

Утверждаю

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России

член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

Н.Г. Мокрышева

2022

ОТЗЫВ

ведущего учреждения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России о научно-практической ценности диссертационной работы Петрайкина Алексея Владимировича на тему «Современная стратегия лучевой диагностики остеопороза: развитие технологий денситометрии» представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины, имеющей несомненное медико-социальное значение – инструментальной диагностике остеопороза. Патологические низкоэнергетические переломы являются основным клиническим проявлением остеопороза, обуславливают высокую инвалидность и смертность при данном заболевании. Завершившийся в Российской Федерации демографический переход, неуклонное увеличение продолжительности жизни за счет прироста людей пожилого возраста обосновывает значимость проблемы в масштабах государства. Так прямые медицинские и немедицинские затраты при ведении пациентов с остеопоротическими переломами в России достигают 25 млрд руб. Согласно утвержденным Федеральным клиническим рекомендациям, устанавливать диагноз ОП и назначать терапию рекомендуется лицам с низкотравматическими переломами крупных костей скелета, с высокой индивидуальной вероятностью основных низкотравматических переломов, определенной по FRAX и/или при выявленном снижении минеральной плотности кости (МПК) по Т-критерию до $-2,5$ среднеквадратичного отклонения (СКО) по данным центральной денситометрии. В связи с чем, необходимо обеспечение высокой точности измерения МПК с помощью методов рентгеновской денситометрии: двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА); количественной компьютерной томографии (ККТ).

При планируемом дооснащении парка ДРА сканеров потребуются дополнительные исследования фантомов, согласно позициям Международного общества по клинической денситометрии ISCD 2019, для обеспечения точности измерений МПК. При выполнении ККТ имеют значение режимы сканирования, влияние фильтров реконструкции и контрастного усиления на результаты определения. Таким образом, актуальной задачей является разработка Отечественного фантома, имитирующего заданные параметры минеральной плотности, позволяющего осуществлять объектный контроль точности выполняемых денситометрических исследований, сравнение оборудования различных типов, оптимизацию параметров сканирования.

Согласно рекомендациям, ISCD 2019 для ДРА, референсные данные по МПК для проксимального отдела бедра (ПОБ) основаны на результатах нормативной базы NHANES III. Для позвоночника возможно использование локальных нормативных данных. Имеющиеся данные 2003 года о распространенности остеопороза по данным ДРА среди жителей Москвы после 50 лет - среди женщин: 33,8 %, у мужчин: 26,9 % свидетельствует о назревшей необходимости сравнительного анализа актуального возрастного распределения МПК при ККТ и ДРА сканировании. Эти показатели важны для прогнозирования риска переломов и планирования стратегии скрининга остеопороза.

Привлекательна реализация потенциала ККТ при выполнении оппортунистического скрининга остеопороза по результатам КТ, выполненной с другими целями. При этом важна согласованность результатов измерения МПК методами ККТ и ДРА, что обосновывает необходимость прямого сравнения данных технологий.

Определение МПК в режиме оппортунистического скрининга по данным КТ требует проведения асинхронной калибровки сканеров. Такой подход позволяет переводить КТ единицы HU в показатели объемной МПК и определять состояние остеопороза при сканировании позвоночника по критериям ACR 2018. Необходима разработка надежной и доступной методики асинхронной калибровки КТ - сканеров, что становится возможным при наличии фантома, имитирующего минеральную плотность губчатого вещества кости.

В 2020 году, по данным Единого радиологического информационного сервиса, в разгар пандемии Covid-19, в Москве было выполнено 439 тыс. исследований КТ органов грудной клетки пациентам старше 50 лет. Учитывая данные научной литературы, встречаемость компрессионных переломов в данной возрастной группе, можно ожидать выявление около 21 тыс. пациентов с компрессионными переломами тел позвонков (КП) на фоне остеопороза и 68 тыс. пациентов со сниженной МПК до уровня остеопороза, что обосновывает значимость оппортунистического скрининга ОП автоматизированными алгоритмами.

Согласно Указу Президента Российской Федерации от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» внедрение алгоритмов искусственного интеллекта является национальной стратегией развития на период до 2030 года в рамках данного направления, разработка технологий искусственного интеллекта (ИИ) для автоматической верификации пациентов с КП и сниженной МПК до уровня остеопороза становится актуальной задачей для ранней диагностики остеопороза, назначения своевременного лечения и профилактики последующих патологических остеопоретических переломов.

Таким образом, учитывая все изложенное выше, следует признать, что тема диссертационной работы, цель которой - повышение качества жизни людей пожилого возраста, снижение медикосоциального и экономического бремени остеопороза за счет совершенствования технологий денситометрии, повышения точности данного вида исследования, внедрения алгоритмов ИИ - является актуальной, а сама диссертация своевременна и значима для науки и практики.

Научная и практическая ценность диссертации

В ходе выполнения диссертационной работы предложена стратегия оптимизации и повышения эффективности лучевой диагностики остеопороза путем внедрения разработанного многофункционального фантома для обеспечения точности денситометрических исследований, разработки и внедрения в практику технологий асинхронной ККТ, алгоритмов искусственного интеллекта для оппортунистического скрининга остеопороза.

Оригинальностью разработанного многофункционального фантома РСК ФК2 (Разработка средств контроля фантом калиевый, вторая модификация) на основе водных растворов гидрофосфата калия с возможностью моделирования объемной и проекционной плотности кости от остеопороза до нормы, обеспечена возможность имитирования различного водно-жирового окружения моделируемых костных структур, высокая точность заданных значений объемной и проекционной МПК, возможность использования данного фантома для контроля точности измерения объемной МПК (для ККТ) и проекционной МПК (для ДРА).

Впервые определен нелинейный характер зависимости измеренных величин рентгеновской плотности от заданных значений МПК при КТ-сканировании без водно-жирового окружения («на воздухе»), для фильтров с наибольшей корректировкой эффекта усиления жесткости рентгеновского пучка; при этом фильтр с отсутствием корректировки данного эффекта демонстрировал зависимость, близкую к линейной с завышением измеренных значений НУ по сравнению со сканированием в водно-жировом окружении. Предложенные алгоритмы сканирования позволяют корректно минеральную плотность костных образцов ex-vivo, что

расширяет возможности клинико-экспериментальных подходов к оценке минеральной плотности костных образцов.

Фантомное моделирование позволило установить достоверное занижение результатов при ККТ для высоких значений МПК, имитирующих кортикальный слой кости для фильтров реконструкции без коррекции эффекта усиления жесткости рентгеновского пучка, что подтверждается расчетом МПК у пациентов.

Установлено значимое снижение возрастных показателей МПК, измеренных методом ККТ, по сравнению с нормативными данными для трех областей центральной денситометрии во всех возрастных диапазонах. Доказано влияние выбора фильтра реконструкции на результаты определения МП для данного вида денситометрического исследования.

Обосновано на основе анализа возрастной зависимости МПК для обширной выборки пациентов по данным ДРА-исследований, что для женщин старше 50 лет характерно соответствие возрастного распределения МПК для шейки бедренной кости нормативным данным NHANES III, определено распределение на категории остеопороз/остеопения: 28,03% /52,33% у женщин и 18,81% /48,19% у мужчин.

Определена значимая линейная корреляция для Т-критерия, определенного методами асинхронной ККТ и ДРА, отмечено занижение данных показателей при ККТ на - 0,29 СКО (для шейки бедренной кости) и на -0,72 СКО (для всего показателя бедра), предложены формулы для кросс-калибровки между данными методами.

Установлено достоверное снижение плотности губчатого вещества тел позвонков при ретроспективном определении МПК позвоночника методом асинхронной ККТ в группе пациентов, с полной или частичной резекцией органов верхних отделов ЖКТ, по сравнению с контрольной группой, что обосновывает диагностику состояний остеопении и остеопороза вследствие выявления синдрома мальабсорбции, что значимо при выборе соответствующего хирургического пособия и требует включения пациентов в группу риска для селективного скрининга методом асинхронной ККТ.

Обосновано применение алгоритма искусственного интеллекта для морфометрического определения компрессионных переломов тел позвонков по данным КТ ОГК. При анализе тестовой выборки чувствительность алгоритма ИИ составила 76,9 %; специфичность – 94,4 %; ROC-AUC – 0,97 для тел позвонков с компрессией более 25 %.

Доказана применимость технологий искусственного интеллекта для оппортунистического скрининга компрессионных переломов и остеопороза.

Впервые применен алгоритм ИИ для оценки популяционной встречаемости компрессионных переломов и остеопороза, по данным МПК при КТ ОГК, при

оппортунистическом скрининге у пациентов с подозрением на Covid-19-ассоциированную пневмонию.

Значимость полученных результатов для лучевой диагностики

Практическая значимость работы заключается в том, что с помощью разработанного фантома РСК ФК2 определена возможность оценивать точность (воспроизводимость и относительная погрешность) денситометрических исследований при проведении ККТ и ДРА. Показана зависимость данных показателей от режима сканирования, типа использованного оборудования и влияния имитации жирового слоя.

Использование разработанного фантома может быть рекомендовано для широкого внедрения с целью повышения точности проводимых денситометрических исследований (ДРА и ККТ), оптимизации выбранных параметров сканирования при КТ денситометрии. Предложены оригинальные методики оценки точности проводимых ККТ с отдельным анализом вклада в результаты измерения МПК показателей кортикального и губчатого веществ и оценки влияния различного водно-жирового окружения кости.

Показано, что оптимальным для оценки МПК у пациентов является фильтр реконструкции мягких тканей со средним уровнем коррекции эффекта усиления жесткости рентгеновского пучка. Для неискаженной оценки МПК костных образцов ex-vivo оптимальным является фильтр реконструкции без коррекции данного эффекта с пересчетом значений МПК, полученных на фантоме.

Таким образом, с учетом полученных данных фильтр реконструкции при выполнении ККТ рекомендован к изменению на оптимальный FC08 для оборудования Canon, либо с аналогичными характеристиками для оборудования других фирм-производителей.

С помощью разработанного фантома РСК ФК2 выполнены сравнения четырех типов ДРА-денситометров трех фирм-производителей с разной технологией формирования рентгеновского излучения.

Показано влияние различного моделируемого объема мягких тканей в оценке результатов проведения ДРА-исследований. Отмечено достоверное занижение результатов измерения МПК во всем диапазоне моделируемых показателей для денситометров Lunar, Hologic при исключении модели подкожно-жирового слоя. Полученные результаты для кросс-калибровки сходны с имеющимися в литературе данными. Наиболее воспроизводимые результаты показаны для денситометров Lunar (Prodigy и iDXA). Отмечено занижение результатов определения МПК для модели Hologic относительно моделей Lunar, данная закономерность также соответствует данным литературы. Показана высокая точность измерения жирового слоя всеми моделями денситометров.

При анализе результатов прямого сравнения показателей измерения МПК проксимального отдела бедра методами ДРА и ККТ установлена корреляция между измерениями МПК для шейки ($r = 0,98$) и всего проксимального отдела бедренной кости ($r = 0,91$). Доказано занижение результатов при измерении методом ККТ относительно ДРА на $-0,29$ СКО для шейки и на $-0,72$ СКО для всего проксимального отдела бедра. Предложенные формулы для кросс-калибровки и анализ по Бленду-Альтману позволили скорректировать полученные значения Т-критерия при сканировании методом ККТ, повысив точность корректного определения состояний «остеопороз»/«остеопения»/«норма». По результатам сравнения технологий ККТ и ДРА предложена методика кросс-калибровки, позволяющая получать сравнимые результаты определения Т-критерия данными технологиями.

Методом многофакторного регрессионного анализа установлено достоверное снижение МПК у пациентов после перенесенных операций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта в сравнении с контрольной группой сходного возраста. Продемонстрирована эффективность асинхронной ККТ для оппортунистической диагностики снижения МПК.

Разработана методика асинхронной денситометрии позвоночника ККТ ФК по данным выполненных КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, с калибровкой по фантому РСК ФК2. При сравнении результатов определения МПК по методике ККТ ФК и данными зарубежного аналога ККТ MindWays получена линейная корреляция $R^2 = 0,977$ ($p < 0,05$). Предложенная технология соответствует стратегии импортозамещения, существенно расширяет возможности оппортунистического скрининга, дополняет применение алгоритмов искусственного интеллекта для определения МПК калибровочными данными.

При оценке результатов калибровочного тестирования и применения алгоритма ИИ Genant-IRA (разработка Айра Лабс, Россия), была показана высокая точность работы алгоритма ИИ (98% на калибровочном наборе данных). Применение разработанной методики асинхронной ККТ ФК с калибровкой при помощи фантома РСК ФК2 позволило показать хорошую возрастную зависимость МПК, относительно нормативных данных для женщин и мужчин, при этом для мужчин показано занижение, более выраженное в интервале 20-50 лет. Данные исследования выполнены в режиме оппортунистического скрининга по данным КТ органов грудной клетки у пациентов с подозрением на Covid-19-ассоциированную пневмонию. Данный алгоритм ИИ может быть рекомендован для обнаружения КП и оценки МПК тел позвонков в режиме оппортунистического скрининга, при выполнении КТ органов грудной клетки и брюшной полости.

Рекомендации по использованию результатов

И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе А.В. Петрайкина, заслуживают широкого внедрения в деятельность диагностических отделений как стационарных так и амбулаторно-поликлинического звена.

С целью независимой оценки качества проводимых ККТ- и ДРА- исследований следует оценивать точность (воспроизводимость и относительная погрешность) с помощью разработанного фантома РСК ФК2.

Для получения неискаженных значений МПК при выполнении асинхронной ККТ рекомендуется применение фильтров реконструкции для визуализации мягких тканей с коррекцией эффекта усиления жесткости рентгеновского пучка.

В практической работе при анализе результатов определения МПК у пациентов следует учитывать: занижение результатов изменения МПК на денситометрах Hologic относительно денситометров Lunar, завышение измерений МПК при моделировании подкожно-жировой клетчатки для данных производителей (более выраженное для измерительных схем денситометров Lunar).

При анализе данных ДРА для 3-х областей центральной денситометрии получено скорректированное, соответствующее популяционному, распределение на категории «остеопороз»/«остеопения»/«норма» для мужчин и женщин, что следует учитывать при разработке скрининговых стратегий.

Рекомендовано выполнение асинхронной ККТ для оппортунистической диагностики снижения МПК у пациентов в группах риска развития вторичного остеопороза. Данные измерения возможны с помощью разработанной методики асинхронной денситометрии позвоночника ККТ ФК по данным выполненных КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, с калибровкой по фантому РСК ФК2.

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

Определение МПК с диагностическими целями предлагается выполнять методом ДРА используя инструмент FRAX.

Следует отметить, что разработанные диссертантом подходы, наборы данных, базовые функциональные требования и рекомендации уже применяются с целью диагностики остеопороза в рамках масштабного «Эксперимента по использованию

инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы».

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».

По материалам диссертации опубликовано 33 научные работы, из них: 18 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus); 8 тезисов и постерных докладов; 3 методические рекомендации; получен патент на изобретение: «Устройство фантома для проведения испытаний рентгеновских методов остеоденситометрии», № 186961 от 10.07.2018. В научных работах и методических рекомендациях, опубликованных соискателем ученой степени Петрайкиным А.В., материалы диссертации изложены в полном объеме. Последняя работа опубликована в 2021 г. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 19 отечественных и зарубежных конгрессах. Практическая значимость подтверждена четырьмя актами внедрения в медицинские организации города Москвы.

Положения и выводы диссертационной работы внедрены и используются в программах повышения квалификации дополнительного профессионального образования Учебного центра ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ» по специальностям «Рентгенология», «Внутренние болезни», «Общая врачебная практика»; используются в учебной деятельности кафедры эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО СтГМУ при обучении клинических ординаторов по направлению подготовки «Эндокринология».

Полученные результаты могут быть представлены в дальнейших перспективных учебных программах дополнительного профессионального образования: циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальностям "Рентгенология" и "Эндокринология" и других специальностей при обсуждении вопросов инструментальной диагностики остеопороза. Материалы диссертации целесообразно представить в учебных мероприятиях, аккредитованных в системе непрерывного медицинского образования с размещением на портале НМФО в виде интерактивных учебных модулей, докладов, мастер-классов и др.

Диссертация демонстрирует владение автора современными данными литературы по рассматриваемой теме.

Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору завершить работу научно обоснованными выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Встречающиеся в диссертации немногочисленные стилистические ошибки, не носят принципиального характера и не снижают ценности исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

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 на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии лучевой диагностики, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны, что 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).

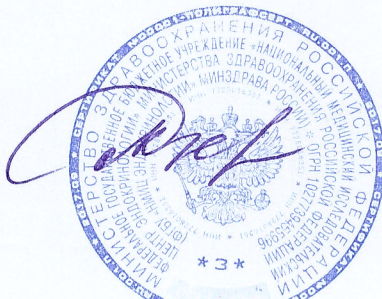
Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы обсуждён и утверждён на Ученом совете ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России «31» марта 2022г., протокол заседания № 4.

Заведующий отделом лучевой диагностики
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, доктор медицинских наук
по специальности
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Воронцов Александр Валерьевич

Подпись заведующего отделом лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России д.м.н. Воронцова А.В. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, д.м.н.



Дзеранова Л.К.