

КЛИМШИНА

Лейла Рамазановна

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКА ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

3.1.21. Педиатрия

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, профессор

Рыжкова Дарья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор РАН

Официальные оппоненты:

Симаходский Анатолий Семенович — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней с курсом неонатологии, заведующий.

Румянцев Павел Олегович — доктор медицинских наук, Группа компаний «Мой медицинский центр», Клиника высоких технологий «Белоостров», администрация, заместитель главного врача по онкологии и радиологии.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» февраля 2024 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу, (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03)
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Улучшение демографической ситуации, снижение младенческой смертности и инвалидизации детей — ключевые задачи клинической педиатрии. В последние годы достигнуты позитивные изменения в диагностике и лечении орфанных заболеваний, ранее считавшихся инкурабельными. Улучшение медицинской помощи при этих заболеваниях имеет не только медицинское, но и социальное значение, приводя к значительному повышению качества и продолжительности жизни детей (А.С. Симаходский и др. 2012, Gold, Adelson et al. 2023). К числу подобных заболеваний относится врожденный гиперинсулинизм, изменение подходов к лечению и диагностике которого привели к значительному преобразованию исходов заболевания.

Врожденный гиперинсулинизм обладает высокой клинической и социальной значимостью, представляя собой наиболее распространенную причину персистирующей и тяжелой гипогликемии у новорожденных и детей раннего возраста, сопровождается широким спектром осложнений, включая летальный исход и необратимую неврологическую инвалидизацию (М.А. Меликян, В.А. Петеркова 2011, Worth, Hashmi et al. 2020, Banerjee, Raskin et al. 2022).

С развитием диагностических и терапевтических технологий, составивших основу современного протокола оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом, прогноз пациентов начал отчетливо меняться в лучшую сторону (De Leon, Arnoux et al. 2024).

В Российской Федерации, как и во многих других странах мира, в течение длительного периода оказание помощи по данному протоколу детям с врожденным гиперинсулинизмом было осуществимо в экспертных центрах мира за пределами страны. Это ожидаемо влияло на удлинение сроков диагностики и лечения и, соответственно, на финальный прогноз заболевания в целом.

С внедрением новых диагностических и терапевтических технологий сокращаются сроки и качественно улучшается оказание помощи при данной патологии, в связи с чем представляет актуальность анализ результатов оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом в части оценки основных параметров соматического и нейропсихического развития исходов в условиях динамически меняющихся подходов

Также сохраняет свою актуальность поиск новых подходов для совершенствования топической диагностики врожденного гиперинсулинизма, что в совокупности составило основу планирования и проведения нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования

С момента первого упоминания врожденного гиперинсулинизма представления о заболевании и его исходах претерпели революционные изменения. Совершенствовались методы диагностики и лечения заболевания: идентифицированы гены, задействованные в развитии врожденного гиперинсулинизма, разработан способ неинвазивного определения формы заболевания, проводится поиск новых инсулиноостатических препаратов, меняются подходы к хирургическому лечению врожденного гиперинсулинизма (Zobel, McFarland et al. 2020, Zhang, Ni et al. 2021, Al-Ameer, Alsomali et al. 2023, Wolschendorf, Eimicke et al. 2023, Zenker, Mohnike et al. 2023, Zhang, Zhang et al. 2023, Wang, Liao et al. 2024). Внедрение технологии совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОФА) в протокол ведения пациентов с врожденным гиперинсулинизмом стало переломным моментом, преобразившим исходы лечения детей с врожденным гиперинсулинизмом, открыв путь к полному их выздоровлению (Chroustova, Trnka et al. 2020, Burrioni, Palucci et al. 2021).

Работы по изучению исходов развития детей с врожденным гиперинсулинизмом, получивших лечение до внедрения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, демонстрировали превалирование неблагоприятных исходов психомоторного развития, проявившееся в тяжелой неврологической инвалидизации, развитии эпилепсии, проблем с обучением (Meissner, Wendel et al. 2003, Helleskov, Melikyan et al. 2017, Ludwig, Enke et al. 2018, Меликян 2019). Углубление понимания патофизиологических, патоморфологических, молекулярно-генетических основ заболевания, разработка новых эффективных инсулиноостатических препаратов, новых методов диагностики позволили добиться значимого улучшения исходов заболевания (Burrioni, Palucci et al. 2021, Banerjee, Raskin et al. 2022, Bezirganoglu, Okur et al. 2023, Butnariu, Bizim et al. 2024).

Несмотря на значимые достижения в области ведения пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, остается ряд вопросов, требующих проведения дальнейших исследований. В частности, представляет научный интерес идентификация факторов, определивших наилучший исход заболевания, с разработкой новых подходов к лечению врожденного гиперинсулинизма, включающих воздействие на идентифицированные предикторы благоприятного исхода. Также перспективным направлением научного поиска является разработка новых способов интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, учитывая несовершенство существующих методов количественного и визуального анализа радиологического исследования. Решение обозначенных нерешенных проблем легли в основу настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Оптимизация диагностики врожденного гиперинсулинизма на основании анализа клинических, генетических и радиологических характеристик пациентов с врожденным гиперинсулинизмом и аналитическая оценка долгосрочных результатов оперативного и консервативного лечения.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику пациентов с различными формами врожденного гиперинсулинизма.
2. Оценить исходы лечения врожденного гиперинсулинизма с точки зрения метаболического статуса и психомоторного развития.
3. Установить наиболее значимые факторы, влияющие на исход заболевания.
4. Определить новые количественные показатели совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином для дифференциальной диагностики морфологических форм врожденного гиперинсулинизма с помощью программного модуля на основе искусственного интеллекта для анализа томографических изображений.
5. Выполнить аналитическое сопоставление информативности традиционных подходов и разработанного программного модуля на основе искусственного интеллекта для анализа томографических изображений в дифференциальной диагностике морфологической формы с помощью совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка соматического и психоневрологического статуса детей с врожденным гиперинсулинизмом российской когорты в исходе оказания помощи за шестилетний период внедрения международного протокола в Российской Федерации. Получены новые данные о значительной тенденции к снижению нарушений развития в части психомоторных функций и нейрофизиологических параметров в анамнезе детей, перенесших врожденный гиперинсулинизм. Нарушения психомоторного развития представлены в основном легкими отклонениями, которые наиболее выражены в сфере мелкой моторики. Впервые доказано, что предиктором наилучшего неврологического исхода является фокальная и атипичная форма врожденного гиперинсулинизма, а также корректная заместительная углеводная нагрузка в раннем неонатальном периоде в сочетании с назначением инсулиностатической терапии в периоде новорожденности.

Разработана и апробирована новая технология компьютерной обработки изображений позитронно-эмиссионной томографии с применением программного модуля на основе искусственного интеллекта, с расчетом нового количественного индикатора — панкреатического цветового коэффициента, используемого для дифференциации морфологических форм врожденного гиперинсулинизма. Впервые установлено, что значение панкреатического цветового коэффициента выше 0.093 свидетельствует о фокальной или атипичной форме заболевания, а значение ниже — о диффузной форме. Уникальными являются данные о более высокой диагностической чувствительности данного коэффициента по сравнению с традиционно используемым панкреатическим индексом, при их сопоставимой 100%-й специфичности. Впервые оптимизирована методика радиоизотопной диагностики врожденного гиперинсулинизма с возможностью установления формы заболевания при ранее неопределенных значениях панкреатического индекса.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам проведенного исследования, была дана комплексная клиническая характеристика когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, получивших лечение по современному протоколу, внедренному в практику здравоохранения Российской Федерации с 2017 года.

Установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с влиянием на параметры психомоторного развития и нейрофизиологические характеристики пациентов в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма, которые рекомендуется использовать в качестве предикторов наилучшего психоневрологического исхода.

В практику Центра компетенций оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом внедрен новый количественный коэффициент и получены его пороговые значения, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью дифференцировать морфологические формы врожденного гиперинсулинизма.

Даны практические рекомендации об оптимальных сроках начала терапии, обуславливающих наиболее благоприятный исход заболевания, на основании установленного статистически достоверного влияния более раннего назначения поддерживающей инфузионной терапии глюкозой на благоприятный исход психомоторного развития.

В результате проведенного исследования предложены новые количественные методы интерпретации результатов совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином, позволившие повысить точность дифференциальной диагностики морфологических форм врожденного гиперинсулинизма, включая случаи с неопределенным значением панкреатического индекса.

Методология и методы исследования

Методологическая база данного диссертационного исследования основана на принципах и стандартах доказательной медицины. Этическую оценку исследования осуществил Этический комитет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заседание которого состоялось 13 декабря 2021 года (Протокол № 12-21-01С). Все родители обследуемых пациентов предоставили информированное согласие на участие своих детей в исследовании.

Исследование выполнено в дизайне обсервационного, нерандомизированного, ретроспективного, проспективного исследования. Исследование состояло из двух этапов: на первом этапе был проведен анализ параметров психомоторного развития, нейрофизиологических характеристик центральной нервной системы детей, получивших лечение по поводу врожденного гиперинсулинизма, дана клиническая характеристика когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом; второй этап исследования заключался в разработке методов оптимизации диагностических подходов к дифференциальной диагностике морфологических форм врожденного гиперинсулинизма с разработкой программного модуля на основе искусственного интеллекта для машинной обработки изображений, полученных при проведении совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином.

Положения, выносимые на защиту

1. Врожденный гиперинсулинизм у большинства пациентов имел манифестацию в раннем неонатальном периоде, у трети детей был представлен фокальной формой, ассоциированной с генетическими вариантами в генах калиевых каналов в 70% случаев, с исходом в полное метаболическое выздоровление после хирургического удаления патологических очагов у всех пациентов. Диффузные формы существенно реже имели генетическое подтверждение, в 70% имели фармакочувствительное течение.
2. Отсутствие нарушений психомоторного развития в исходе лечения имели более половины детей, пролеченных по поводу врожденного гиперинсулинизма, при этом наилучшие результаты ассоциированы с формой заболевания (фокальной и атипичной), возрастом старта терапии (более ранним), обеспечением адекватной углеводной нагрузки. Наиболее выраженные отклонения при

задержке развития выявлены в сфере «мелкой моторики». Предиктором лучшего исхода формирования параметров биоэлектрической активности центральной нервной системы являлась фокальная форма, при этом очаговая пароксизмальная активность была представлена у 29% пациентов и не имела различий в зависимости от морфологического варианта врожденного гиперинсулинизма.

3. На основании новой технологии анализа результатов совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином с использованием искусственного интеллекта разработан количественный индикатор — цветовой панкреатический коэффициент, значение которого выше 0,093 позволяет диагностировать фокальную и атипичную форму заболевания. Внедрение нового способа значительно улучшает дифференциальную диагностику морфологических форм врожденного гиперинсулинизма в случаях, ранее относимых к топически неопределенным. Наиболее высокая информативность данного коэффициента установлена для анализа изображений на 10 минуте исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности изложенных в настоящем диссертационного исследования результатов определяется размером выборки, применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования, выбором адекватных методов статистической обработки данных.

Результаты исследования были представлены на 8 научно-практических конференциях: The 60th Annual European Society for Paediatric Endocrinology Meeting, (Италия, Рим, 2022 год, постерный доклад); Педиатрия сегодня (Москва, 2021 год, устный доклад); Третий Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием (Москва, 2022 год, устный доклад); Алмазовский молодежный медицинский форум в рамках V Инновационного Петербургского медицинского форума (Санкт-Петербург, 2022 год, устный доклад); V Инновационный Петербургский медицинский форум (Санкт-Петербург, 2022 год, устный доклад); Инновации в эндокринологии (Санкт-Петербург, 2023 год, устный доклад); Четвертый Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием (Москва, 2023 год, устный доклад); Первая научно-практическая конференция с международным участием «Искусственный интеллект: радиомика в медицинской визуализации» (Москва, 2024 год, устный доклад). Результаты исследования высоко оценены на конкурсах: победитель конкурса грантов для аспирантов вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга, проводимый комитетом по науке и высшей школе администрации Санкт-Петербурга, 2023 год; победитель конкурса грантов для аспирантов вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга, проводимый комитетом по науке и высшей школе администрации Санкт-Петербурга, 2024 год; победитель конкурса «Ядерная медицина 2022»; победитель конкурса аспирантов и молодых ученых в рамках XV Международного Невского радиологического форума 2024.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и правилами надлежащей клинической практики (ICH Good Clinical Practice). Этическую оценку протокола исследования и формы информированного согласия осуществил Этический комитет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заседание которого состоялось 13 декабря 2021 года (Протокол № 12-21-01С). Все родители обследуемых пациентов предоставили информированное согласие на участие своих детей в исследовании.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты диссертации внедрены в работу отделения медицинской реабилитации для детей с соматическими заболеваниями детского лечебно-реабилитационного комплекса Клиники материнства и детства, в клиническую работу отделения радиологии, в учебный процесс кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета и кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Участие автора в диссертационном исследовании заключалось в проведении обзора литературы по теме работы, планировании дизайна исследования, наборе и обследовании участников исследования в соответствии с дизайном исследования, разработке компьютерной базы данных, подготовке изображений позитронно-эмиссионной томографии (ручной разметке изображений для обучения программного модуля), создании и обучении программного модуля на основе искусственного интеллекта, формировании базы данных изображений позитронно-эмиссионной томографии, анализе и обобщении полученных результатов, а также в подготовке статей, оформлении объектов интеллектуальной собственности, устных докладов на всероссийских и международных конференциях и конгрессах. После окончания исследования автор участвовал в математической и статистической обработке полученных результатов.

Публикации

По материалам диссертационного исследования было опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 4 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus. В ходе исследования также была создана и зарегистрирована база данных пациентов с врожденным гиперинсулинизмом «Регистр пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, впервые пролеченных в Российской Федерации по новому (международному) протоколу» (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022621999, 09.08.2022г.), зарегистрирована программа для ЭВМ «Python module for differentiating forms of congenital hyperinsulinism» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022683630, 06.12.2022г.), получен патент на изобретение «Способ дифференциальной диагностики морфологических форм ВГИ с использованием программного модуля на основе искусственного интеллекта для анализа ПЭТ-изображений» (№2822225, 03.07.2024г.).

Объем и структура

Структура настоящего диссертационного исследования включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, описание результатов собственного исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список использованной литературы. Работа изложена на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

Исследование выполнено в дизайне обсервационного, нерандомизированного, ретроспективного, проспективного исследования. В исследование включено 111 пациентов с подтвержденным диагнозом ВГИ из разных регионов России и стран ближнего зарубежья, получивших стационарное лечение в клинических подразделениях ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» в соответствии с современными клиническими рекомендациями в срок с 2017 по 2023 год.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза ВГИ, обследование и лечение по современному протоколу, согласие пациента и законного представителя на участие в исследовании. Критерии исключения: гипогликемии не гиперинсулинемического генеза и отказ от участия в исследовании.

Исследование состояло из двух этапов: первый этап был посвящен описанию клинической характеристики когорты пациентов с ВГИ, второй этап заключался в разработке методов оптимизации диагностических подходов к установлению формы ВГИ. Схематическое изображение этапов исследования представлено на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Схематическое изображение этапов дизайна исследования

Примечание – ВГИ - врожденный гиперинсулинизм, ПЭТ-позитронно-эмиссионная томография, ЦНС-центральная нервная система, ЭЭГ-электроэнцефалограмма, ROC-анализ - receiver operating characteristic или «кривая ошибок»

Методы исследования

Все пациенты получили стационарное лечение по поводу ВГИ в рамках рутинной клинической практики в соответствии с актуальным протоколом. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» и на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». При обнаружении генетического варианта, характерного для фокальной формы ВГИ, или при фармакорезистентном течении ВГИ, пациенту проводилась ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Подготовка к ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА включала в себя отмену инсулиностатической терапии как минимум за 48 часов до исследования, поддержание целевой гликемии путем непрерывного внутривенного введения растворов глюкозы через центральный венозный доступ. Процедура ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА проводилась под анестезиологическим сопровождением. Радиофармпрепарат вводился внутривенно медленно не позднее 60 минут с момента его синтеза. ПЭТ с ^{18}F -ДОФА выполнялась на совмещенной системе «Discovery 710», General Electric, США. Доза радиофармпрепарата рассчитывалась по формуле 4 МБк на 1 килограмм массы тела пациента. Результаты компьютерной томографии не включались в анализ, по причине отсутствия структурных изменений поджелудочной железы при ВГИ согласно публикациям (Djekidel M. 2021, States L, et al. 2022), кроме того, для снижения воздействия ионизирующего излучения на организм ребенка сбор компьютерно-томографических данных был выполнен в низкодозовом режиме только с целью

коррекции ПЭТ изображения на поглощение фотонной энергии, что не позволяло провести детальную интерпретацию анатомических изображений.

Оценка исходов лечения проводилась на втором визите по результатам общеклинического обследования, включающего антропометрию, оценку соматического статуса, углеводного обмена на фоне проводимого лечения. Параметры ПМР оценивались по методике «Ages and Stages» через 6 и более месяцев после лечения. Оценка нейрофизиологических характеристик центральной нервной системы (ЦНС) проводилась методом электроэнцефалографии (ЭЭГ), которая выполнялась на энцефалографе «NICOLET ONE» (США) в стационарной комплектации в соответствии со стандартизированным протоколом проведения процедуры. В качестве оцениваемых параметров исследовался возраст возникновения альфа-ритма и наличие пароксизмальной активности. Полученные показатели состояния ЦНС детей с ВГИ были затем сопоставлены с факторами, ассоциированными с исходами заболевания, к числу которых относились следующие: форма заболевания, возраст дебюта и верификации заболевания, параметры клинического статуса при рождении, минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка, сроки назначения инфузии глюкозой, инсулиностатической терапии.

Второй фрагмент работы, посвященный оптимизации методов дифференциальной диагностики ВГИ, был выполнен совместно с сотрудниками кафедры радиотехнических систем СПбГЭТУ «ЛЭТИ» (под руководством профессора кафедры, д.т.н. Красичкова А.С.). ПЭТ-изображения, представленные в проекции максимальной интенсивности в цветовой шкале Rainbow, запоминались в памяти компьютера и переносились в начало алгоритма программного модуля. Принцип работы программного модуля для дифференциальной диагностики форм врожденного гиперинсулизма, предварительно обученного для проведения диагностики в автоматическом режиме, основан на сегментации пикселей ПЭТ-изображения по яркости и насыщенности цвета, при этом каждая сегментированная группа пикселей соответствовала определенному объекту. Для дифференциации формы ВГИ использован анализ скорости возрастания и спада двумерной функции цветового тона изображения, на основе которого строился трехмерный график, наглядно отражающий расположение максимума цветового тона. В результате программной обработки был получен ряд количественных характеристик, которые были подвергнуты статистическому анализу для выявления наиболее информативных в отношении дифференциальной диагностики морфологических форм ВГИ.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программного обеспечения Jamovi 2.2.4. с применением стандартной описательной и аналитической статистики. Первоначальная обработка данных произведена с помощью стандартной описательной статистики. Аналитическая обработка данных проводилась методом многофакторного регрессионного и корреляционного анализа. Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Для оценки влияния отдельных клинических характеристик на сроки начала формирования альфа-подобной активности на ЭЭГ детей использован анализ типа «продолжительности жизни» (метод Каплана-Мейера). Срок появления альфа-активности на ЭЭГ в процессе динамического наблюдения за ребенком рассматривался в качестве зависимой переменной. Информативность нового способа интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА производилась методом ROC-анализа, где в качестве референсного метода был принят результат гистологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика когорты детей с врожденным гиперинсулизмом

На первом этапе исследования была дана клиническая характеристика включенных в исследование детей на основании анализа анамнестических, лабораторных, антропометрических, инструментальных данных. Распределение по полу — 58% ($n=65$) - девочки, 42% ($n=46$) - мальчики. Большинство детей, включенных в исследование, родились в срок, медиана гестационного возраста составила 38 [33; 42] недель. Сведения об особенностях раннего анамнеза детей с ВГИ обозначены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика параметров раннего анамнеза детей с врожденным гиперинсулинизмом

Параметр	Результат
Медиана гестационного возраста	38 [33; 42] недель
Медиана возраста появления первых симптомов гипогликемии	1 [1; 30] сутки жизни
Медиана возраста назначения инфузионной терапии	2 [1; 38] сутки жизни
Медиана значения углеводной нагрузки	10.5 [8; 25] мг/кг/мин
Медиана возраста верификации диагнозоврожденный гиперинсулинизм	15 [7; 30] сутки жизни
Медиана уровня глюкозы плазмы в момент установки диагноза	2.1 [0.02; 2.9] ммоль/л
Медиана уровня инсулина в момент верификации диагноза	13.8 [2.5; 171] мкМЕ/мл
Медиана возраста старта инсулиностатической терапии	20 [11; 65] сутки жизни
Медиана проведения радиоизотопного исследования	2 [1; 36] месяца жизни
Медиана возраста хирургического лечения	3 [1; 36] месяца жизни

Молекулярно-генетическое исследование методом NGS выполнено 85 пациентам (76% от общего числа пациентов). Более половины пациентов (61 пациент — 53%) имели патогенные варианты в генах калиевых каналов (у 51 пациента в гене ABCC8 и у 10 пациентов в гене KCNJ11), при этом у 18 пациентов патологические варианты в генах калиевых каналов находись в гетерозиготном состоянии и были унаследованы от отца, что характерно для фокальной формы ВГИ; у 8 человек патогенные варианты были выявлены в других уточнённых генах (среди других уточненных вариантов отмечены гены GLUD1, CACNA1D, HNF4A, GCK, NEUROD1), у 13 пациентов патогенных вариантов выявлено не было.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА выполнена 103 пациентам (92% от всех включенных в исследование детей). Результаты радиоизотопного исследования представлены в Таблице 2. Определение формы ВГИ у детей, имеющих промежуточные значения панкреатического индекса (ПИ), представляет диагностическую проблему, что определяет актуальность разработки новых подходов к интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА.

Таблица 2 – Распределение обследованных пациентов в зависимости от значения панкреатического индекса

Значения панкреатического индекса	Количество пациентов
Более 1,5	34
Менее 1,3	51
В диапазоне от 1,3 до 1,5	18

У 66 пациентов с ВГИ (58%) были определены показания к проведению хирургического лечения. Медиана возраста проведения оперативного лечения составила 3 месяца [1 мес. - 36 мес.]. Объем хирургического лечения определялся на основании результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, границы оперативного вмешательства уточнялись по результатам интраоперационной биопсии. Исходы хирургического лечения в зависимости от формы ВГИ представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Исходы хирургического лечения детей в зависимости от формы заболевания

Исход/Форма	Диффузная форма 19 человек	Фокальная форма 36 человек	Атипичная форма 11 человек
Выздоровление	3 человека	36 человек	7 человек
Инсулиностатическая терапия после операции	8 человек	0	4 человека
Диабет	8 человек	0	0

Окончательное заключение о форме заболевания базировалось на результатах морфологического исследования и метаболического исхода заболевания в долгосрочной перспективе (не менее 6 месяцев после лечения). Результаты гистологического исследования представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Результаты гистологического исследования

Гистологическое заключение	Количество пациентов
Диффузная форма	19
Фокальная форма	36
Атипичная форма	11

Метаболический и соматический статус детей в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма

Оценка метаболического исхода проводилась на втором стационарном визите через 6 и более месяцев после лечения. Все пациенты с фокальной формой ВГИ получили хирургическое лечение в объеме резекции очага гиперсекреции инсулина, в исходе лечения они в 100% случаев имели выздоровление.

Фармакочувствительное течение ВГИ имело 45 пациентов с диффузной формой заболевания, из них 19 человек имели ответ на инсулиностатическую терапию диазоксидом, 25 – на терапию аналогами соматостатина, 1 пациент получал комбинированную инсулиностатическую терапию.

Пациенты с диффузной фармакорезистентной формой ВГИ получили хирургическое лечение в объеме тотальной и субтотальной резекции поджелудочной железы. В результате хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной диффузной формой ВГИ у 3 пациентов было констатировано выздоровление с достижением стойкой нормогликемии; у 8 пациентов сохранялась потребность в инсулиностатической терапии, на фоне которой фиксировалась целевая гликемия; у 8 пациентов в послеоперационном периоде развился специфический тип сахарного диабета, потребовавший назначения инсулинотерапии. Пациенты с атипичной формой заболевания, которая была диагностирована по результатам гистологического исследования, в исходе хирургического лечения имели благоприятные исходы - у 7 пациентов было констатировано выздоровление, 4 пациента имели стабильную нормогликемию на фоне консервативной терапии в послеоперационном периоде.

Показатели метаболического исхода в зависимости от формы ВГИ представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Распределение исходов лечения в зависимости от формы врожденного гиперинсулинизма

Исход/Форма	Диффузная форма	Фокальная форма	Атипичная форма
Выздоровление	3 человека (5%)	36 человек (100%)	7 человек (64%)
Инсулиностатическая терапия	45 человек (70%)	0	0
Инсулиностатическая терапия после операции	8 человек (12,5%)	0	4 человека (36%)
Диабет	8 человек (12,5%)	0	0

В отношении антропометрических данных отмечалась следующая динамика: при рождении большинство пациентов имели опережающие показатели длины и массы тела, к моменту завершения нашего наблюдения после проведенного лечения подавляющее большинство пациентов имели нормализацию параметров физического развития. Данные динамических изменений роста и веса представлены на Рисунке 2.

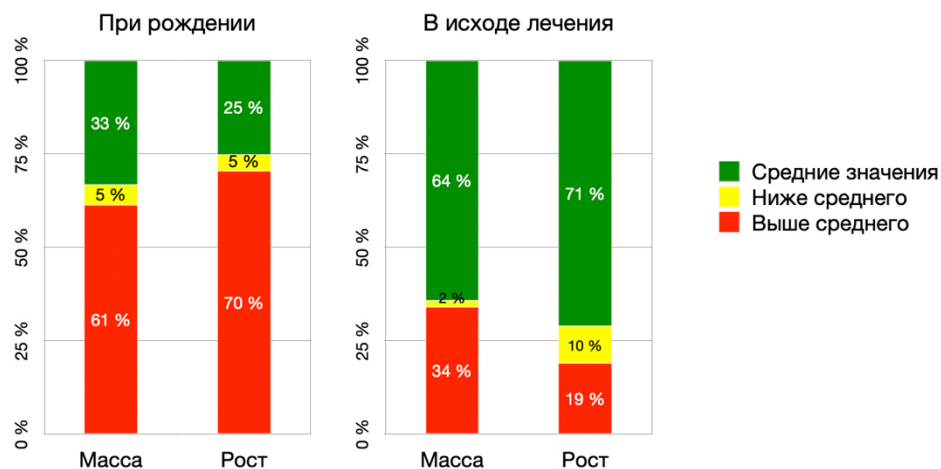


Рисунок 2 – Динамика антропометрических параметров когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом

Оценка психомоторного развития детей в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма

Одной из основных задач лечения ВГИ является сохранение интеллектуального потенциала ребенка, поскольку в условиях персистирующих тяжелых гипогликемий ЦНС подвергается значимым рискам метаболического повреждения. В ходе исследования была проведена оценка показателей ПМР 63 детей с ВГИ, получивших лечение по современному протоколу, через 6 месяцев и более после проведенного лечения. Медиана возраста тестирования составила 12 мес [8 мес.; 60 мес.].

Установлено, что у 38 пациентов (60% обследуемых) показатели ПМР соответствовали возрасту, у 25 пациентов (40%) была обнаружена задержка ПМР. Для детализации характера отклонений были определены конкретные сферы ПМР, за счет которых было отмечено отставание от сверстников, были проанализированы параметры отдельных показателей ПМР (коммуникативных навыков, грубой и мелкой моторики, решения задач и социальных навыков). Результаты оценки ПМР в целом и отдельных его сфер представлены на Рисунке 3.

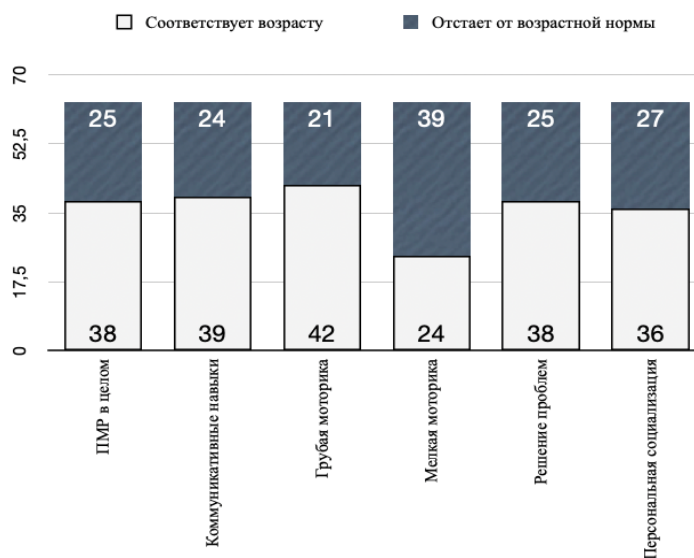


Рисунок 3 – Оценка соответствия возрастной норме психомоторного развития в целом и его отдельных сфер с указанием количества пациентов

Примечание – ПМР – психомоторное развитие

Показатели ПМР в целом у большинства пациентов (60%) соответствовали возрасту, отставание в показателях ПМР диагностировано у 40% пациентов. Наибольший вклад в отставание ПМР от возрастной нормы внесла задержка формирования сферы мелкой моторики.

По результатам иерархического регрессионного анализа установлено, что наиболее значимое влияние на исход ПМР оказывает форма ВГИ ($p < 0.001$). Наилучшие показатели ПМР имели пациенты с фокальной и атипичной формой ВГИ, что отражено на Рисунке 4.

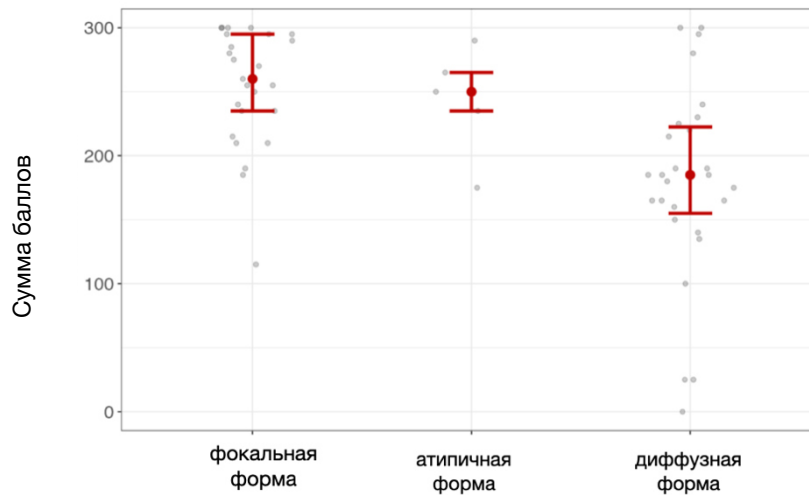


Рисунок 4 – Зависимость параметров психомоторного развития от формы заболевания

Установлено статистически достоверное положительное влияние на исход ПМР возраста старта инфузионной терапии глюкозой (наилучший исход в случае назначения инфузионной терапии в раннем неонатальном возрасте) ($p < 0.001$). Полученные результаты изображены на Рисунке 5.

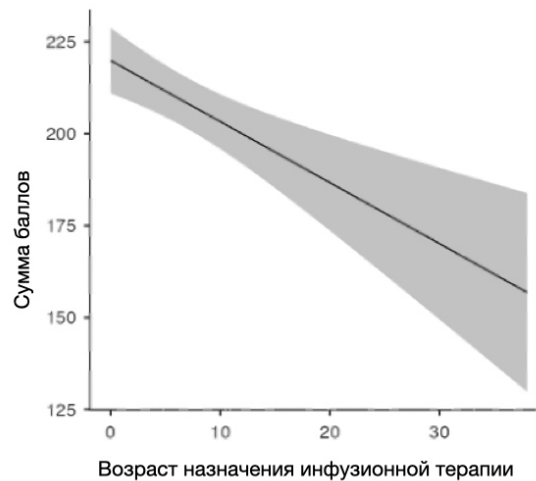


Рисунок 5 – Регрессионная модель предикции исхода психомоторного развития в зависимости от возраста старта инфузионной терапии глюкозой

Оценка нейрофизиологических параметров детей в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма

Нейрофизиологической основой ПМР является становление биоэлектрической активности головного мозга. Кроме того, известным является влияние гипогликемии как метаболического повреждающего фактора на формирование очагов патологической пароксизмальной эпилептиформной активности, поэтому следующим этапом нашего исследования явилось изучение биоэлектрической активности головного.

В данный фрагмент исследования было включено 92 пациента. По результатам исследования было установлено, что альфа-ритм был сформирован по возрасту у 62% пациентов. Патологическая пароксизмальная активность фиксировалась у 27 пациентов (29%), отсутствовала у 65 пациентов (71%).

По результатам иерархического регрессионного анализа установлено, что наиболее значимое влияние на формирование альфа-ритма оказывает форма ВГИ, а именно, фокальная форма, также выявлена ассоциация скорости утилизации глюкозы на формирование альфа-ритма — чем больше была скорость утилизации глюкозы, тем выше была вероятность появления альфа-ритма. Полученные результаты отражены на Рисунке 6.

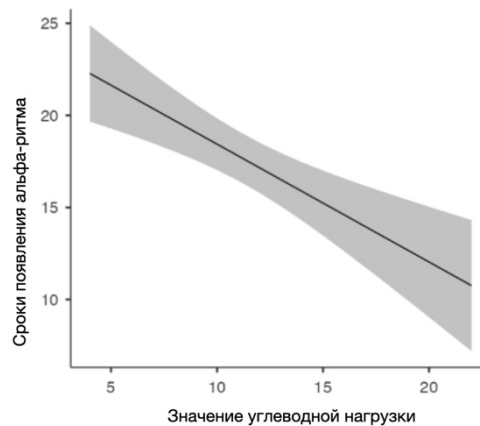


Рисунок 6 – Регрессионная модель предикции возникновения альфа-ритма в зависимости от значения углеводной нагрузки

Методом построения кривой Каплана-Мейера, где в качестве функции выживаемости было задано появление альфа-ритма, установлено, что у пациентов с фокальной формой возраст возникновения альфа-ритма был более ранним, следовательно, более физиологичным в сравнении с пациентами с нефокальными формами ВГИ. Таким образом, выявлена прогностическая значимость фокальной формы ВГИ в отношении лучших, а именно более близких к физиологическим, сроков формирования альфа-ритма ($p=0.026$). Результаты представлены на Рисунке 7.

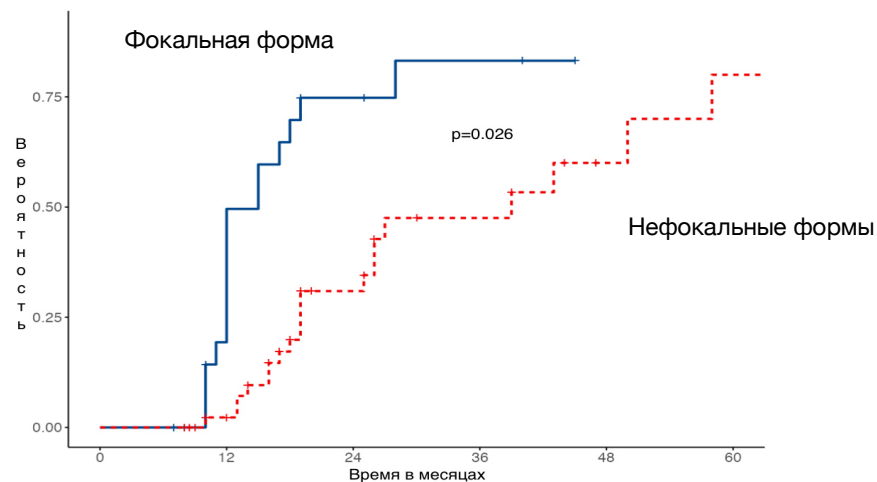


Рисунок 7 – Предикация формирования альфа-ритма при фокальной и нефокальных формах врожденного гиперинсулинизма (кривые Каплана-Майера)

В отношении возникновения патологической пароксизмальной активности было установлено достоверное влияние возраста старта инсулиностатической терапии, остальные объясняющие переменные, включенные в анализ, достоверного влияния на появление патологической пароксизмальной активности не оказывали. Полученные данные представлены на Рисунке 8.

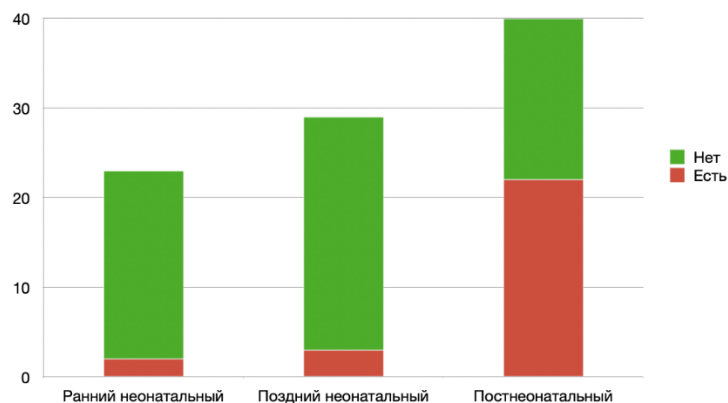


Рисунок 8 – Зависимость наличия патологической пароксизмальной активности от сроков назначения инсулиностатической терапии

Характеристика результатов радиоизотопного исследования, полученных методом традиционного количественного анализа

Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА представлены на Рисунке 9.

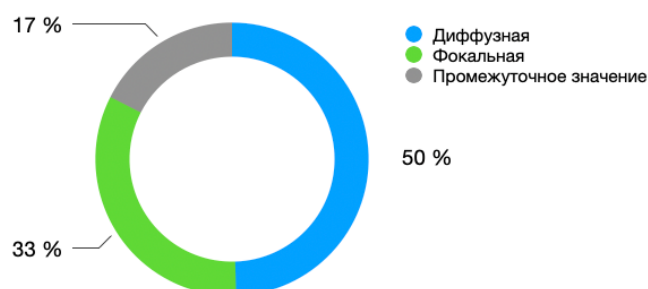


Рисунок 9 – Результаты радиоизотопного исследования в зависимости от значения панкреатического индекса

При сопоставлении результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с результатами гистологического исследования и клинического исхода было установлено, что в ряде случаев данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА расходились с данными гистологического исследования и клинического исхода, кроме того, диагностическую сложность представляло обследование и дальнейшее ведение пациентов со значением панкреатического индекса в диапазоне от 1,3 до 1,5. Это легло в основу поиска новых методов описания и интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА для оптимизации дифференциальной диагностики морфологических форм ВГИ.

Применение программного модуля на основе искусственного интеллекта для интерпретации результатов радиоизотопного исследования в сопоставлении с традиционным количественным анализом

В целях поиска новых количественных характеристик для описания ПЭТ-изображений на языке программирования Python был разработан алгоритм и программный модуль на основе технологии искусственного интеллекта, зарегистрированный в Госреестре программ для ЭВМ 06.12.2022, Свидетельство № 2022683630, реализующий задачу автоматической сегментации изображений для расчета интенсивности накопления радиофармпрепарата и дифференциальной

диагностики морфологических форм ВГИ.

В основе работы описанного программного модуля лежит сегментация загруженного ПЭТ-изображения по параметрам яркости и цвета, отражающим степень накопления радиофармпрепарата. Процесс сегментации изображен на Рисунке 10.

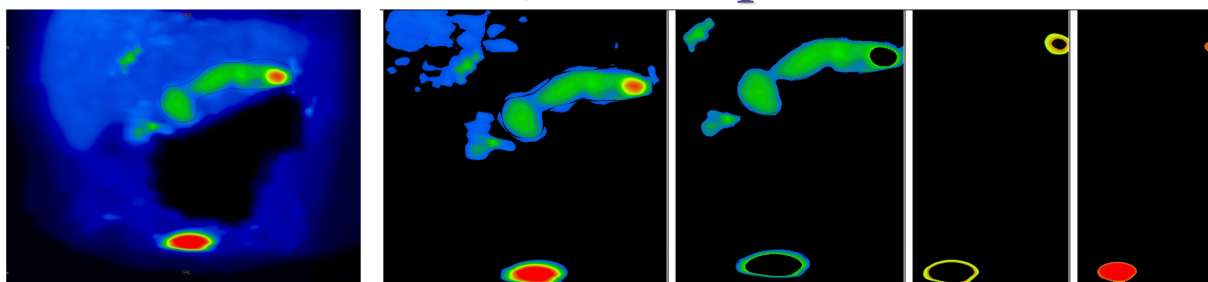


Рисунок 10 – Процесс сегментации изображения (фокальная форма врожденного гиперинсулинизма)

Для описания свойств анализируемого изображения на основании яркости и цвета изображения использовали следующие количественные характеристики: математическое ожидание, представляющее собой средний уровень яркости; дисперсия, отражающая разброс распределения значений яркости изображения вокруг среднего значения; контраст изображения, равный отношению разности к сумме максимального и минимального значения яркости.

Для дифференциации формы ВГИ использовали анализ скорости возрастания и спада двумерной функции цветового тона изображения. На основе полученных значений строили трехмерный график, наглядно отражающий расположение максимума цветового тона. После определения значения максимума цветового тона производили расчет еще одного количественного параметра ПЭТ-изображения — панкреатического цветового коэффициента (ПЦК). Панкреатический цветовой коэффициент представляет собой тангенс угла наклона к оси абсцисс или отношение значения максимума цветового тона к расстоянию от начала координат до положения максимума цветового тона. Схематичное изображение этого параметра представлено на Рисунке 11.

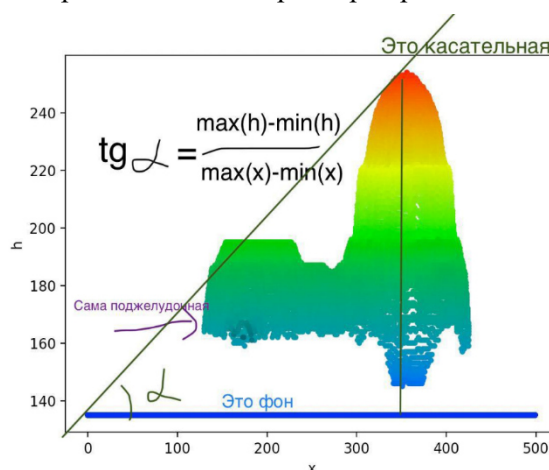


Рисунок 11 – Определение панкреатического цветового коэффициента (тангенса угла наклона к оси абсцисс)

По результатам сравнительного ROC-анализа для новых количественных величин было установлено, что наиболее информативным параметром является ПЦК, при этом отрезным значением, имеющим наилучшие характеристики, является значение 0,093 ($p < 0,001$; AUC 0,996; Индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%). Такие показатели, как математическое ожидание, дисперсия, максимальное значение яркости при дифференциальной диагностике фокальной и диффузной форм имели гораздо меньшие показатели чувствительности и специфичности, что не позволило их рекомендовать в качестве индексов для предикции форм ВГИ, анализ представлен на Рисунке 12.

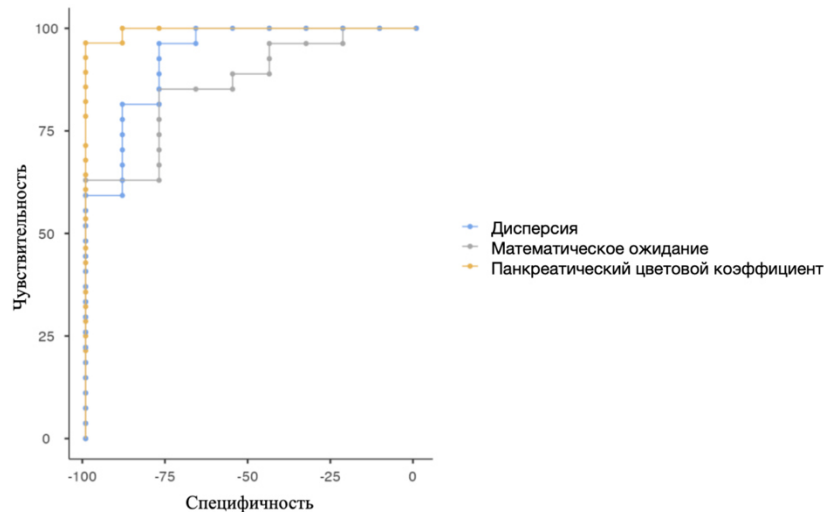


Рисунок 12 – Комбинированный анализ новых математических характеристик изображений при сравнении диффузной и фокальной формы врожденного гиперинсулинизма

По результатам сравнительного ROC-анализа для ПЦК и ПИ установлено, что в отношении дифференциальной диагностики фокальной и диффузной формы ВГИ новая количественная величина ПЦК превосходит традиционный ПИ по чувствительности при сопоставимой специфичности (чувствительность 96,43% против 92,86%; специфичность 100%), данные представлены на Рисунке 13.

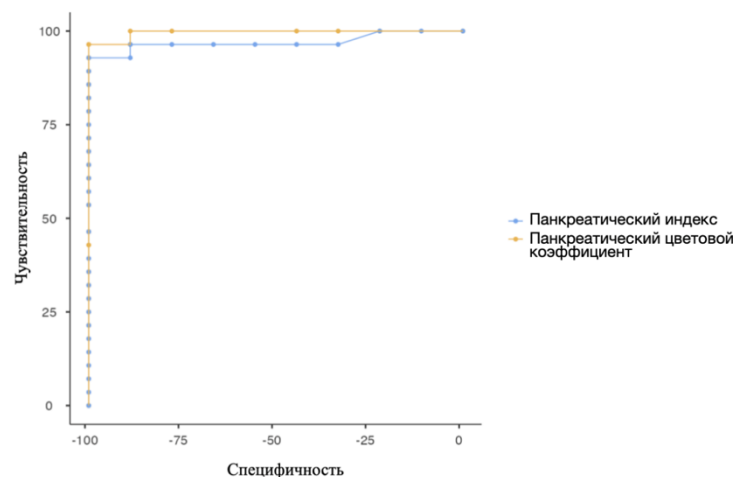


Рисунок 13 – Сравнительный анализ показателей панкреатического цветового коэффициента и панкреатического индекса при диффузной и фокальной форме врожденного гиперинсулинизма

Подобным образом были статистически обработаны результаты программной обработки ПЭТ-изображений детей, имевших атипичную форму ВГИ. Показатель ПЦК оказался более информативным и в дифференциальной диагностике атипичной и диффузной форм ВГИ, при этом значение наиболее показательной отрезной точки совпало с таковым при дифференциальном анализе фокальной формы с диффузной и составило 0,093 ($p < 0,001$; AUC 0,917; Индекс Юдена 0,909; чувствительность 90,91%; специфичность 100%). Результаты сравнительного анализа новых количественных характеристик изображения представлены на Рисунке 14.

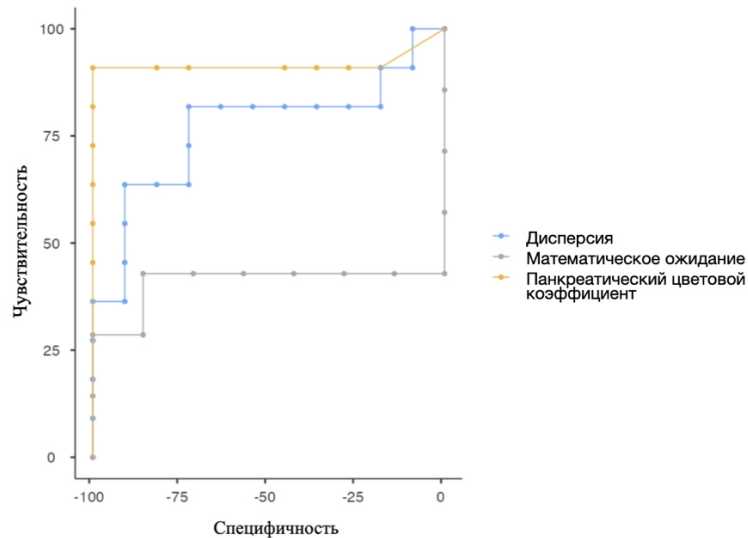


Рисунок 14 – Комбинированный анализ новых математических характеристик изображений при сравнении диффузной и атипичной формы врожденного гиперинсулинизма

При проведении сравнительного ROC-анализа показателей ПЦК и ПИ при атипичной и диффузной форме было установлено, что ПИ имеет 2 отрезные точки — 1,3 и 1,42, которые имеют одинаковые значения AUC (0,915) и одинаковые значения индекса Юдена (0,800); при этом специфичность и чувствительность отрезной точки 1,3 составляют 90%; специфичность отрезной точки 1,42 составляет 100%, чувствительность 80%. Величина ПЦК имеет одну отрезную точку 0,093, и ее диагностическое значение несколько превосходит таковое при анализе ПИ ($p < 0,001$; AUC 0,917; Индекс Юдена 0,909; чувствительность 90,91%; специфичность 100%). Результаты представлены на Рисунке 15.

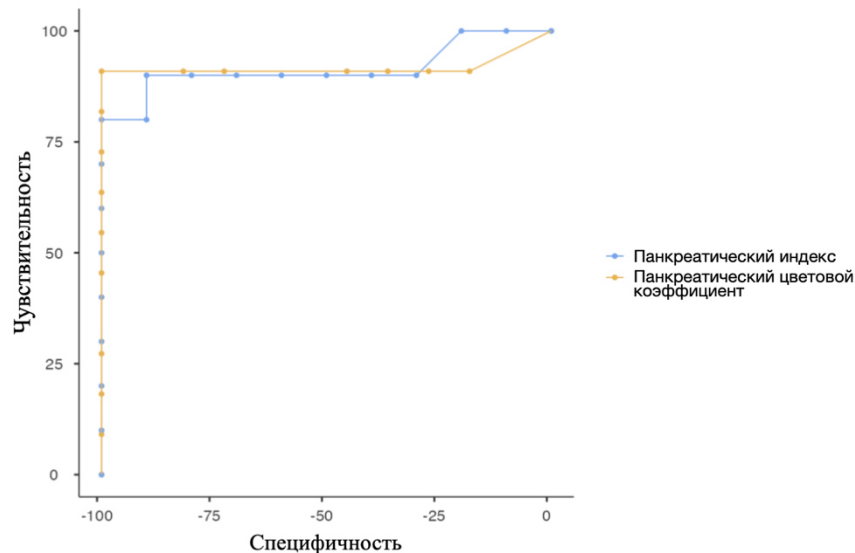


Рисунок 15 – Сравнительный анализ показателей панкреатического цветового коэффициента и панкреатического индекса при диффузной и атипичной форме врожденного гиперинсулинизма

Для определения наиболее информативного временного интервала сканирования были проанализированы количественные характеристики ПЭТ-сканогаммы на всех минутах исследования. Методом анализа повторных измерений ANOVA было установлено статистически достоверное различие в значении показателей панкреатического цветового коэффициента на 10-20 минуте в сравнении с изображениями, полученными на 30-40 минуте, на 40-50 минуте и на 50-60 минуте ($p < 0,001$).

На основании полученных результатов был разработан новый алгоритм интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с применением программного модуля на основе искусственного интеллекта, который может быть внедрен в клиническую практику и использован в качестве ассистирующей системы установления морфологической формы врожденного гиперинсулинизма, при этом наиболее информативным является анализ ПЭТ-сканограммы, полученной на 10-20 минуте исследования.

Новая технология интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА была успешно внедрена в клиническую практику, в ряде спорных случаев ретроспективно и проспективно была корректно установлена форма ВГИ, нашедшая свое подтверждение как по результатам гистологического исследования, так и по результатам оценки клинического исхода заболевания. Результаты применения новой технологии программной обработки ПЭТ-сканограмм с расчетом ПЦК представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Результаты применения новой технологии интерпретации результатов радиоизотопного исследования в неоднозначных случаях

Пациент	Генетика	ПИ	ПЦК	Морфология	Исход
1	Нет данных	1.31	0.119	Фокальная	Выздоровление
2	Патологических вариантов не обнаружено	1.01	0.107	Фокальная	Выздоровление
3	Патологических вариантов не обнаружено	1.03	0.105	Фокальная	Выздоровление
4	Патогенный вариант в гене ABCC8	1.42	0.095	Фокальная	Выздоровление
5	Нет данных	1.2	0.094	Фокальная	Выздоровление
6	Патогенный вариант в гене ABCC8	1.49	0.093	Фокальная	Выздоровление
7	Патогенный вариант в гене ABCC8	1.43	0.107	Фокальная	Выздоровление
8	Патогенный вариант в гене ABCC8	1.45	0.101	Фокальная	Выздоровление
9	Патогенный вариант в гене ABCC8	1.4	0.095	Фокальная	Выздоровление
10	Патогенный вариант в гене ABCC8	1.36	0.172	Фокальная	Выздоровление
11	Патогенный вариант в гене ABCC8	1.36	0.153	Фокальная	Выздоровление
12	Патогенный вариант в гене ABCC8	1.41	0.106	Фокальная	Выздоровление
13	Патогенный вариант в гене ABCC8	1.32	0.103	Фокальная	Выздоровление
Примечание – ПЦК - панкреатический цветовой коэффициент, ПИ - панкреатический индекс, ABCC8 - ген АТФ-связывающего кассетного транспортера подсемейства С8					

Таким образом, по результатам проведенного исследования, установлено, что определение ПЦК на 10 минуте сканирования является точным диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать диффузную форму от фокальной и атипичной. При значении $\text{ПЦК} \geq 0,093$ диагностируют фокальную или атипичную форму ВГИ, при значении $\text{ПЦК} < 0,093$ диагностируют диффузную форму ВГИ.

На основании полученных результатов был разработан новый алгоритм интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с применением программного модуля на основе искусственного интеллекта, который был успешно внедрен в клиническую практику и использован в качестве ассистирующей системы установления морфологической формы врожденного гиперинсулинизма, алгоритм представлен на Рисунке 16.

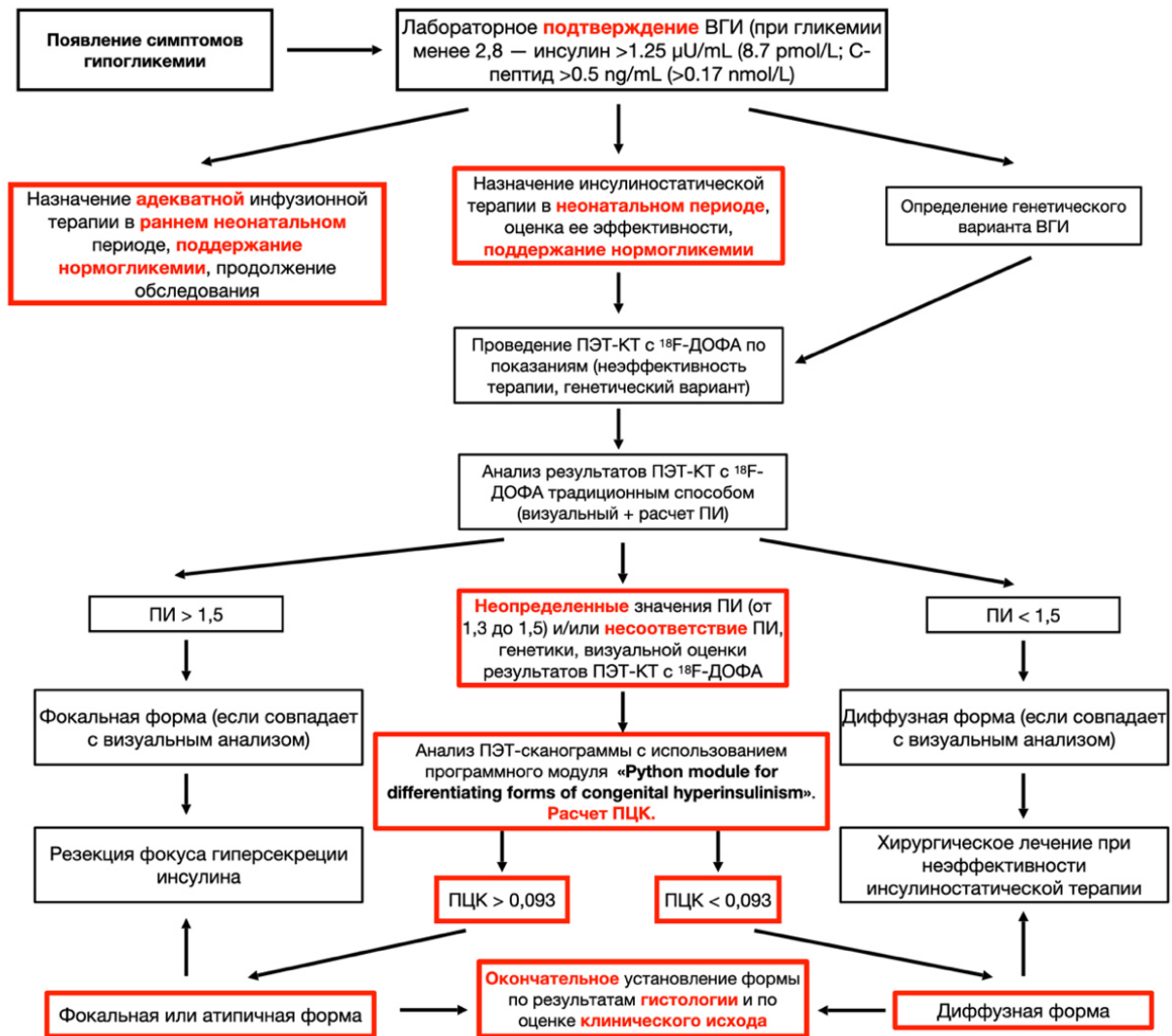


Рисунок 16 –Алгоритм оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом

Примечания – ВГИ - врожденный гиперинсулинизм, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА - совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином, ПЦК - панкреатический цветовой коэффициент, ПИ - панкреатический индекс

Заключение

В результате проведенного исследования была дана клиническая характеристика когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, получивших лечение по современному протоколу на базе ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» с 2017 года. Полученные результаты об ассоциации раннего назначения инфузионной терапии глюкозой, инсулиностатической терапии, обеспечения адекватной углеводной нагрузки с наилучшими показателями психомоторного развития и нейрофизиологических характеристик легли в основу усовершенствованного алгоритма оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом и могут стать основой достижения конечной цели — наилучшего исхода заболевания с точки зрения здоровья и когнитивной функции.

Был предложен новый способ количественного анализа результатов совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином с применением программного модуля на основе технологии искусственного интеллекта путем расчета новой величины — панкреатического цветового коэффициента. Установлено, что пороговым значением панкреатического цветового коэффициента для дифференциальной диагностики морфологических форм врожденного гиперинсулинизма является его значение 0,093, выше которого диагностируется фокальная или атипичная форма, ниже — диффузная. На основании полученных результатов был разработан новый алгоритм интерпретации результатов совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином с применением программного модуля на основе искусственного интеллекта, который был успешно внедрен в клиническую практику и использован в качестве ассистирующей системы установления морфологической формы врожденного гиперинсулинизма.

Выводы

1. Когорта обследованных пациентов с врожденным гиперинсулинизмом в 58% случаев имела диффузную форму, в 32% фокальную форму, в 10% атипичную форму заболевания. Более половины установленных генетических вариантов врожденного гиперинсулинизма были представлены патогенными вариантами в генах калиевых каналов. У 11% обследованных пациентов патогенных вариантов в генах, ассоциированных с врожденным гиперинсулинизмом, не обнаружено.
2. Все пациенты с фокальной формой и 73% с атипичной формой врожденного гиперинсулинизма в исходе хирургического лечения имели метаболическое выздоровление. Пациенты с диффузной формой врожденного гиперинсулинизма в исходе лечения были метаболически курабельны, в 70% случаев на консервативной медикаментозной терапии, в 30% после хирургического лечения с исходом в диабет либо в метаболическую компенсацию.
3. Показатели психомоторного развития у пациентов с врожденным гиперинсулинизмом по завершении терапии в большинстве случаев (60%) соответствовали возрасту. Наибольшие отклонения установлены в сфере мелкой моторики при сохранности у большинства коммуникативных навыков и грубой моторики. Предиктором благоприятного исхода психомоторного развития явилась форма заболевания (фокальная и атипичная), назначение инфузионной терапии глюкозой в раннем неонатальном периоде.
4. Патологическая пароксизмальная активность зарегистрирована у 29% пациентов с врожденным гиперинсулинизмом и была ассоциирована с более поздним, в постнеонатальном периоде, назначением инсулиностатической терапии. Физиологическое для возраста формирование альфа-ритма, как индикатора степени зрелости центральной нервной системы, было ассоциировано с формой заболевания (фокальной и атипичной) и адекватной инфузионной терапией, направленной на предотвращение эпизодов гипогликемии.
5. Наибольшей точностью в дифференциальной диагностике морфологической формы врожденного гиперинсулинизма обладает новый количественный показатель распределения радиофармпрепарата в паренхиме поджелудочной железы — «панкреатический цветовой коэффициент», разработанный с помощью технологии искусственного.
6. Сравнительный анализ традиционного количественного показателя «панкреатического индекса» с разработанным на основе нового программного модуля «панкреатическим цветовым коэффициентом» продемонстрировал преимущество последнего по показателю чувствительности (93,1% против 96,67%) при сопоставимой, 100%-й, специфичности.

7. Наиболее высокая точность «панкреатического цветового коэффициента» установлена для изображений позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, полученных на 10 минуте сканирования от момента введения ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланина. Пороговым значением «панкреатического цветового коэффициента» для дифференциальной диагностики форм врожденного гиперинсулинизма является значение 0,093, выше которого диагностируется фокальная или атипичная форма врожденного гиперинсулинизма, а значение менее 0,093 соответствует диффузной форме врожденного гиперинсулинизма.

8. На основании новых данных оптимизирован алгоритм оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом, дополняющий существующий протокол ведения пациентов с данным заболеванием.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется как можно более ранняя маршрутизация пациентов в клинику экспертного по оказанию помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом.
2. На этапах маршрутизации детям с врожденным гиперинсулинизмом рекомендуется назначение инфузионной терапии с адекватной углеводной нагрузкой в раннем неонатальном периоде для поддержания стойкой нормогликемии и раннее назначение инсулиностатической терапии.
3. При прогнозировании неврологического исхода принимать во внимание следующие факторы: форму врожденного гиперинсулинизма, сроки назначения инфузионной и инсулиностатической терапии, адекватность проводимой терапии.
4. Для улучшения исхода лечения врожденного гиперинсулинизма в аспекте неврологического статуса необходимо как можно более раннее выявление заболевания и раннее (в раннем неонатальном периоде) назначение адекватной инфузионной терапии высокопроцентными растворами глюкозы и инсулиностатической терапии (в неонатальном периоде) для поддержания стойкой нормогликемии.
5. Для дифференциальной диагностики форм врожденного гиперинсулинизма с помощью совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином рекомендовано применение программного модуля на основе искусственного интеллекта с расчетом нового количественного показателя — «панкреатического цветового коэффициента».

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки обозначенной темы лежат в продолжении проспективного наблюдения за параметрами физического и психомоторного развития, метаболического статуса когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом с оценкой отдаленных исходов заболевания. Перспективным представляется также дальнейшее расширение базы данных пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, получивших лечение по современному протоколу, расширение спектра изучаемых факторов, оказавших влияние на исход заболевания. Планируется также дальнейшая клиническая апробация нового способа дифференциальной диагностики форм заболевания, накопление базы данных результатов совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином, проанализированных с помощью разработанного программного модуля на основе искусственного интеллекта.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Никитина И.Л., Саракаева Л.Р. и др. Психомоторное развитие и нейрофизиологические параметры у детей в исходе терапии врожденного гиперинсулинизма. Медицинский Совет. 2022;(12):86-94.**
2. **Irina L. Nikitina, Leyla R. Sarakaeva & Igor A. Kelmanson. Developmental outcomes in children treated for focal and non-focal forms of congenital hyperinsulinism. Early Child Development and Care. 2022.**

3. Саракаева Л.Р., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. и др. Параметры электроэнцефалограммы у детей с врожденным гиперинсулинизмом, пролеченных по международному протоколу. Проблемы Эндокринологии. 2023;69(1):68-75.
4. Сухоцкая А.А., Каганцов И.М., Баиров В.Г., Витовщик М.Г., Никитина И.Л., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Саракаева Л.Р. Клинический пример успешной лапароскопической резекции редкой фокальной формы врожденного гиперинсулинизма с обзором литературы // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2023. - Т. 13. - №2. - С. 225-235.
5. Климшина Л.Р., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. и др. Новый подход к анализу результатов ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА в дифференциальной диагностике форм врожденного гиперинсулинизма. Медицинский альянс, том 12, No 1, 2024
6. Программа для ЭВМ «Python module for differentiating forms of congenital hyperinsulinism». Авторы: Никитина И.Л., Саракаева Л.Р., Рыжкова Д.В., и др., номер свидетельства RU 2022683630, дата регистрации: 06.12.2022
7. База данных «Регистр пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, впервые пролеченных в Российской Федерации по новому (международному) протоколу». Авторы: Никитина И.Л., Саракаева Л.Р., Рыжкова Д.В. и др., номер свидетельства: RU 2022621999, дата регистрации: 22.07.2022
8. Патент «Способ дифференциальной диагностики морфологических форм ВГИ с использованием программного модуля на основе искусственного интеллекта для анализа ПЭТ-изображений». Авторы: Рыжкова Д.В., Никитина И.Л., Саракаева Л.Р. и др., номер патента RU 2822225 С1, дата публикации: 03.07.2024
9. Никитина И.Л., Саракаева Л.Р., Ефтич Е.А. "Характеристика некоторых нейрофизиологических параметров у детей, получивших лечение по поводу врожденного гиперинсулинизма". Сборник тезисов. Третий Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием. Издательство Сеченовского Университета, Москва, 2022 г.
10. Ефтич Е.А., Саракаева Л.Р., Никитина И.Л. "Психомоторное развитие и предикторы благоприятных исходов терапии детей с врожденным гиперинсулинизмом". Трансляционная медицина. Сборник тезисов V Инновационный Петербургский медицинский форум. - 2022.
11. Климшина Л.Р., Топоровская С.Н. «Катамнез метаболического и соматического статуса детей после лечения по поводу врожденного гиперинсулинизма», Трансляционная медицина. Сборник тезисов VII Инновационный Петербургский медицинский форум. - 2024.

Список сокращений

¹⁸F-ДОФА - ¹⁸F-L-фтордигидроксифенилаланин

АТФ – аденозинтрифосфат

ВГИ – врожденный гиперинсулинизм

ГПП1 – глюкагоноподобный пептид-1

ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочная артерия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПИ – панкреатический индекс

ПМР – психомоторное развитие

ПЦК – панкреатический цветовой коэффициент

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ/КТ – совмещенная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография

СТГ – соматотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

SUV – стандартизированный уровень накопления