. et al., 2003) и Канаде – CaMos (Tenenhouse A. et al., 2000), а также данным Захарова И.С., 2016 для Кемеровской области. При этом показано завышение измеренных возрастных значений для всего показателя бедра и занижение МПК для позвоночника. Как результат оказалось, что полученные данные о распространённости остеопороза по трем регионам центральной денситометрии у женщин старше 50 лет: 28,03%, достаточно хорошо согласуются с базовыми показателями определения остеопороза у женщин старше 50 лет по Т-критерию ВОЗ для позвоночника и проксимального отдела бедренной кости: 30,5% (Kanis J.A., 1994). Показатель распространенности остеопороза у мужчин после 50 лет составил 18,81%. Эти данные несомненно важны для оценки объемов затрат с целью профилактики, диагностики и лечения остеопороза.

Значительным достижением диссертационного исследования можно считать разработку оригинальной технологии асинхронной КТ денситометрии (ККТ ФК). При этом в качестве калибровочного модуля используется разработанный фантом РСК ФК2. При сопоставлении с принятой в клинической практике технологией асинхронной количественной компьютерной томографии зарегистрированного программного обеспечения, линейная корреляция Пирсона составила  $r = 0,98$ . Данный метод асинхронной ККТ актуален в свете импортозамещения высокотехнологичных изделий и программного обеспечения.

Подготовленные автором наборы данных и методология морфометрического анализа позволили специалистам отечественной компании «Айра Лабс» разработать алгоритм искусственного интеллекта для определения компрессионных переломов тел позвонков по

данным КТ органов грудной клетки. На отложенной выборке были определены высокая чувствительность и специфичность (76,9 % и 94,4 %), а также параметр ROC-AUC (0,97) алгоритма для выявления позвонков с компрессией тела более 25 %. Данные результаты сопоставимы с результатами зарубежных моделей диагностики компрессионных переломов Burns J.E. et al., 2017 Tomita N. et. al., 2018, однако разработанная модель является более перспективной, поскольку обеспечивает счет позвонков и точную локализацию выявленных изменений. Следующая версия алгоритма ИИ выполняла автоматическое измерение рентгеновской плотности тел позвонков в вентральных отделах (в НУ) в соответствии с экспертной разметкой, что было подтверждено на калибровочном наборе данных ( $R^2 = 0,943$ ). С учетом проведенной калибровки КТ сканеров по разработанной ранее методике ККТ ФК были получены популяционные данные о распределении МПК у пациентов, проходивших диагностику Covid-19 ассоциированной пневмонии в режиме оппортунистического скрининга. В частности, отмечено снижение минеральной плотности кости до уровня остеопороза у 30,5 % женщин и у 18,7 % мужчин старше 50 лет; что хорошо согласуется с результатами полученными автором при анализе возрастного распределения МПК при ДРА и в целом соответствует результатам Cheng X. et al., 2020. Однако были получены данные о занижении МПК у мужчин на протяжении практически всего возрастного интервала от 20 до 75 лет, что обосновывает проведение дальнейших исследований. При сравнении полученных результатов определения компрессионной деформации тел позвонков методом ИИ и прямого анализа экспертом сделан актуальный вывод о том, что значимые компрессионные деформации (более 25%) определяются в 3,7 раз чаще компрессионных переломов. Это открывает перспективы дальнейших исследований и разработок алгоритмов ИИ, позволяющих более специфично детектировать компрессионные переломы, дифференцируя их с состояниями компрессионной деформации.

Таким образом, разработанная методика асинхронной ККТ ФК позволяет расширить возможности проведения оппортунистического скрининга состояний сниженной минеральной плотности до уровня остеопороза.

Учитывая полученные результаты, значительную лучевую нагрузку при проведении ККТ исследования, сформулировано значение данного метода для оппортунистического скрининга, без выполнения дополнительных сканирований и автоматическим определением компрессионных переломов тел позвонков и сниженной минеральной плотности с использованием на основе алгоритмов искусственного интеллекта и асинхронной калибровки с помощью фантома РСК ФК2.

Определение МПК с диагностическими целями предлагается выполнять методом ДРА, ограничивая объем исследований на основании инструмента FRAX. Для оценки

точности проводимых денситометрических исследований рекомендуется применять разработанный фантом РСК ФК2.

### **Оценка содержания диссертации, её завершенность**

Диссертация представляет собой завершенное научное исследование, изложена в традиционном стиле, состоит из «Введения», 6 глав собственных исследований, «Заключения», «Выводов», «Практических рекомендаций», «Списка сокращений», «Списка литературы».

Во введении представлены основные постулаты исследования, четко сформулированы цель и задачи диссертационной работы, научная новизна, его практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Подробно описана апробация результатов и представлены сведения о научных публикациях.

В первой главе представлен обзор литературы по рассматриваемой проблеме, где очень исчерпывающе и подробно проанализировано современное состояние вопроса по настоящей проблеме.

Количество проанализированных литературных источников достаточно для получения исчерпывающей информации

Во второй главе освещена общая характеристика работы, приведены ключевые признаки разработанного фантома для денситометрических исследований, представлен порядок выполнения асинхронной ККТ, описана подробная характеристика контингента пациентов, данные о примененных методах оценки точности денситометрических исследований (абсолютная погрешность и воспроизводимость).

В третьей главе описывается разработка и апробация методов фантомного моделирования (изготовление и внедрение многофункционального фантома РСК ФК2) – приводятся данные об оценке точности ККТ и ДРА исследований, анализируются причины отклонений, приводятся результаты сравнения четырех типов двухэнергетических денситометров. Следует отметить оригинальные данные о сканировании образцов костной ткани на воздухе, что послужило основой разработки методики определения минеральной плотности костных образцов *ex-vivo*.

В четвертой главе предоставлены данные анализа возрастного распределения МПК при проведении КТ денситометрии, ДРА исследований. Также в виде подглавы предоставлены результаты проведенного исследования о сопоставимости результатов ККТ и ДРА сканирования. Далее приводятся данные об эффективности применения ККТ при вторичном остеопорозе на фоне синдрома мальабсорбции. В следующем разделе предоставлены данные о разработке методики асинхронной калибровки ККТ ФК (Количественная компьютерная томография – фантом калиевый) в сопоставлении с



методикой асинхронной КТ денситометрии зарегистрированного производителя программного обеспечения.

В пятой главе описаны методы, подходы и полученные результаты, послужившие основой для разработки алгоритма искусственного интеллекта и результаты апробации следующей версии данного алгоритма Genant-IRA при исследовании пациентов в режиме оппортунистического скрининга при КТ исследованиях с целью диагностики Covid-19 ассоциированной пневмонии.

В шестой главе проведено обсуждение полученных результатов с привлечением данных ранее выполненных исследований других авторов. Данная глава подытожена заключением с элементами дискуссии по результатам выполненного исследования.

Далее следуют выводы и практические рекомендации, после чего представлен список сокращений. Приведенный список литературы оформлен в соответствии требованиями ГОСТ.

В главах собственных исследований автор детально и доступным научным языком излагает полученные результаты, проводит обсуждение и обосновывает выводы диссертационной работы, которые соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Работа изложена на 283 страницах машинописного текста, содержит 58 таблиц, иллюстрирована 95 рисунками. Список литературы включает 276 источников, из которых 50 отечественных и 225 зарубежных.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертации нет.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание автореферата диссертации Петрайкина А.В. соответствуют основным сформулированным положениям диссертационного исследования, наглядно иллюстрирован таблицами, графиками и рисунками, содержит корректно оформленный список работ, опубликованных по теме диссертации и список использованных сокращений.

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

Таким образом, диссертационная работа Петрайкина 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 (3.1.25.) – Лучевая диагностика, лучевая терапия, представляет собой завершённую, научно-квалификационную работу, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение

крупной научной проблемы, посвященной лучевой диагностике остеопороза, имеющей важное государственное значение, что полностью соответствует критериям п.9, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 20.03.2021 г., № 426), а её автор Петрайкин Алексей Владимирович достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13(3.1.25.) – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Доктор медицинских наук (14.01.13), профессор  
начальник центра лучевой диагностики –  
главный рентгенолог  
ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь  
имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ

16 мая 2021.

Троян Владимир Николаевич

