

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КЛИМШИНА
Лейла Рамазановна

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКА ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

3.1.21. Педиатрия
3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Нikitina Ирина Леоровна
доктор медицинских наук, профессор
Рыжкова Дарья Викторовна
доктор медицинских наук, профессор РАН

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Врожденный гиперинсулинизм: современное состояние проблемы и социальные аспекты заболевания	15
1.2 Характеристика параметров здоровья детей в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма	27
1.2.1 Психомоторное развитие детей с врожденным гиперинсулинизмом	27
1.2.2 Физическое развитие, соматический и метаболический статус детей с врожденным гиперинсулинизмом	34
1.3 Современные методы дифференциальной диагностики форм врожденного гиперинсулинизма и пути их оптимизации	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА И ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ В ИСХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА	58
3.1 Клиническая характеристика когорты детей с врожденным гиперинсулинизмом	58
3.2 Характеристика исходов лечения детей с врожденным гиперинсулинизмом	66
3.2.1 Метаболический и соматический статус детей в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма	66
3.2.2 Оценка психомоторного развития детей в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма	69
3.2.3 Оценка нейрофизиологических параметров детей в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма	76
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА НОВОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОИЗОТОПНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМЕ	89
4.1 Характеристика результатов радиоизотопного исследования, полученных методом традиционного количественного анализа	89
4.2 Применение программного модуля на основе искусственного интеллекта для интерпретации результатов радиоизотопного исследования в сопоставлении с традиционным количественным анализом	106
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
ВЫВОДЫ	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	141
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Улучшение демографического потенциала, снижение младенческой смертности и инвалидизации детей, улучшение качества их жизни являются приоритетными задачами современной клинической педиатрии и здравоохранения. В последние годы в сфере лечения и диагностики орфанных заболеваний, ранее считавшихся инкурабельными, были достигнуты значимые позитивные изменения. Повышение качества медицинской помощи при наследственных орфанных заболеваниях имеет не только медицинское, но и социальное значение. Развиваются терапевтические возможности лечения, внедряются в клиническую практику таргетные препараты, повышается качество диагностики, увеличивается настороженность клиницистов в отношении орфанных заболеваний — все перечисленное позволило не только корректно диагностировать и предотвращать летальный исход ряда заболеваний, но и существенно улучшать прогноз продолжительности жизни и ее качества [134]. К числу подобных заболеваний относится врожденный гиперинсулинизм, изменение подходов к лечению и диагностике которого привели к значительному преображению 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 [55, 111]. Жизнь детей с врожденным гиперинсулинизмом и их семей была значительно осложнена последствиями тяжелого заболевания, они сталкивались с серьезными медицинскими и социальными вызовами, связанными с уходом за больным ребенком [55, 90].

С развитием диагностических и терапевтических технологий, составивших основу современного протокола оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом, прогноз пациентов начал отчетливо меняться в лучшую сторону [99]. Ранняя диагностика, рациональная маршрутизация пациентов, внедрение радиоизотопных, молекулярных и морфологических методов привели к значительному улучшению исходов в части нейрокогнитивных последствий, а также социально-экономической составляющей оказания помощи при данной патологии [55].

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 2017 года все этапы оказания помощи в соответствии с современными рекомендациями были организованы в едином многопрофильном федеральном центре — Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова. Это позволило реализовать своевременную рациональную маршрутизацию пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, значительно сократить продолжительность диагностического этапа, обеспечив тем самым возможность оказания помощи в наиболее короткие сроки. По прошествии шестилетнего периода представилось актуальным и практически важным оценить результаты оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом в части оценки основных параметров соматического и нейропсихического развития, а также установления наиболее значимых предикторов наилучшего исхода. 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, которое датируется началом второй половины XX столетия, 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 инсулиностатических препаратов, меняются подходы к хирургическому лечению врожденного гиперинсулинизма [31, 46, 86, 155, 176-178]. 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 [72, 169].

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, проявлявшееся в тяжелой неврологической инвалидизации, развитии эпилепсии, проблем с обучением [7, 37, 85, 106]. Углубление понимания патофизиологических, патоморфологических, молекулярно-генетических основ заболевания, разработка новых эффективных инсулиностатических препаратов, новых методов диагностики позволили добиться значимого улучшения исходов заболевания [52, 55, 72, 78].

Тем не менее, 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. Вторым 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 -Л-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 катамнезе 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 инфузционной терапии глюкозой на благоприятный исход психомоторного развития.

В результате проведенного исследования предложены новые количественные методы интерпретации результатов совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с $^{18}\text{F-L-}$

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Врожденный гиперинсулинизм: современное состояние проблемы и социальные аспекты заболевания

Понятие врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) объединяет гетерогенную группу редких генетических заболеваний, характеризующихся персистирующей гиперинсулинемической гипогликемией, вызванной нарушением регуляции секреции инсулина [32, 55, 57]. ВГИ является наиболее распространенной причиной тяжелой и устойчивой гипогликемии в детском возрасте и ассоциирован с повышенным риском судорожного синдрома, задержкой развития и необратимым метаболическим повреждением мозга при несвоевременном оказании медицинской помощи [77, 88, 89]. Таким образом, ранняя диагностика и лечение ВГИ крайне важны для минимизации риска нейрокогнитивных нарушений [44].

Оценивается, что частота возникновения ВГИ составляет приблизительно 1:28,000–1:50,000 в западных популяциях, но может достигать 1:2,500 в популяциях с повышенной частотой родственных браков [89, 172]. Данные об эпидемиологии ВГИ в российской популяции впервые были определены Меликян М.А. в 2019 году — 1:50638 живых новорожденных, что сопоставимо с общемировыми данными [8]. Следует подчеркнуть, что выявляемость заболевания за последние годы увеличилась, что обусловлено улучшением диагностики и информированности о ВГИ, тем не менее проблема своевременной диагностики и лечения все еще стоит остро и требует дальнейшего совершенствования.

Гипогликемия при ВГИ обусловлена нерегулируемой гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, приводящей к высокой скорости утилизации глюкозы в периферических тканях, стимуляции гликогеногенеза, подавлению гликогенолиза и глюконеогенеза. Тяжесть

последствий гипогликемии при ВГИ усугубляется ингибированием липолиза и кетогенеза в условиях высокой концентрации инсулина, лишая таким образом центральную нервную систему (ЦНС) альтернативных источников энергии, что может привести к необратимым инвалидизирующим неврологическим последствиям [77, 172].

Диагностические критерии ВГИ были уточнены в 2024 году, в соответствии с современным международным протоколом ведения пациентов с ВГИ, в настоящее время диагноз ВГИ устанавливается на основании определения ряда лабораторных показателей на фоне гипогликемии менее 2,8 ммоль/л. При ВГИ на фоне гипогликемии менее 2,8 ммоль/л будет супрессирован синтез кетовых тел ($<1,8$ ммоль/л), свободных жирных кислот ($<1,7$ ммоль/л). В ответ на тест с глюкагоном при ВГИ отмечается неадекватно высокий гипергликемический ответ ($\geq1,7$ ммоль/л). Критерием диагноза ВГИ также является высокая скорость утилизации глюкозы для поддержания эугликемии (>8 мг/кг/мин для детей грудного возраста; >3 мг/кг/мин для детей более старшего возраста). Еще одним лабораторным критерием ВГИ является избыточная секреция инсулина либо отсутствие адекватной супрессии его секреции в условиях гипогликемии (уровень инсулина плазмы >1.25 μ U/mL (8.7 пмоль/л), уровень С-пептида >0.5 нг/мл (>0.17 нмоль/л) [99].

Выделяют три морфологические формы ВГИ: фокальную, диффузную и атипичную. Критерием фокальной формы ВГИ являлось наличие в поджелудочной железе очага аденоматозной гиперплазии, состоящего преимущественно из гиперплазированных β -клеток островков Лангерганса, при этом за пределами очага ткань поджелудочной железы соответствовала нормальной гистологической картине поджелудочной железы. Для диффузной формы характерно поражение всей ткани поджелудочной железы, которое характеризуется диффузной гиперплазией островков Лангерганса за счет β -клеток. Атипичная гистологическая форма ВГИ характеризуется локализованной нуклеомегалией (Localized Islet Nuclear Enlargement [LINE]) или мозаичным вовлечением в патологический процесс островковой ткани поджелудочной

железы, в ряде случаев вызвана соматическими доминантными вариантами в генах ABCC8 и GCK [51, 105, 113]. Выбор метода лечения пациента во многом определяется формой заболевания, что в особенности актуально для пациентов с фокальной формой ВГИ, целью хирургического лечения которых является полное выздоровление [24, 35, 36].

Установление генетической природы заболевания и уточнение генетического варианта ВГИ является важным этапом диагностики и рекомендовано всем пациентам с лабораторно подтвержденным гиперинсулинизмом, ввиду того что это может повлиять на выбор тактики лечения пациента и на необходимость последующего длительного за ним наблюдения. Генетические базы данных продолжают неуклонно пополняться описанием новых генетических вариантов, вовлеченных в регуляцию секреции инсулина и приводящих к развитию ВГИ, однако несмотря на значимые достижения в области изучения генетических основ заболевания, в 50% случаев по-прежнему не удается установить генетический вариант заболевания [43, 49, 53, 88, 93, 122, 144, 151, 160]. Наиболее распространенной генетической причиной ВГИ по-прежнему являются инактивирующие варианты в генах АТФ-чувствительных калиевых каналов. Рецессивные биаллельные и доминантные моноаллельные варианты генах АТФ-зависимых калиевых каналов ассоциированы с диффузной формой ВГИ. Фокальная форма ВГИ обусловлена комбинацией наличия рецессивного патогенного гетерозиготного варианта в генах ABCC8, KCNJ11, унаследованного от отца и изодисомией хромосомного региона 11p15 [42, 88]. Пациенты, у которых ВГИ развился вследствие патологии гена глюкокиназы (GCK), могут развивать кетотические гипогликемии на фоне длительного голодания [82]. Генетически обусловленный ВГИ может проявляться как изолированным поражением бета-клеток поджелудочной железы, так и быть компонентом генетического синдрома с вовлечением в патологический процесс других органов и систем.

В начале XXI века в ведении детей с ВГИ произошёл переломный момент, значимо преобразивший исходы заболевания, — внедрение в протокол ведения

пациентов с ВГИ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, что обеспечило возможность визуализации пораженной ткани поджелудочной железы с определением объема хирургического лечения [41, 123]. «Золотым» стандартом определения морфологической формы ВГИ в настоящее время является проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -дигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОФА) с расчетом панкреатического индекса (ПИ): при значении ПИ более 1,5 диагностируется фокальная форма ВГИ, при значении ПИ менее 1,3 диагностируется диффузная форма заболевания. При значении ПИ в диапазоне 1,3 – 1,5 достоверно установить форму ВГИ не представляется возможным, что может затруднить диагностику заболевания и удлинить время пребывания ребенка в условиях высокого риска развития гипогликемии. Это обуславливает исключительную важность проведения исследований, нацеленных на усовершенствование диагностических подходов к интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА [175].

Несмотря на значимые успехи в понимании патофизиологических, молекулярно-генетических основ ВГИ, разработка новых эффективных инсулиностатических препаратов по-прежнему остается нерешенной проблемой. Терапевтические возможности лечения ВГИ ограничены: консервативная инсулиностатическая терапия ВГИ включает в себя небольшой список препаратов, к числу которых традиционно относят диазоксид, аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид), глюкагон (основной контриинсулярный гормон) [67]. Целью терапии ВГИ является незамедлительное восстановление нормогликемии не ниже 3,9 ммоль/л. Педиатрическое эндокринологическое сообщество установило целевые значения гликемии для детей с ВГИ, которые позволяют минимизировать риски метаболического поражения головного мозга ребенка — нижней границей целевого диапазона принято считать значение гликемии 3,9 ммоль/л [143].

Внутривенная инфузионная терапия растворами глюкозы является важным средством поддержания эугликемии у пациентов с ВГИ, назначение ее в кратчайшие сроки для предотвращения повторных эпизодов гипогликемии

является обязательным, при этом потребность в углеводной нагрузке у пациентов с ВГИ может достигать очень высоких значений — обычно не менее 8 мг/кг/мин [116]. В случае отсутствия венозного доступа рекомендовано введение глюкагона с дальнейшим обеспечением центрального венозного доступа для возможности применения высококонцентрированных растворов глюкозы [143].

Во избежание перегрузки объемом инфузионной терапии у ребенка грудного возраста рекомендовано дополнительное назначение внутривенной инфузионной терапии глюкагоном, что может позволить снизить объемы получаемой терапии [164]. Внутривенная инфузия глюкагона позволяет поддержать эугликемию путем стимуляции печеночной продукции глюкозы вследствие гликогенолиза и путем ингибирования печеночной утилизации глюкозы [75, 167]. Под кожный метод непрерывного введения глюкагона с помощью помпы в настоящее время недоступен ввиду неминуемой окклюзии инфузионных наборов вследствие кристаллизации раствора [109].

Медикаментозная терапия для лечения детей с ВГИ крайне ограничена, препараты имеют значимые побочные эффекты, при этом значительная часть детей с ВГИ не отвечает в достаточной степени на существующие фармакологические методы лечения, продолжает испытывать неблагоприятное действие гипогликемии и нуждается либо в обременительной нутритивной поддержке (постоянное кормление через желудочный зонд или гастростому), либо в проведении панкреатэктомии для предотвращения гипогликемии, что также не гарантирует полное выздоровление и может привести к развитию диабета и других осложнений [24, 74, 90, 161, 164].

Диазоксид является препаратом первой линии в лечении ВГИ, в зависимости от наличия чувствительности к диазоксиду ВГИ подразделяют на диазоксид-чувствительный и диазоксид-резистентный вариант, при этом подавляющее большинство диазоксид-резистентных вариантов ВГИ в своей основе имеют патологию в генах АТФ-зависимых калиевых каналов [88]. Диазоксид имеет химическое сходство с тиазидными диуретиками и изначально

применялся в качестве антигипертензивного средства, впоследствии было обнаружено его гипергликемическое свойство и с 1976 года диазоксид был одобрен для лечения ВГИ у детей. Механизм действия диазоксида основан на его способности активировать калиевые каналы. Терапевтическая доза диазоксида у детей и младенцев составляет 5-15 мг/кг/сутки, при этом дозы выше рекомендованных могут привести к более значимым побочным явлениям, не приводя к улучшению терапевтического действия препарата. К основным побочным эффектам можно отнести гипертрихоз, задержку жидкости, повышение давления в легочной артерии (ЛА). Во избежание развития отеков рекомендовано одномоментное назначение диуретической терапии, в особенности это касается новорожденных и детей грудного возраста [112, 121, 136]. Чувствительность к диазоксиду оценивается по прошествии не менее 5 суток применения препарата в терапевтической дозе 15 мг/кг/сутки по результатам пробы с голоданием. Отсутствие снижения потребности в инфузионной терапии глюкозой, сохраняющиеся гипокетотические гипогликемии свидетельствуют о неэффективности терапии. Острые осложнения терапии диазоксидом включают в себя задержку жидкости, отеки, гипонатриемию, тахипноэ, дыхательную недостаточность [139]. Легочная гипертензия на фоне терапии диазоксидом, по данным Herrera A. и соавторов, развивается в 2,4% случаев [139]. Наиболее распространенным осложнением терапии диазоксидом является гипертрихоз, по данным глобального регистра пациентов с ВГИ, он развивается у 84% пациентов, получающих инсулиностатическую терапию диазоксидом [90]. Специфическое изменение черт лица, их огрубение описано у 24% пациентов, получающих длительную терапию диазоксидом [83, 112]. К более редким побочным явлениям терапии диазоксидом относят нейтропению, тромбоцитопению и гиперурикемию, их распространенность варьирует от 5 до 15% [139]. В целом, тяжелые побочные явления терапии диазоксидом, требующие отмены терапии, по данным Thornton P. и соавторов, составляют 9,7% [142]. Необходим тщательный контроль за состоянием ребенка на фоне терапии диазоксидом, мониторинг на предмет

развития побочных явлений, включающий в себя проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) через неделю после назначения препарата и при проявлении клинических признаков перегрузки правых камер сердца, клинический анализ крови с подсчетом лейкоформулы, определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с периодичностью 1 раз в 6 месяцев [112].

По результатам исследования Tonbary и соавторов, медиана углеводной нагрузки у пациентов с ВГИ составила 13,1 мг/кг/мин. У 37,5% пациентов заболевание было подтверждено генетически. Выраженные побочные эффекты применения Диазоксида были зафиксированы в 9,3% случаев, при этом в исследовании группы ученых из Китая частота зафиксированных тяжелых побочных явлений терапии диазоксидом достигала 41,9% [61, 87].

Второй линией терапии ВГИ является назначение аналогов соматостатина детям, имеющим диазоксид-резистентное течение заболевания или у которых были зафиксированы тяжелые побочные явления терапии диазоксидом. В группе препаратов аналогов соматостатина выделяют препараты короткого и длительного действия (октреотид, ланреотид и др.), их применение для лечения ВГИ в клинической практике началось с конца 1980-х годов [21, 107, 171]. Ограничением для применения аналогов соматостатина, во-первых, является снижение со временем чувствительности к препарату, так называемый феномен тахифилаксии, во-вторых, развитие тяжелых побочных эффектов, включая некротизирующий энтероколит [103, 108, 117, 127].

Октреотид вводится методом подкожных инъекций 2-4 раза в сутки либо методом непрерывной подкожной инфузии с помощью инсулиновых помп в дозе 5-20 мг/кг/сутки [107, 128]. Аналоги соматостатина длительного действия позволяют сократить количество инъекций до 1 раза в месяц и имеют несомненное преимущество в сравнении с применением аналогов соматостатина короткого действия. Терапия аналогами соматостатина также требует контроля безопасности, в частности, необходимо оценивать темпы роста на фоне терапии, проводить УЗИ желчного пузыря для исключения холелитиаза, оценку уровня печеночных трансаминаз и тиреоидного статуса 1 раз в 6 месяцев.

К другим вариантам медикаментозной терапии относят блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) — сиролимус.

Несмотря на то, что исследования *in vitro* демонстрируют успешное ингибирование секреции инсулина блокаторами кальциевых каналов, а ранние публикации указывают на благоприятные эффекты нифедипина у младенцев с гиперинсулинизмом, использование его в клинической практике не нашло широкого применения в отношении лечения ВГИ [33]. При этом у пациентов с ВГИ вследствие генетического дефекта в гене *CACNA1D* (ген, кодирующий кальциевый канал), применение блокаторов кальциевых каналов может быть эффективным как в отношении поддержания эугликемии, так и в отношении нейромышечных проявлений заболевания, описанных в структуре генетического варианта [8, 18, 20].

В 2014 году Senniappan S. и коллеги впервые опубликовали результаты успешного применения mTOR-ингибиторов для лечения ВГИ у детей в качестве альтернативы в случае отсутствия эффекта от консервативной терапии традиционными препаратами [148]. Тем не менее, растущее количество данных о пациентах с ВГИ, получавших сиролимус, позволяет сделать заключение о том, что его применение имеет ограниченных успех и несет больший риск развития тяжелых побочных явлений в сравнении с традиционными препаратами для лечения ВГИ [114]. Применение сиролимуса ограничено у детей в связи с риском развития тяжелых осложнений, рутинное применение препарата у детей с гиперинсулинизмом в настоящее время не рекомендуется [34, 114, 146, 147, 149].

К экспериментальным методам консервативной терапии ВГИ относится антагонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) — эксендин-(9-39). По результатам исследования, проведенного на когорте взрослых пациентов с ВГИ вследствие патогенных вариантов в генах калиевых каналов, было установлено, что применение эксендина-(9-39) значительно увеличивало концентрацию гликемии натощак [91]. Кроме того, установлено, что эксендин-(9-39) ингибирует стимулированную аминокислотами секрецию инсулина [80,

91]. Эти обнадеживающие результаты свидетельствуют о том, что эксендин-(9-39) является перспективным терапевтическим препаратом для лечения ВГИ, механизм действия которого осуществляется путем ингибиования сигнального пути ГПП1. В исследовании, проведенном на когорте детей с ВГИ, изучался эффект эксендина-(9-39) не только в отношении гликемии натощак, но и в отношении постпрандиальной гликемии. Было установлено, что препарат успешно повышал как гликемию натощак, так и постпрандиальную гликемию, полученные данные подтверждают возможность применения эксендина-(9-39) в качестве потенциального средства для лечения гиперинсулинемической гипогликемии. При этом влияние эксендина-(9-39) на уровень глюкозы при ВГИ опосредованы несколькими механизмами, а не только через ингибиование секреции инсулина. Применение антагониста рецептора ГПП1 имеет потенциальные терапевтические преимущества перед существующими методами лечения ВГИ, особенно для случаев, обусловленных мутациями, инактивирующими калиевые каналы. Таким образом, эксендин-(9-39) получил статус прорывной терапии для лечения ВГИ, и в настоящее время разрабатываются новые исследования для определения оптимального режима дозирования препарата [65, 81, 129, 137, 144].

На завершающих этапах исследования в отношении лечения ВГИ у детей находится лекарственный препарат дазиглюкагон, представляющий собой аналог глюкагона. Дазиглюкагон в настоящее время одобрен в качестве средства экстренного купирования тяжелой гипогликемии у детей и взрослых пациентов с сахарным диабетом. Подобно эндогенному человеческому глюкагону, дазиглюкагон состоит из 29 аминокислот, при этом 7 аминокислотных замен введены для улучшения стабильности в водных средах, что позволяет применять дазиглюкагон в виде готового к использованию водного раствора, доставляемого посредством подкожной инъекции или подкожной инфузии. В предварительном отчете рандомизированного контролируемого исследования 3 фазы у новорожденных и младенцев с ВГИ (в возрасте от 7 дней до 12 месяцев) дазиглюкагон значительно снижал потребность в внутривенном введении

глюкозы для поддержания гликемии на 55% по сравнению с плацебо [66, 126, 158].

В случае сохранения гипогликемии после проведенного хирургического лечения ВГИ и при неэффективности инсулиностатической терапии может быть рекомендовано введение растворов глюкозы с помощью назогастрального зонда или, что предпочтительнее, с помощью гастростомы. Может обсуждаться также назначение специального дополнительного питания с высоким содержанием углеводов [64].

В случае, если по результатам генетического и радиологического обследования была диагностирована фокальная форма ВГИ, рекомендовано проведение хирургического лечения под контролем интраоперационной биопсии. Пациенты с фокальной формой заболевания имеют возможность полного выздоровления в результате оперативного лечения. Крайне важно, чтобы хирургическое лечение и гистологическое исследование проводила команда опытных специалистов, предпочтительным является лечение в центрах экспертного уровня, где отмечается высокая концентрация пациентов с данной редкой нозологией [58, 156].

Пациентам с диффузной формой ВГИ предпочтительнее проводить консервативное лечение, в случае его неэффективности требуется проведение панкреатэктомии [47].

На основании успехов, достигнутых в изучении молекулярно-генетических, патофизиологических, радиологических, патоморфологических основ ВГИ, был разработан стандартизованный протокол оказания помощи детям с этой редкой и тяжелой патологией, который нашел свое применение и в Российской Федерации [4, 9, 10, 47, 99, 157].

Учитывая трудоемкость оказания помощи детям с ВГИ и сложности с обеспечением полного цикла диагностики и лечения, ведение пациентов с ВГИ проводится в центрах экспертного уровня, на базе клинических подразделений которых возможно сопровождение пациентов с этой редкой патологией. Одним из подобных центров в мировой клинической практике является Детский

госпиталь Филадельфии (Children's Hospital of Philadelphia, CHOP), на базе которого функционирует «Центр ВГИ» (The Congenital Hyperinsulinism Center), где сформировалась мультидисциплинарная команда врачей, включающая в себя педиатров, хирургов, неонатологов, хирургов, гастроэнтерологов, генетиков, патоморфологов, лучевых диагностов, неврологов, нейрофизиологов. Детский госпиталь Филадельфии одним из первых в мире внедрил в клиническую практику проведение радиологической топической диагностики — применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА [26, 68, 115, 162]. На протяжении функционирования «Центра ВГИ» продолжают изучаться генетические основы заболевания, совершенствуются хирургические и терапевтические подходы к лечению ВГИ, проводится оценка долгосрочных исходов лечения пациентов с ВГИ [54, 59, 91, 131, 151].

Ряд центров, имеющих возможность оказания помощи детям с ВГИ по протоколу, также публикуют результаты опыта ведения данной когорты пациентов. Так, в Королевском госпитале для детей (Великобритания, Глазго), в период с 2009 по 2017 год 39 детей с ВГИ получили медицинскую помощь в соответствии с протоколом [61]. Группой ученых из Бразилии был проанализирован опыт хирургического лечения детей с ВГИ с 2007 по 2023 год, в исследование было включено 18 пациентов, получивших лечение по протоколу [50]. В 2021 году опубликованы данные W. Laimon и коллег из Египта, изучивших опыт ведения 42 пациентов с ВГИ с установлением предикторов неврологических осложнений заболевания [102]. Группа ученых под руководством A. Rasmussen обнародовала результаты лечения 40 пациентов с ВГИ, получивших лечение в Международном Центре ВГИ, в Дании с 2000 по 2017 год. В когорту обследованных пациентов вошли в том числе пациенты из России, которые до внедрения международного протокола в Российской Федерации могли получить медицинскую помощь по поводу ВГИ только за границей [163].

Непредсказуемость течения заболевания, постоянный риск развития гипогликемии и беспокойство о неврологических повреждениях и задержке

развития особенно тяжело воспринимается семьями. Независимо от возраста ребенка, большинство родителей (100 из 122 опрошенных семей, что соответствует 82%) сообщают о том, что крайне обеспокоены состоянием своих детей [14]. Кроме того, длительные госпитализации до определения эффективного лечения могут заставить родителей находиться вдали от дома и работы длительные периоды времени, что, помимо эмоциональной нагрузки, сопровождается осложнением финансового благополучия семей [15].

Расстройства питания, сопровождающие ВГИ, такие как угасание сосательного рефлекса, дисфагия, частые срыгивания и рвоты, гастроэзофагеальный рефлюкс и отказ от пищи, представляют собой еще одну проблему, с которой сталкиваются семьи детей с ВГИ. Проблемы с питанием возникают у значительной части детей (33–45%) и ассоциированы с более тяжелыми проявлениями заболевания. Дети с ВГИ нуждаются в инвазивных интенсивных лечебных режимах инфузионной терапии высококонцентрированными растворами глюкозы на протяжении продолжительного периода, что не способствует нормальному развитию пищеварения. Препараты инсулиностатической терапии имеют спектр побочных явлений, в том числе, могут вызывать тошноту, диспептические реакции. Последствия гипогликемии могут проявляться нарушениями процесса кормления и отражать тяжесть перенесенных гипогликемических состояний.

Отрицательная реакция окружающих на такие видимые признаки заболевания, как дозатор инсулиностатической терапии, назогастральные зонды или избыточной волосяной покров, возникший на фоне инсулиностатической терапии Диазоксидом, представляют дополнительную психологическую нагрузку для семей. Пациенты, страдающие от послеоперационной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, нуждаются в заместительной терапии ферментами и часто проявляют симптомы мальабсорбции, что может способствовать усилению эмоциональных проблем с возрастом [15].

ВГИ ассоциирован со значительной финансовой нагрузкой из-за прямых и косвенных затрат на медикаментозную терапию, нутритивную поддержку,

госпитализации, амбулаторную медицинскую помощь, когнитивные нарушения, утрату продуктивности и затраты на здравоохранение из-за проблем психического здоровья детей и родителей и связанных с этим трудностей [17]. Важно следить за психическим состоянием пациентов с ВГИ и их семей [56].

Научные и клинические достижения последних трех десятилетий улучшили наше понимание патофизиологии ВГИ у детей и привели к разработке стандартизированного международного протокола, учитывающего генетическую и фенотипическую гетерогенность заболевания. Несмотря на значимые достижения, варианты лечения все еще ограничены, существующие методы диагностики несовершенны, требуется разработка новых способов лечения и путей оптимизации диагностики заболевания.

Продолжающийся научный поиск в отношении проблемы диагностики и лечения ВГИ продиктован исключительной тяжестью течения данного заболевания, представляющего угрозу жизни пациента, а также риском необратимых инвалидизирующих неврологических последствий у детей раннего возраста. Усовершенствование дифференциальной диагностики формы ВГИ в сочетании с аналитическим изучением неврологического и соматического статуса пациентов с ВГИ в исходе лечения заболевания позволит оптимизировать тактику ведения пациентов и обеспечить наилучший прогноз данного заболевания.

1.2 Характеристика параметров здоровья детей в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма

1.2.1 Психомоторное развитие детей с врожденным гиперинсулинизмом

Гипогликемия является одним из наиболее опасных метаболических повреждающих факторов в отношении ЦНС, особенно уязвимыми являются дети раннего возраста, претерпевающие интенсивные процессы становления и развития ЦНС [118]. ВГИ, характеризующийся персистирующими

гипокетотическими гипогликемиями, ассоциирован с развитием тяжелых неврологических последствий, к которым относится задержка психомоторного развития (ПМР), неврологические заболевания такие, как эпилепсия, микроцефалия, амавроз, двигательные нарушения и другие [39, 63, 85, 94, 101]. Главной отличительной чертой гипогликемии при ВГИ является подавление в условиях гиперинсулинемии липолиза и кетогенеза — синтеза альтернативных источников энергии для нервной системы. Это явление объясняется тем, что инсулин обладает анаболическим свойством в отношении жировой ткани, препятствуя ее расщеплению и превращению в кетоновые тела в условиях его повышенной концентрации. Лишенная таким образом и основного, и альтернативного энергетического субстрата, ЦНС оказывается в крайне уязвимом положении, что является причиной тяжелых неврологических исходов у данной категории пациентов [165, 172].

По данным публикации Иванова Д.О., Шабалова Н.П., Петренко Ю.В., дети неонатального возраста имеют ряд компенсаторных механизмов и анатомо-физиологических особенностей, позволяющих противостоять метаболическому повреждению ЦНС вследствие гипогликемии, в частности, кенным механизмам относят использование альтернативных источников энергии и увеличение объемной скорости мозгового кровотока, что в особенности выражено у недоношенных младенцев при уровне глюкозы менее 1,7 ммоль/л [3]. В свою очередь, у пациентов с ВГИ синтез альтернативных источников энергии в условиях гиперинсулинемии подавлен, этим объясняется особенная уязвимость ЦНС у данной когорты пациентов. И если в случае неонатальной гипогликемии негиперинсулинемического генеза параметры ПМР при анализе долговременного катамнеза, как правило, соответствуют возрастной норме, в группе пациентов с ВГИ распространенность поражения ЦНС может достигать высоких значений [3, 173].

Неврологические последствия ВГИ представляют собой серьезную проблему, требующую комплексного подхода к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с этим заболеванием. Оптимизация стратегий контроля

уровня глюкозы в крови, раннее выявление и эффективное лечение неврологических осложнений имеют решающее значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с ВГИ. Дети с транзиторным течением ВГИ также имеют риск развития неврологических осложнений, при этом доля пациентов с транзиторным ВГИ, имеющих неврологические осложнения варьирует, по данным литературы, от 26 до 44% [25, 165]. Ряд генетических вариантов ВГИ имеет прямую ассоциацию с нарушением ПМР и развитием неврологических осложнений, в частности, ВГИ вследствие патологического варианта в гене GLUD1 [132].

Таким образом, неотъемлемым компонентом динамического наблюдения за пациентами с ВГИ является оценка неврологических исходов лечения и показателей ПМР в исходе лечения. Учитывая значительный прогресс, достигнутый в области ведения пациентов с ВГИ, внедрение стандартизированного протокола оказания помощи детям с ВГИ с возможностью полного выздоровления в исходе хирургического лечения фокальной формы заболевания, улучшение информированности о заболевании и, следовательно, улучшение его своевременной выявляемости, представило интерес изучить неврологические исходы заболевания на фоне динамически изменявшихся подходов к лечению ВГИ на разных этапах.

Исходы заболевания до внедрения современных методов диагностики и лечения ВГИ относительно неврологических исходов и ПМР демонстрировали высокую распространенность тяжелых осложнений. По данным исследования F. Menni и соавторов из Франции, ретроспективно было оценено состояние ЦНС 90 пациентов с ВГИ, среди которых у большого количества была диагностирована тяжелая и средняя задержка ПМР, эпилепсия, при этом фактором риска неврологических осложнений являлся неонатальный возраст дебюта заболевания, а также хирургическое лечение [119]. Ассоциацию неблагоприятного неврологического исхода в группе пациентов, получивших хирургическое лечение, авторы объяснили тем, что до внедрения радиологической диагностики формы ВГИ оперативное лечение в объеме

панкреатэктомии проводилось пациентам с фармакорезистентным течением заболевания при неэффективности других методов лечения, следовательно, эта группа пациентов длительное время находилась в состоянии гипогликемии.

В исследовании австралийской группы ученых под руководством Michelle M Jack проведена ретроспективная оценка когорты пациентов с ВГИ с анализом ПМР, было установлено, что чуть менее половины обследованных пациентов в исходе лечения имели значимое нарушение развития. Предиктором неблагоприятного неврологического исхода являлось длительное пребывание в состоянии гипогликемии (более 35 дней), связанное либо с поздней диагностикой заболевания, либо с неэффективностью лечения. Различий в показателях ПМР между группой пациентов, получивших консервативное лечение, и хирургически пролеченными пациентами, в данном исследовании не обнаружено [168].

Thomas Meissner с коллегами из университетской педиатрической клиники Дюссельдорфа исследовали длительный катамнез 114 пациентов с ВГИ, получивших лечение до 2002 года. По результатам анализа установлено, что около половины исследованных детей (44%) имели неблагоприятных неврологический исход заболевания, четверть пациентов имели эпилепсию, потребовавшую назначения противоэпилептической терапии. Худшие результаты показателей ПМР были отмечены в группе пациентов с постнеонатальным дебютом заболевания и синдромальной формой ВГИ, при которой в структуре синдрома описываются неврологические дефициты [96, 106].

Российская когорта пациентов с ВГИ была исследована Меликян М.А., в работу были включены пациенты, преимущественно получившие лечение до 2017 года (до внедрения протокола ведения пациентов в Российской Федерации). По результатам исследования большое количество детей с ВГИ в исходе заболевания имели тяжелые осложнения гипогликемии: задержка ПМР разной степени тяжести отмечалась у 50,9% (тяжелая задержка развития у 32%),

эпилепсия у 25,4%, оптическая нейропатия у 25,4%, синдром детского церебрального паралича у 13,7%, микроцефалия у 30,7% [7].

Ряд независимых исследователей сходятся во мнении, что исходы ПМР у детей с фокальной и диффузной формой ВГИ не имеют достоверных различий, несмотря на тот факт, что в исходе хирургического лечения пациентов с фокальной формой ВГИ можно добиться стойкой ремиссии заболевания, в то время, как при диффузной форме ВГИ сохраняется риск развития гипогликемии. Это наблюдение исследователями трактуется как отражение наиболее выраженного губительного влияния гипогликемии в раннем возрасте, до определения формы заболевания и до начала адекватного лечения [25, 108, 165].

Благодаря существенному расширению представлений о ВГИ с точки зрения генетики, патоморфологии, патофизиологии и совершенствованию современного протокола по ведению пациентов с ВГИ в последние два десятилетия удалось значимо преобразить потенциальные исходы ВГИ и сократить долю пациентов, имеющих выраженные неврологические последствия [95].

Так, по результатам публикации Laimon W. и соавторов от 2020 года, в когорте пациентов с ВГИ, получивших лечение по протоколу с 2005 по 2020 год, нормальные для возраста параметры ПМР отмечались у 86% пациентов. При этом неблагоприятный исход ПМР был ассоциирован с поздним установлением диагноза (более 2 недель от появления первых симптомов гипогликемии), поздней госпитализацией в центр экспертного уровня [102].

В исследовании под руководством A. Ludwig было установлено, частота грубых нарушений ПМР в исходе лечения ВГИ составила лишь 15%, основной вклад в нарушение ПМР вносила сфера моторного развития, при этом не установлено достоверного влияния генетического варианта и формы ВГИ на исход заболевания. Автор связывает положительную динамику неврологических исходов у пациентов с ВГИ с развитием генетического тестирования, с возможностью проведения органосохраняющих операций при фокальной форме заболевания [85].

По данным Ackermann A. и соавторов, учитывая тот факт, что ведение пациентов с ВГИ трудозатратно и требует мультидисциплинарного подхода, включающего в себя врачей различных специальностей: неонатологов, эндокринологов, педиатров, хирургов, радиологов, анестезиологов, специализированных патологов, генетиков, диетологов и других специалистов, имеющих опыт работы с ВГИ, ключевым фактором, определяющим улучшение долгосрочных результатов лечения в отношении неврологического благополучия пациентов, является своевременное, как можно более раннее, направление детей с подозрением на ВГИ или с подтвержденным диагнозом в специализированные центры экспертного уровня [28].

Установлено, что ряд генов, задействованных в развитии ВГИ, могут кодировать пептиды мультисистемно, затрагивая ЦНС, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, обуславливая неблагоприятные исходы вследствие тяжелой соматической патологии рамках данного генетического варианта [71].

В отношении неврологических исходов детей с ВГИ продолжают проводиться исследования, направленные на оценку параметров ПМР; продолжает изучаться влияние различных факторов на неврологические исходы с определением наиболее значимых в отношении неврологического прогноза. Помимо оценки показателей ПМР, для более объективного изучения состояния ЦНС и соответствия ее характеристик возрастным нормативам, интересным представляется определение нейрофизиологических параметров ЦНС, что в полной мере позволяет обеспечить электроэнцефалография (ЭЭГ) — неинвазивный метод исследования функционального состояния головного мозга путём регистрации его биоэлектрической активности. В частности, ЭЭГ широко применяется в неонатологии для определения функциональной зрелости ЦНС у недоношенных детей [100, 124].

Картина биоэлектрической активности головного мозга отражает морфофункциональное состояние ЦНС ребенка, в каждый из возрастных периодов она имеет свои особенности, определенные сроки формирования различных

паттернов ЭЭГ и ритмической активности, что позволяет определить соответствие нейрофизиологических характеристик ЦНС установленным возрастным параметрам [76, 125].

К трем месяцам жизни наблюдается исчезновение неонатальных паттернов ЭЭГ и появление заднего основного (доминантного) ритма – предшественника альфа-ритма, что свидетельствует о предпосылках формирования более зрелых паттернов, наблюдаемых у взрослых. Альфа-ритм демонстрирует реакцию на открытие и закрытие глаз: блокируется при открытии глаз и активируется при закрытии глаз, поэтому крайне важно соблюдать технику проведения процедуры ЭЭГ с применением окклюзии глаз для корректного определения доминирующей ритмической активности. Задний основной (доминантный) альфа-ритм становится более стабильным в возрасте 5 месяцев и со временем увеличивается его частота и, соответственно частоте, стабилизируется амплитуда [125].

Поражения ЦНС, в том числе метаболические вследствие гипогликемии, могут нарушать функцию ЦНС и вызывать регрессию развития, которая может выражаться в возвращении к менее зрелому паттерну ЭЭГ. Наряду с изменениями в картине биоэлектрической активности, в условиях метаболического неблагополучия на ЭЭГ может формироваться пароксизмальная активность.

По данным исследования Laimon W. и соавторов, в когорте пациентов с ВГИ, получивших лечение по протоколу с 2005 по 2020 год, по данным ЭЭГ эпилепсия была диагностирована у 31% пациентов [102].

Нередко пациенты с ВГИ имеют проблемы, связанные с кормлением, по данным глобального регистра пациентов с ВГИ, вплоть до 70% пациентов имеют такие проблемы с кормлением, как частые рвоты, угасание сосательного рефлекса, проблемы с глотанием, высокая избирательность в еде. Это связано как с проявлением пагубного влияния на ЦНС эпизодов гипогликемии, так и с побочными эффектами консервативной инсулиностатической терапии [84, 90]. Во избежание развития проблем с кормлением авторы рекомендуют по возможности поддерживать и поощрять самостоятельное питание ребенка через

рот, избегая применения назогастрального зонда или гастростомы, особенно, если организован адекватный венозный доступ [104].

Следует отметить, что неврологические исходы детей с ВГИ требуют регулярной оценки, дети с ВГИ должны наблюдаться неврологом, логопедом и другими специалистами в отношении показателей ПМР для своевременного оказания помощи при первых признаках отставания в развитии [95].

Таким образом, ВГИ является жизнеугрожающим заболеванием, ассоциированным с риском тяжелых неврологических и соматических последствий у детей раннего возраста. Успехи, достигнутые в отношении изучения генетических, иммуногистохимических, радиологических, фармакологических характеристик заболевания позволили усовершенствовать диагностические и терапевтические подходы к лечению ВГИ, что значимо преобразило исходы лечения детей с этой тяжелой патологией, однако проблема отдаленных последствий гипогликемии и социально-экономический груз на семьи пациентов с ВГИ по-прежнему стоит острой. Поиск и обнаружение новых значимых факторов риска неблагоприятного исхода заболевания может предложить новую стратегию в оптимизации ведения пациентов с ВГИ, ассоцииированную с наименьшими последствиями для роста и развития детей с этим грозным заболеванием.

1.2.2 Физическое развитие, соматический и метаболический статус детей с врожденным гиперинсулинизмом

Накопленный опыт коллег из Детского госпиталя Филадельфии нашел свое отражение в публикации, посвященной описанию результатов хирургического лечения 500 пациентов с ВГИ, получивших лечение с 1998 по 2018 год [156]. По результатам представленного исследования около половины случаев хирургического вмешательства составляли операции по поводу фокальной формы ВГИ (246 случаев), 202 операции — по поводу диффузной формы и 37 операций — по поводу атипичной формы ВГИ. Также в исследование были

включены пациенты с инсулиновой (15 человек). Все пациенты с фокальной формой получили хирургическое лечение в объеме частичной резекции поджелудочной железы, пациентам с диффузной формой проводилась панкреатэктомия (резекция 98% поджелудочной железы), в случае атипичной формы объем операции определялся индивидуально по результатам радиологического и гистологического обследования. В результате хирургического лечения 97% пациентам с фокальной формой было констатировано полное выздоровление. Пациенты с диффузной формой в 31% после хирургического лечения имели эугликемию, у 20% развился сахарный диабет, при этом с течением времени количество пациентов с диабетом увеличивалось; около половины пациентов с диффузной формой после хирургического лечения имели рецидив заболевания.

Течение врожденного гиперинсулинизма в каждом отдельном случае индивидуально и непредсказуемо, поэтому крайне важным представляется изучение длительного катаменза пациентов. До недавнего времени в нашем распоряжении была информация о течении заболевания и исходах лечения для единичных пациентов, большинство из которых имели тяжелое органическое поражение ЦНС. С внедрением современного протокола ведения пациентов с ВГИ в России исходы заболевания в долгосрочной перспективе значимо преобразились, накопленные уникальные данные требуют тщательного изучения и анализа для дальнейшей оптимизации тактики ведения данной группы пациентов. Интересным представляется тот факт, что дети с относительно мягким течением ВГИ могли иметь тяжелые неврологические осложнения, в то время как пациенты с агрессивным течением заболевания в ходе длительного наблюдения демонстрировали хорошие показатели психомоторного и интеллектуального развития. Поиск наиболее значимых обстоятельств, предопределивших неврологические последствия (возраст манифестации, верификации заболевания, возраст старта терапии), а также изучение особенностей реагирования центральной нервной системы на эпизоды гипогликемии в перспективе поможет определить протективные факторы в

отношении благоприятного исхода заболевания с точки зрения неврологического статуса.

Пациенты с фокальной формой ВГИ в исходе хирургического лечения в подавляющем большинстве случаев (более 95%) имеют выздоровление, по данным Adzick N. и коллег из Филадельфийского детского госпиталя, проанализировавших результаты хирургического лечения 500 детей с ВГИ [156]. У пациентов с диффузной формой ВГИ после хирургического лечения может произойти рецидив заболевания (более, чем в 50% случаев), что может потребовать назначения консервативной инсулиностатической терапии. В случае сохранения гипогликемии в послеоперационном периоде может потребоваться повторное хирургическое лечение, если достижение эугликемии невозможно на фоне присоединения консервативной инсулиностатической терапии [99]. Около 25% пациентов с диффузной формой ВГИ после хирургического лечения могут столкнуться со специфическим типом сахарного диабета, а к 14 годам число пациентов с сахарным диабетом после хирургического лечения диффузной формы ВГИ может возрасти до 91% [48, 92, 94, 133, 156].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы развивается у детей с ВГИ, как правило, после резекции поджелудочной железы в объеме, превышающем 50%, и требует назначения заместительной терапии панкреатическими ферментами [110].

Учитывая анаболическое действие инсулина, эффекты хронической гиперинсулинемии при ВГИ могут проявляться еще пренатально, приводя к макросомии плода в условиях его хронической экспозиции высокой концентрации инсулина. Принимая во внимание эффекты избытка инсулина (анаболическое его действие), побочные эффекты инсулиностатической консервативной терапии (аналоги соматостатина), необходимость у ряда пациентов соблюдения высокоуглеводной диеты для поддержания нормогликемии, оценка параметров физического развития детей с ВГИ представляют несомненный научный интерес [111].

Параметры физического развития детей с ВГИ освещены в мировой литературе достаточно скучно. По данным публикации Worth C. и коллег от 2020 года, в ходе пятилетнего наблюдения за 70 пациентами с ВГИ было установлено, что показатели физического развития пациентов с ВГИ, несмотря на трудности с питанием, высокую углеводную нагрузку и другие факторы, ассоциированные с заболеванием, впоследствии соответствовали возрастной норме. Среднее значение SDS роста через 3 месяца после проведенного лечения составило – 1,5; через 12 месяцев значение SDS роста увеличилось до – 0,06 и оставалось стабильным до 5 лет при значении среднего SDS по росту +0,05 [111].

Учитывая возможный побочный эффект терапии аналогами соматостатина в отношении роста пациентов, получающий данный вид терапии, представляется важным изучить параметры физического развития этой когорты пациентов. В исследовании L.Q. Sang и соавторов проводилась оценка динамики роста и массы тела в течение 6 месяцев 10 пациентов с ВГИ, получающих терапию аналогами соматостатина длительного действия. Средний возраст пациентов на момент включения составил 4,7 года (от 1,3 до 8,5 лет). Показатели роста и массы тела менялись в течение времени наблюдения адекватно возрастным нормам, уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1) был неизменным на протяжении всего времени наблюдения. Средняя прибавка в росте составила + 2,7 см за 6 месяцев [154].

Целью исследования группы ученых под руководством Demirbilek H. от 2014 года явилось изучение влияния терапии октреотидом на вес, рост и гипофизарные функции пациентов с ВГИ. Низкорослость (рост менее -2SDS) была выявлена у 3 из 28 пациентов (10,7%). Все трое имели наследственную низкорослость. При сравнении уровней ИПФР-1 в сыворотке крови до и после терапии октреотидом (длительность терапии в диапазоне от 6 месяцев до 9,5 лет) не было выявлено статистически значимого снижения значений показателей уровень ИПФР-1. При последнем клиническом обследовании у семи пациентов (25%) z-score индекса массы тела (ИМТ) превышал 2SDS. Среднее SDS ИМТ в группе составило $1,3 \pm 0,9$ (в диапазоне от -1,0 до 2,6) [107].

В исследовании Meissner T. с соавторами, включившим в себя 114 пациентов с ВГИ, было продемонстрировано значимое опережение в показателях физического развития когорты детей с рождения до начала лечения, что ученые связывают с избыточной нерегулируемой секрецией инсулина, лежащей в основе заболевания (среднее SDS веса составило +3,15). При этом показатели длины и массы тела были достоверно более высокими у пациентов с дебютом заболевания в неонатальном периоде по сравнению с пациентами с более поздним началом заболевания. После адекватного лечения и подавления избыточной секреции инсулина отмечалась отчетливая тенденция к нормализации показателей роста и веса [106].

Таким образом, соматический статус пациентов с ВГИ, параметры их физического развития могут пострадать как от непосредственного влияния гипогликемии, так и от побочных эффектов проводимой терапии. Для минимизации неблагоприятных последствий в отношении здоровья пациентов с ВГИ необходимо регулярное наблюдение за данной категорией пациентов, включающее в себя оценку параметров физического и психомоторного развития, лабораторный контроль за состоянием метаболического статуса пациентов, экзокринной функции поджелудочной железы.

Комплексный подход к наблюдению за детьми с ВГИ включает регулярный мониторинг гликемического профиля, оценку физического и психомоторного развития, диетотерапию, фармакологическую поддержку, а также психологическую поддержку семьи. Такой подход позволяет не только улучшить качество жизни пациентов, но и минимизировать риск долгосрочных осложнений, обеспечивая благоприятный прогноз для их здоровья и развития.

1.3 Современные методы дифференциальной диагностики форм врожденного гиперинсулинизма и пути их оптимизации

Выделяют три основных морфологических варианта ВГИ: диффузную форму (с вовлечением в патологический процесс всех β -клеток по всей

поджелудочной железе), фокальную форму (гиперплазия β -клеток в пределах ограниченного участка поджелудочной железы) и атипичную форму (характеризуется мозаичным паттерном распределения пораженных β -клеток по поджелудочной железе) [19, 36, 59, 95, 156, 170]. Наряду с многообразием и гетерогенностью основных морфологических вариантов ВГИ также следует иметь в виду чрезвычайно редкие клинические состояния, такие как эктопические или множественные эктопические фокальные очаги, мультифокальные варианты ВГИ [97, 115, 135, 162]. Тактика ведения пациентов с ВГИ напрямую зависит от диагностированной формы заболевания: детям с фокальной формой ВГИ показана хирургическая резекция очага гиперсекреции инсулина, в исходе оперативного лечения дети с данной формой ВГИ, как правило, имеют выздоровление [145, 156]. Дети с диффузной формой ВГИ получают консервативное лечение при условии фармакочувствительного течения заболевания, однако, в случае отсутствия ответа на терапию, этой группе пациентов проводится субтотальная и тотальная панкреатэктомия [99]. Атипичная форма ВГИ диагностируется по результатам гистологического исследования и сочетает в себе признаки как диффузной, так и фокальной формы ВГИ, подход к лечению данной формы определяется индивидуально на основании совокупности клинико-инструментальных данных. Таким образом, тактика ведения пациентов с ВГИ в полной мере зависит от его формы, что определяет исключительную важность корректности результатов диагностического этапа [67, 99, 156].

Главная цель диагностики ВГИ заключается в корректном выявлении пациентов с фокальной формой заболевания, в достижении этой цели именно гибридная молекулярная визуализация с помощью ПЭТ с ^{18}F -ДОФА предоставляет ребенку с фокальной формой ВГИ реальный шанс на значительное улучшение качества жизни и клинических исходов благодаря радикальному хирургическому лечению [135].

Дифференциальная диагностика форм ВГИ представляет определенную сложность, заключающуюся в отсутствии макроструктурных изменений при

данной патологии, что делает неинформативными такие конвенциональные методы визуализации, как ультразвуковые исследования (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ) [156]. Ранее для определения локализации участка гиперсекреции инсулина проводились трудоемкие инвазивные процедуры, заключающиеся в селективном заборе образцов крови из панкреатических вен для определения концентрации инсулина, в ряде случаев проводилось сочетание предварительной стимуляции секреции инсулина кальцием с последующим селективным забором крови из панкреатических вен [38, 138]. Описанные процедуры были ассоциированы с высоким риском развития тяжелых осложнений, с высокой инвазивностью, при этом информативность данного метода диагностики была крайне низкой [29, 30].

На заре XXI века была продемонстрирована исключительная роль ядерной медицины и методов молекулярно-гибридной визуализации в установлении формы ВГИ [17, 62, 123, 140, 152, 159]. Диагностика ряда заболеваний требует молекулярной визуализации нарушений метаболизма, когда вещество, имеющее метку в виде радиоизотопа подвергается в организме метаболической трансформации с накоплением в органе или ткани, являющейся объектом интереса, это можно измерить с помощью стандартизированного уровня накопления (SUV), накопление радиометки в ткани отражает степень вовлеченности в патологический процесс [11]. Молекулярная визуализация оказалась информативной и в отношении диагностики форм ВГИ, в настоящее время ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ с ^{18}F -ДОФА являются основным методом ядерной медицины для дифференциации морфологических форм ВГИ. ПЭТ-визуализация с ^{18}F -ДОФА является ценным инструментом, предоставляющим четкую картину метаболизма β -клеток поджелудочной железы благодаря высокой специфичности радиофармпрепарата ^{18}F -ДОФА — аналога предшественника дофамина, меченного соединением, излучающим позитроны, который позволяет оценить паттерн распределения радиофармпрепарата в поджелудочной железе или в брюшной полости [22].

Стандартный протокол проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА был предложен Mohnike K. и соавторами в 2006 году, он заключается в том, что перед проведением исследования пациент должен голодать по крайней мере в течение 4 часов перед проведением процедуры, инсулиностатическая терапия должна быть отменена за 48 часов до планируемого исследования, гликемический контроль должен поддерживаться путем внутривенного введения глюкозы. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА проводится под общей анестезией, доза радиофармпрепарата вводится из расчета 4 МБк/кг веса ребенка, для детей предпочтительнее низкодозовый режим КТ [140]. Новые гибридные системы ПЭТ/КТ позволяют добиться больших успехов в оптимизации педиатрических доз облучения с использованием протокола ПЭТ/КТ для детей [45].

Barthlen с коллегами предложили проведение одновременной регистрации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с контрастным усилением для определения сосудистых ориентиров перед операцией и для более точной локализации очагового поражения поджелудочной железы. С хирургической точки зрения важность функциональной визуализации неоценима в связи с высокой технической сложностью операций на поджелудочной железе, выполняемых зачастую у пациентов грудного возраста, при этом особенную сложность представляет очаговое поражение поджелудочной железы с локализацией в головке или в крючковидном отростке. Анатомическая и функциональная визуализация, полученная таким образом, может служить подспорьем к наиболее органосохраняющему хирургическому вмешательству [79].

В основе клинического применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА лежит способность β -клеток поджелудочной железы захватывать и метаболизировать аминокислотные прекурсоры, в том числе ^{18}F -ДОФА [120]. Ввиду увеличенного захвата ^{18}F -ДОФА β -клетками поджелудочной железы, становится возможной радионуклидная визуализация вовлеченной в патологический процесс ткани [135]. ПЭТ-изображение с ^{18}F -ДОФА отражает способности β -клеток поджелудочной железы захватывать и метаболизировать радиофармпрепарат ^{18}F -ДОФА. Ввиду увеличенного захвата ^{18}F -ДОФА наиболее активными β -клетками

поджелудочной железы, становится возможной радионуклидная визуализация патологического очага.

Общепринятым методом количественного или квантификационного анализа ПЭТ-изображений в настоящее время является расчет панкреатического индекса (ПИ), который представляет собой отношение максимального стандартизированного уровня накопления радиофармпрепарата к следующему, меньшему по значению, стандартизированному уровню накопления. Данный способ диагностики имеет свои недостатки, и в силу определенных обстоятельств (например, физиологичное повышенное накопление радиофармпрепарата головкой поджелудочной железы) может привести к ошибочному заключению и, как следствие, неверному определению тактики лечения. Во избежание ложных результатов исследования при применении традиционных способов анализа результатов специалисты нередко прибегают к помощи визуальной оценки изображения, что повышает диагностическую значимость метода, однако не исключает вероятности установки ошибочного диагноза. Несмотря на высокую диагностическую значимость данного метода, установить форму заболевания на основании существующих традиционных способов анализа томографических изображений в некоторых случаях не представляется возможным, и окончательный диагноз устанавливается в ходе оперативного вмешательства по результатам интраоперационной биопсии. При значении ПИ выше 1,5 диагностируется фокальная форма ВГИ, при значении менее 1,3 диагностируется диффузная форма ВГИ, значения ПИ в диапазоне от 1,3 до 1,5 не позволяют однозначно установить форму заболевания и требуют дополнительного анализа и комплексного подхода, включая анализ результатов генетического исследования, интраоперационной биопсии [5, 13, 79, 174]. К тому же корректная диагностика мультифокальной формы ВГИ с помощью существующего метода интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА может представлять определенную сложность, учитывая, что в случае наличия нескольких отчетливых очагов гиперфиксации РФП, расчетный показатель ПИ

может соответствовать значению менее 1,3, соответствующему диффузной форме ВГИ.

Дополнением к количественному анализу результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА является визуальная оценка изображения специалистом, недостатком данного метода является высокая степень субъективности, отсутствие четких критериев той или иной формы заболевания, что не исключает вероятности ошибки. Исследования в направлении улучшения диагностики ВГИ непрерывно проводятся по всему миру, в том числе и в России, так, например, по результатам исследования Губаевой Д.Н. для диагностирования фокальной формы ВГИ была определена наиболее оптимальная отрезная точка панкреатического индекса 1,31 через 30-40 минут после введения ^{18}F -ДОФА, а совокупность применения расчетных параметров и визуальной оценки дает наибольшую точность интерпретации результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА [2, 7]. Тем не менее в случае промежуточного значения ПИ приходится прибегать к субъективной визуализации КТ-картины специалистом, что не является достаточно точным и надежным методом. Создание автоматизированного способа интерпретации ПЭТ-изображений позволит усовершенствовать достоверность и диагностическую значимость данного метода дифференциальной диагностики формы ВГИ, ускорить выбор оптимальной тактики ведения пациента, а значит улучшить прогноз ребенка с врожденным гиперинсулинизмом.

Исследования показывают высокую чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА при диагностике фокальных форм ВГИ. Так, например, в работе States и соавторов (2021) было показано, что данный метод позволяет точно локализовать патологический процесс, что значительно повышает эффективность хирургического лечения [15]. Однако существуют определенные ограничения данного метода диагностики. Во-первых, наличие неопределенных значений ПИ может затруднить интерпретацию результатов. Во-вторых, диагностика мультифокальной формы ВГИ остается сложной задачей из-за возможного перекрытия сигналов от нескольких фокусов [40, 69].

Следует также иметь в виду возможные сложности в интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, связанные с необычными размерами, формой или местоположением фокусов ВГИ [70, 98, 152]. Наименьшие размеры очагового поражения, обнаруженного с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, имели гистологические размеры 4×5 мм, при этом небольшое поглощение радиофармпрепарата очагом может мало отличаться от уровня накопления здоровой тканью, при этом соотношение уровня накопления пораженной тканью и фоновой активности может быть недостаточным, в таком случае результат может быть интерпретирован как диффузная форма ВГИ [123]. При этом крупное очаговое поражение, занимающее 80-90% площади поджелудочной железы, может также быть ошибочно описано как диффузное поражение [153, 166]. Необычная форма очагового поражения поджелудочной железы может также затруднить интерпретацию результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, так, Laje P. и соавторы описали очаговое образование неправильной формы, которое локализовалось на поверхности поджелудочной железы в формы плоского листа [27]. Визуализацию небольших фокусов ВГИ, расположенных в хвосте поджелудочной железы, может затруднить верхний полюс левой почки [135]. Известно, что в головке поджелудочной железы физиологически захват радиофармпрепарата выше относительно, поэтому наличие фокусов ВГИ в головке может затруднить диагностику заболевания [135].

В мультидисциплинарных центрах, использующих ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, прогнозируемая частота излечения для пациентов с фокальной формой составляет больше 90%, это подчеркивает важность корректной диагностики формы заболевания, однако существуют противоречия в отношении методов интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, что может привести к упущению возможностей своевременного лечения фокальной формы ВГИ [175].

Продолжающийся научный поиск в отношении проблемы диагностики и лечения ВГИ продиктован исключительной тяжестью течения данного заболевания, представляющей угрозу жизни пациента, а также риском необратимых инвалидизирующих неврологических последствий у детей раннего

возраста. Поскольку пациенты с фокальной формой ВГИ имеют перспективу полного выздоровления в исходе оперативного лечения, для этой когорты пациентов критически важно улучшение диагностики заболевания с точки зрения топики.

В связи с трудоемкостью производства радиофармпрепарата ^{18}F -ДОФА, с высокими затратами на его производство, проведение диагностической процедуры ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА доступно далеко не во всех клинико-диагностических центрах, в связи с чем полноценное оказание медицинской помощи по протоколу возможно только в центрах экспертного уровня, имеющих возможность обеспечить этап диагностики в полной мере. Проводится разработка новых радиофармпрепараторов, чтобы преодолеть ограничения в применении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, главным образом вследствие недоступности ^{18}F -ДОФА в некоторых странах, а также из-за технических трудностей, связанных с его синтезом [14, 60].

Одним из способов оптимизации диагностики ВГИ является разработка новых радиофармпрепараторов. Так, в ретроспективном исследовании Christiansen и соавторов, в которое было включено 55 пациентов с 2005 по 2016 год, было доказано безоговорочное преимущество в информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в сравнении с ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратором ^{68}Ga -DOTANOC [14].

В последнее время в отношении дифференциальной диагностики форм ВГИ изучается новый радиофармпрепарат — $^{68}\text{Gallium-NOGADA-exendin-4}$, продолжаются исследования в его отношении. Международной группа авторов под руководством Boss M. было проведено проспективное мультицентровое исследование, нацеленное на сравнительный анализ информативности результатов ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-NODAGA-exendin-4}$ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. В исследование было включено 19 пациентов, установлено, что преимуществом ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-NODAGA-exendin-4}$ является более высокая чувствительность метода и более частое совпадение результатов исследования с гистологическим заключением [16].

Другим направлением для совершенствования диагностики является применение систем искусственного интеллекта для решения различных задач медицинской визуализации. Искусственный интеллект — это революционная технология, которая предполагает использование компьютеризированных алгоритмов для анализа различных сложных данных. Одним из наиболее многообещающих клинических применений технологий искусственного интеллекта является область диагностической визуализации, все большее внимание уделяется созданию и внедрению интеллектуальных систем диагностики в рутинную клиническую практику для облегчения обнаружения и для проведения количественной оценки широкого спектра заболеваний [130]. Исследования по изучению применения технологий искусственного интеллекта в различных областях медицинской визуализации активно проводятся по всему миру, результаты внедрения данных технологий в клиническую практику многообещающи, они демонстрируют высокую точность подобного анализа [141].

Учитывая сохраняющиеся проблемы интерпретации результатов радиоизотопной дифференциальной диагностики форм ВГИ, возможность применения технологий искусственного интеллекта представляется крайнее перспективным инструментом ее оптимизации. Мы стали свидетелями быстрого развития искусственного интеллекта и его внедрения в клиническую практику. В частности, методы глубокого обучения искусственного интеллекта широко используются для анализа медицинских изображений, в том числе ПЭТ-изображений [23]. Разработка методов сегментации изображений с использованием искусственного интеллекта является перспективным направлением развития диагностических подходов в медицинской визуализации [73].

Таким образом, радиоизотопная диагностика формы ВГИ представляет собой непростую задачу и имеет исключительную важность в определении тактики лечения данного заболевания — от корректной диагностики формы ВГИ зависит метод лечения и исход заболевания, что в особенности актуально для

пациентов с фокальной формой ВГИ. Существующие методы интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА имеют ряд недостатков и неточностей, что определяет актуальность поиска способов их усовершенствования.

Заключая данный раздел, следует отметить, что с течением времени подход к ведению детей с ВГИ непрерывно совершенствовался: развивались как собственно диагностические и лечебные мероприятия, так и организационные, что обуславливало сокращение сроков оказания медицинской помощи, а, следовательно, и сроков нахождения в состоянии риска развития гипогликемии. Несмотря на колоссальные успехи, достигнутые в оказании помощи детям с ВГИ, сохраняется ряд нерешенных вопросов и возникают новые. Совершенствование подходов к диагностике и лечению заболевания с течением времени открывают поле для дальнейшей исследовательской деятельности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состоит из двух этапов: первый этап посвящен описанию клинической характеристики когорты пациентов с ВГИ, второй этап заключается в разработке методов оптимизации диагностических подходов к установлению формы ВГИ. Схематическое изображение дизайна 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»

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Этическая экспертиза исследования проведена Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России 13 декабря 2021 года. Протокол заседания Этического комитета № 12-21-

01C. Родители всех обследованных пациентов представили информированное согласие на участие в данном исследовании. 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 различных клинических подразделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (генеральный директор академик РАН Е.В. Шляхто) в соответствии с современными клиническими рекомендациями в срок с 2017 по 2023 год.

Критериями включения в клиническую часть исследования послужили наличие подтвержденного диагноза ВГИ, обследование и лечение по современному протоколу, согласие пациента и законного представителя на участие в исследовании. Критериями исключения явились наличие гипогликемий не гиперинсулинимического генеза и отказ от участия в исследовании.

Дизайн клинической части исследования заключался в стационарном обследовании и лечении в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Все пациенты, включенные в исследование, получили стационарное лечение по поводу ВГИ в рамках рутинной клинической практики в соответствии с актуальным протоколом, включающим оценку общесоматического состояния пациента, лабораторное обследование с определением ряда биохимических показателей для лабораторной верификации диагноза, радионуклидное обследование с применением ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА, комплексное изучение неврологического статуса. Обследование проводилось на двух и более стационарных визитах: первый визит включал в себя первичную госпитализацию в Центр экспертного уровня, где проводилась клинико-лабораторная диагностика с верификацией диагноза ВГИ на основании

клинической картины и лабораторных данных, полученных в ходе стандартной пробы с голоданием.

Длительность необходимой голодной паузы, на основании клинических рекомендаций, определялась возрастом и массой тела пациента: дети в возрасте от 3 до 30 дней с весом менее 3 кг — 2,5—3 ч; дети в возрасте от 3 до 30 дней с весом более 3 кг — 3,5—4 ч; дети в возрасте 1-3 мес — 6 ч; дети в возрасте 3-12 мес — 8 ч; дети в возрасте 1-2 лет — 12 ч; дети в возрасте от 2 лет и старше — 18 ч [4]. По достижении гипогликемии менее 3 ммоль/л производился забор венозной плазмы для определения ряда биохимических показателей: глюкозы, инсулина, С-пептида, кортизола, соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1), тиреотропного гормона (ТТГ), Т4 свободного, аммония, кетовых тел (кетовые тела определяли в моче). Диагностическим критерием, подтверждающим диагноз ВГИ, является отсутствие супрессии секреции инсулина на фоне снижения гликемии менее 3 ммоль/л, то есть уровень инсулина имеет определяемые значения (более 2 мкЕд/мл), при этом уровень инсулина может не превышать референсные значения лабораторного набора. В условиях гиперинсулиемии ингибируется липолиз и кетогенез, а, следовательно, отсутствует нарастание уровня кетоновых тел на фоне гипогликемии. Параллельное исследование уровня С-пептида необходимо для исключения ятрогенной гипогликемии на фоне введения экзогенного инсулина [4]. Дополнительным клиническим критерием диагноза ВГИ являлась оценка скорости утилизации глюкозы: для детей младше 6 месяцев скорость утилизации более 8 мг/кг/мин; для детей старше 6 месяцев скорость утилизации более 3 мг/кг/мин. Расчет скорости утилизации глюкозы производился по формуле: концентрацию раствора глюкозы умножить на скорость подачи глюкозы и разделить на вес ребенка, умноженный на постоянный коэффициент 6.

Всем пациентам было проведено лабораторное обследование в соответствии с протоколом на базе Центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Образцы венозной крови забирали по стандартной методике в пробирки Vacutainer (Becton Dickenson, США) и доставляли в лабораторию. Углеводный обмен оценивался путем многократного мониторинга гликемии во время госпитализации. Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкозоксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора Abbott Architect 8000 (референсный интервал 3,89–5,5 ммоль/л).

После лабораторной верификации диагноза ВГИ пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование на базе Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» и на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Молекулярно-генетический анализ методом секвенирования нового поколения (NGS) или методом Сэнгера был проведен 85 пациентам с ВГИ. В ряде случаев для уточнения генетического варианта были обследованы также и родители пациентов (36 человек). Выбор методики молекулярно-генетического исследования определялся доступностью того или иного метода на момент проведения исследования.

В случае обнаружения генетического варианта, характерного для фокальной формы ВГИ, пациенту было показано проведение радиоизотопного исследования — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА для уточнения локализации очага гиперсекреции инсулина. Также показанием для проведения данного исследования являлось фармакорезистентное течение ВГИ. Заключение о фармакорезистентном течении заболевания проводилось на основании отсутствия достижения стойкой эугликемии на фоне инсулиностатической терапии и развития эпизодов гипогликемии на фоне отмены внутривенного введения глюкозы, дополнительным критерием являлась невозможность выдерживать положенный для возраста и массы тела ребенка минимальный безопасный голодный промежуток. Лабораторным критерием фармакорезистентного течения ВГИ являлось отсутствие подавления секреции инсулина и отсутствие нарастания уровня кетовых тел на фоне проводимой терапии в ходе пробы с голоданием. Резистентность к Диазоксиду

констатировалась не ранее 6 дней после терапии в максимальных терапевтических дозах.

По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА определялась дальнейшая тактика ведения пациента в соответствии с протоколом: при фокальной форме заболевания проводилось хирургическое лечение в объеме резекции очага гиперсекреции инсулина. В случае фармакорезистентной диффузной формы проводилась тотальная или субтотальная панкреатэктомия. Второй визит заключался в госпитализации через 6 и более месяцев после проведенного лечения, где проводилась оценка общеклинического, метаболического статуса пациента, ПМР.

Оценка исходов проводилась на 2 визите по результатам общеклинического обследования с обязательной антропометрией, оценкой соматического статуса, а также оценкой состояния углеводного обмена на фоне проводимого лечения. Параметры антропометрических данных \pm в пределах 1 SD оценивались как вариант средних значений, отклонения более и менее 1 SD от медианы оценивались «выше среднего» и «ниже среднего» соответственно.

На втором стационарном визите после проведенного лечения оценивались параметры ПМР по валидизированной методике «Ages and Stages» через 6 и более месяцев после того или иного метода лечения. Предложенный способ оценки ПМР выбран ввиду наличия дискретного распределения тестов в зависимости от возраста пациента с шагом в 1 месяц, а также ввиду комплексной оценки различных аспектов ПМР, выраженной в балльной системе, что позволит осуществить статистический анализ полученных результатов. Содержание методики: заключается в оценке показателей ПМР, которые складываются из дискретной оценки пяти сфер развития: коммуникативных навыков, грубой и мелкой моторики, решения задач и социальных навыков. Для каждого теста, соответствующего определенному возрасту, имеется градация суммы набранных баллов по каждой сфере ПМР: «белая зона» - нормальные показатели ПМР, «серая зона» - умеренная задержка ПМР, «черная зона» - грубая задержка ПМР. Соответствием ПМР ребенка его возрастной группе считалось наличие как

минимум трех сфер ПМР в «белой зоне», с условием, что показатели по остальным сферам укладывались в «серую зону». С использованием оценочной шкалы, предусмотренной методикой (Рисунок 2), проводится стандартизированная оценка пяти сфер ПМР.

Оценка результатов

Область	Пороговое значение	Результат	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Коммуникативные навыки	27.93	45.00													
Грубая моторика	30.68	40.00													
Мелкая моторика	35.39	25.00													
Решение задач	16.71	30.00													
Личностно-социальная	32.53	30.00													

-  — Нормальные показатели ПМР
-  — Легкая задержка ПМР
-  — Грубая задержка ПМР

Рисунок 2 – Пример интерпретации результатов оценки параметров психомоторного развития по методике «Ages and Stages»

Примечание – ПМР – психомоторное развитие

На втором стационарном визите также выполнялась оценка нейрофизиологических характеристик пациентов с ВГИ методом электроэнцефалографии (ЭЭГ), которая выполнялась на энцефалографе «NICOLET ONE» (производитель VIASYS, США) в базовой стационарной комплектации. Проведение процедуры ЭЭГ — регистрация, обработка и анализ ЭЭГ осуществлялись по общепринятой методике в соответствии со стандартизованным протоколом [150]. В качестве оцениваемых параметров исследовались доминирующая ритмическая активность, возраст возникновения альфа ритма или альфа-подобной активности, наличие пароксизмальной активности и диффузных изменений. Затем была проведена оценка влияния различных факторов, ассоциированных с заболеванием, на

нейрофизиологические характеристики пациентов, получивших лечение по поводу ВГИ.

Полученные показатели состояния центральной нервной системы детей с ВГИ были затем сопоставлены с анамнестическими данными. В качестве факторов, ассоциированных с исходами заболевания, в данном исследовании были изучены следующие факторы: форма заболевания, возраст дебюта, и верификации, минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка.

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. Аналитические статистические методы включали в себя изучение ассоциации между отдельными клиническими формами заболевания и сформированностью отдельных навыков ПМР и фактом задержки ПМР в целом. Наличие достоверных ассоциаций оценивалось с помощью критерия χ -квадрат. С учетом проведенных множественных сопоставлений по изучению отдельных аспектов ПМР была осуществлена поправка выявленных различий на возможную ошибку, связанную с повторными тестированиями (false discovery rate correction). Бинарный логистический регрессионный анализ использовался для выявления факторов, повлиявших на риск нарушения формирования отдельных навыков ПМР ребенка и задержки ПМР в целом. 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. Изученные клинические характеристики, в том числе форма заболевания,

рассматривались в качестве объясняющих переменных. В тех случаях, когда на протяжении всего периода динамического наблюдения за ребенком, начало формирования альфа-активности не было зафиксировано, наблюдение расценивалось как цензурированное.

В зависимости от возраста манифестации ВГИ, от возраста назначения терапии, от возраста верификации диагноза, в соответствии с возрастной периодизацией, были выделены следующие группы пациентов: в возрасте раннего неонатального периода (до 7 суток жизни), в возрасте позднего неонатального периода (8-28 сутки жизни), в постнеонатальном возрасте (с 29-го дня после рождения).

В целях оценки метаболического исхода детей, пролеченных по поводу ВГИ по современному протоколу, производилась проба с голоданием. Длительность голодания варьировалась в зависимости от возраста пациента: дети в возрасте 3 дней-30 дней с весом менее 3 кг — 2,5—3 ч; дети в возрасте от 3 дней до 30 дней с весом более 3 кг — 3,5—4 ч; дети в возрасте 1—3 мес — 6 ч; дети в возрасте 3—12 мес — 8 ч; дети в возрасте 1—2 лет — 12 ч; дети в возрасте от 2 лет и старше — 18 ч. В ходе пробы определялись следующие показатели: инсулин, с-пептид и глюкоза. Проба с голоданием проводилась для как для верификации диагноза ВГИ, так и для оценки эффективности проводимой консервативной терапии или проведенного хирургического лечения.

Подготовка детей с ВГИ к проведению ПЭТ с ^{18}F -ДОФА проводилась в стационаре, включала в себя наблюдение за общим состоянием, контроль гликемии, поддержание целевой гликемии путем внутривенного непрерывного введения растворов глюкозы через центральный венозный доступ. Инсулиностатическая терапия отменялась как минимум за 48 часов до запланированного исследования.

Процедура ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА проводилась под анестезиологическим сопровождением, пациенты находились в состоянии медикаментозной седации с использованием пропофола, контроль гликемии проводился каждые 30 минут. Введение пациентам радиофармпрепарата ^{18}F -ДОФА проводилось 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. Регистрация данных ПЭТ проводилась на серии последовательных временных интервалов, отсчитываемых от момента введения ^{18}F -ДОФА: первый интервал – сканирование через 10-20 минут, второй – через 30-40 минут, третий – через 40-50 минут, четвертый – через 50-60 минут [7].

Полученные в результате исследования ПЭТ-изображения брюшной полости, представленные в проекции максимальной интенсивности в цветовой шкале Rainbow, запоминались в памяти компьютера методом «screenshot» и переносились в начало алгоритма программного модуля, разработанного совместно с сотрудниками кафедры радиотехнических систем СПбГЭТУ «ЛЭТИ» (под руководством профессора кафедры, д.т.н. Красичкова А.С.). Принцип работы программного модуля для дифференциальной диагностики форм врожденного гиперинсулинизма, 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 соответствует определенному объекту: поджелудочная железа в целом, головка, тело и хвост поджелудочной железы.

Для описания свойств анализируемого изображения на основании яркости и цвета изображения используются 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 использован анализ скорости возрастания и спада двумерной функции цветового тона изображения, на

основе которого строится трехмерный график, отражающий расположение максимума цветового тона.

После определения значения максимума цветового тона производится расчет еще одного количественного параметра ПЭТ-изображения — панкреатический цветовой коэффициент (ПЦК). ПЦК представляет собой тангенс угла наклона к оси абсцисс или отношение значения максимума цветового тона к расстоянию от начала координат до положения максимума цветового тона.

В результате программной обработки ПЭТ-изображений был получен ряд количественных характеристик распределения радиофармпрепарата: математическое ожидание, дисперсия, контраст, ПЦК которые были статистически проанализированы в сопоставлении с известным морфологическим заключением и клиническим исходом. Методом статистической валидизации полученных параметров было избран ROC-анализ для определения наиболее информативных показателей в отношении дифференциальной диагностики формы ВГИ. Референсным исследованием в отношении установления морфологической формы ВГИ и окончательного диагноза являлось гистологическое заключение, подтвержденное оценкой клинического исхода заболевания при наблюдении за пациентами в течение более 6 месяцев.

Для каждого нового количественного индекса, полученного в результате программной обработки ПЭТ-изображений, были построены ROC-кривые с расчетом площади под ROC-кривой - AUC (Area under the ROC-curve) и определением чувствительности и специфичности для каждого из параметров, при этом сравнение информативности количественных характеристик производилось в трех группах пациентов с различными морфологическими вариантами ВГИ (между фокальной и диффузной; между диффузной и атипичной; между фокальной и атипичной).

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА И ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ В ИСХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА

3.1 Клиническая характеристика когорты детей с врожденным гиперинсуленизмом

В исследование включено 111 пациентов верифицированным диагнозом ВГИ, получивших стационарное лечение в структуре единого многопрофильного Центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (генеральный директор академик РАН Е.В. Шляхто) в период с 2017 по 2023 год. Лечение пациентов проводилось по современным клиническим рекомендациям.

Был проанализирован анамнез жизни и анамнез заболевания включенных в исследование детей. 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. Клинический статус новорожденного в родильном зале оценивался по шкале Апгар, 79% пациентов имели показатели выше 7 баллов, 18% пациентов в диапазоне от 4 до 6 и менее 4 баллов было отмечено у 3% пациентов. Была проведена оценка антропометрических данных при рождении относительно гестационного возраста по шкале INTERGROWTH-21. Средний для гестационного возраста вес на момент рождения имели 37 пациентов (33%), 68 пациентов имели (61%) крупный для гестационного возраста вес, у 6 пациентов (5%) вес при рождении оказался малым для гестационного возраста. У большинства пациентов показатели длины тела при рождении были высокими для гестационного возраста (78 пациентов (70%)), при этом у 5% пациентов показатели длины тела при рождении были ниже среднего, у 25% соответствовали норме. Наследственный анамнез по нарушениям углеводного обмена был отягощен у 7

пациентов (6% пациентов), заболевания у родственников были представлены ВГИ, сахарным диабетом 1 типа, MODY-диабетом.

По результатам анализа раннего анамнеза детей с ВГИ, включенных в исследование, установлено, что пренатально диагноз ВГИ заподозрен не был ни у одного пациента, что первым проявлением гипогликемии у большинства детей ($n = 105$ — 94,6% пациентов) послужили клинические симптомы, выражающиеся в виде апноэ, судорог, синдрома угнетения ЦНС и других неврологических проявлений, в то время как у 6 пациентов (5,4%), по данным медицинской документации, клинические симптомы гипогликемии отсутствовали. У 90% пациентов ($n=98$) клинические симптомы гипогликемии впервые были отмечены в раннем неонатальном периоде (до 7 суток жизни); у 2% пациентов ($n=2$) в позднем неонатальном периоде (7-28 сутки жизни); у 8% пациентов ($n=9$) в постнеонатальном периоде (в возрасте старше 28 суток жизни). Медиана возраста появления первых симптомов гипогликемии составила 1 [1; 30] сутки жизни. У 60 пациентов (54%) первые клинические симптомы гипогликемии не связывались с метаболическими нарушениями и были интерпретированы как проявление других этиологических факторов. В числе первоначально установленных диагнозов были внутриутробная инфекция, врожденная пневмония, транзиторная гипогликемия новорожденных, гипокортицизм, эпилепсия, гипопитуитаризм.

Основным методом купирования гипогликемии до подтверждения диагноза ВГИ и назначения специфической инсулиностатической терапии являлось назначение парентеральной дотации глюкозы. Медиана возраста назначения инфузионной терапии составила 2 [1; 3] сутки жизни. Медиана значения углеводной нагрузки парентеральной дотации растворов глюкозы составила 10.5 [4; 25] мг/кг/мин. У 70% пациентов на фоне проводимой терапии глюкозой эпизоды гипогликемии персистировали.

С целью установления генеза эпизодов гипогликемии пациентам было проведено лабораторное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями, критерием ВГИ являлось отсутствие супрессии уровня

инсулина на фоне гипогликемии менее 3 ммоль/л. Медиана возраста верификации диагноза ВГИ составила 15 [7; 30] сутки жизни]. Согласно клиническим рекомендациям, гиперинсулинемический генез гипогликемии устанавливался в случае отсутствия подавления секреции инсулина (уровень инсулина более 2 мкМЕ/мл) на фоне гипогликемии менее 3 ммоль/л. Проведена оценка лабораторных данных в момент установки диагноза ВГИ на основании анамнестических данных: медиана уровня глюкозы плазмы в момент установки диагноза составила 2.1 [0.02; 2.9] ммоль/л. Медиана уровня инсулина в момент верификации диагноза составила 13.8 [2.5; 171] мкМЕ/мл.

После установления гиперинсулинемического генеза гипогликемии и подтверждения диагноза ВГИ пациентам была назначена инсулиностатическая терапия. Медиана возраста старта инсулиностатической терапии составила 20 [11; 30] сутки жизни. Фармакочувствительное течение ВГИ было отмечено у 52 пациентов, при этом 19 человек имели ответ на инсулиностатическую терапию диазоксидом, 32 пациента достигли нормогликемии на фоне терапии аналогами соматостатина, один пациент нуждался в комбинированной инсулиностатической терапии. Впоследствии у 7 пациентов с фармакочувствительным течением была диагностирована фокальная форма заболевания, данная группа пациентов получила хирургическое лечение в объеме резекции очага. У 59 пациентов (53%) инсулиностатическая терапия была признана неэффективной, добиться стойкой нормогликемии на фоне проводимой терапии не удавалось, сохранялась потребность в дотации глюкозы, данной категории пациентов было показано дообследование и решение вопроса об оперативном лечении. 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 парентеральной дотации растворов глюкозы	10.5 [8; 25] мг/кг/мин
Медиана возраста верификации диагноза врожденный 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

Для установления генетического варианта ВГИ пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование — важный этап диагностики заболевания, так как ряд генетических вариантов может иметь ассоциацию с фокальной формой заболевания. При проведении молекулярно-генетического методом секвенирования нового поколения (NGS) на панель ВГИ были картированы замены в генах, расцененные как патогенные, вероятно патогенные. Все выявленные варианты были расценены как имеющие отношение к развитию заболевания. Молекулярно-генетическое исследование методом NGS было выполнено у 85 пациентов, что составило 76% от общего числа включенных в

исследование 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 находились 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. У 36 пациентов с уточненными вариантами ВГИ на предмет носительства подобных генетических вариантов были обследованы и их родители.

У пациентов, имевших неудовлетворительный гликемический контроль на фоне инсулиностатической терапии, а также имевших установленный генетический вариант ВГИ, ассоциированный с фокальной формой заболевания (гетерозиготный патогенный вариант в генах калиевых каналов, унаследованный от отца с потерей гетерозиготности по материнской аллели) были определены показания для проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Таким образом, показания к проведению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА были определены у 103 пациентов, что составило 92% от всех включенных в исследование детей. Методом интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА является расчет ПИ, который представляет собой отношение максимального стандартизированного индекса накопления радиофармпрепарата (SUV_{max}) к следующему по величине максимальному стандартизированному индексу накопления радиофармпрепарата. При значении ПИ выше 1,5 диагностируется фокальная форма ВГИ, при значении менее 1,3 диагностируется диффузная форма ВГИ, значения ПИ в диапазоне от 1,3 до 1,5 не позволяют однозначно установить форму заболевания и требуют дополнительного анализа и комплексного подхода, включая анализ результатов генетического исследования, интраоперационной биопсии. Тактика ведения пациента в этом случае определяется индивидуально. По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у исследуемой группы было установлено, что у 51 пациента ПИ соответствовал

диффузной форме заболевания; 34 пациента имели ПИ, характерный для фокальной формы заболевания и у 18 пациентов ПИ находился в диапазоне от 1,3 до 1,5, что отражено в Таблице 2. Определение формы ВГИ у детей, имеющих промежуточные значения 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

По совокупности клинико-инструментальных данных 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. Из 66 пациентов, получивших хирургическое лечение, у 36 пациентов была проведена резекция фокуса гиперсекреции инсулина с выздоровлением в исходе заболевания. У 30 пациентов были определены показания к выполнению различных видов тотальной и субтотальной резекции поджелудочной железы, исходы 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 проведенного лечения). Всем пациентам, получившим хирургическое лечение ВГИ, было проведено гистологическое исследование операционного материала, на основании которого проводилось окончательное определение формы ВГИ. Критерием фокальной формы ВГИ являлось наличие в поджелудочной железе очага аденоматозной гиперплазии, состоящего преимущественно из гиперплазированных β -клеток островков Лангерганса, при этом за пределами очага ткань поджелудочной железы соответствовала нормальной гистологической картине поджелудочной железы. Для диффузной формы характерно поражение всей ткани поджелудочной железы, которое характеризуется диффузной гиперплазией островков Лангерганса за счет β -клеток [64]. Ряд авторов выделяет атипичную форму ВГИ, которая характеризуется разнообразной гистологической картиной: сочетанием признаков диффузной и фокальной формы ВГИ, мозаичным расположением пораженных β -клеток в ткани поджелудочной железы [64]. При атипичной форме заболевания крайне выражена степень гетерогенности не только гистоархитектоники поджелудочной железы, но и экспрессии иммуногистохимических маркеров. Опираясь на данные большинства публикаций, подход к ведению пациентов с атипичной формой в настоящее

время в мировой практике схож с подходом в отношении пациентов с диффузной формой ВГИ, часто эти формы объединяются термином нефокальная форма. Рекомендуется проводить резекцию ткани железы с гистологическим контролем и оценкой углеводного обмена в послеоперационном периоде. При сохранении неконтролируемой гиперсекреции рекомендовано проведение повторной операции, однако в целом следует отметить, что единого подхода к ведению данной группы пациентов в настоящее время нет, рекомендации разноречивы. Окончательное распределение когорты пациентов по морфологической форме заболевания было следующим: 19 (28%) пациентов имели диффузную форму заболевания, 36 (54%) пациентов имели фокальную форму заболевания, и 11 (18%) пациентов имели атипичную форму заболевания. 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

Таким образом, 111 пациентов с верифицированным диагнозом ВГИ получили мультидисциплинарную медицинскую помощь в соответствии с клиническими рекомендациями с применением клинического, генетического, радиоизотопного и морфологического методов диагностики определения формы заболевания. Исследовательский интерес представило изучение долгосрочных исходов лечения ВГИ как в отношении соматического и метаболического статуса пациентов, так и в отношении неврологических исходов.

3.2 Характеристика исходов лечения детей с врожденным гиперинсулинизмом

3.2.1 Метаболический и соматический статус детей в исходе лечения врожденного гиперинсулинизма

Целью лечения ВГИ является достижение стойкой нормогликемии без эпизодов гипогликемии во избежание краткосрочных и долгосрочных неврологических осложнений гипогликемических состояний. Оценка метаболического исхода проведенного лечения проводилась сразу после хирургического лечения или назначения инсулиностатической терапии, а также через 6 и более месяцев после выписки из стационара. Для оценки метаболической компенсации заболевания и оценки показателей углеводного обмена проводилась повторная госпитализация через 6 и более месяцев после проведенного 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 с достижением стойкой нормогликемии, не требовавшей дополнительной терапии.

Тактика в отношении пациентов с диффузной формой ВГИ варьировалась в зависимости от ответа на инсулиностатическую терапию: пациенты с фармакочувствительным течением ВГИ получали консервативную терапию, в случае отсутствия ответа на инсулиностатическую терапию было показано хирургическое лечение. Фармакочувствительное течение ВГИ было отмечено у 45 пациентов с диффузной формой заболевания, из них 19 человек имели ответ на инсулиностатическую терапию диазоксидом, 25 пациентов достигли нормогликемии на фоне терапии аналогами соматостатина, 1 пациент нуждался в комбинированной инсулиностатической терапии. На фоне проводимой инсулиностатической терапии, требующей регулярной титрации дозы на фоне роста ребенка, гликемия преимущественно находилась в целевом диапазоне.

Медиана гликемии в исходе заболевания при проведении пробы с голоданием у группы пациентов, получающих инсулиностатическую терапию, составила 4,1 [2,0; 6,1] ммоль/л.

Пациенты с диффузной формой ВГИ, у которых эпизоды гипогликемии персистировали на фоне консервативной терапии, имели показания для хирургического лечения, им были выполнены различные виды 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

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы была зафиксирована у 32 пациентов после хирургического лечения по результатам проведения копрологического исследования, что составляет 48% от всех пациентов, получивших хирургическое лечение. На фоне заместительной терапии ферментами достигнуты удовлетворительные показатели пищеварения. В Таблице 6 представлено распределение распространенности экзокринной недостаточности поджелудочной железы в исходе хирургического лечения в зависимости от формы ВГИ.

Таблица 6 – Экзокринная недостаточность в исходе хирургического лечения в зависимости от формы заболевания

Исход/Форма	Диффузная форма	Фокальная форма	Атипичная форма
Экзокринная недостаточность есть	19 человек (100%)	5 человек (14%)	8 человек (73%)
Экзокринной недостаточности нет	0	31 человек (86%)	3 человек (27%)

Также представило интерес изучение параметров физического развития детей с ВГИ, так как для пациентов с ВГИ характерна макросомия при рождении, в отсутствие адекватной компенсации заболевания дети могут развивать избыток массы тела в силу того, что для поддержания нормогликемии на фоне персистирующих гипогликемий требуется дополнительное поступление углеводов с пищей. Инсулиностатическая терапия аналогами соматостатина может привести к развитию задержки роста. Поэтому важно оценивать параметры физического развития как для оценки компенсации заболевания, так и для оценки влияния проводимой консервативной терапии на антропометрические данные пациентов.

Показатели роста у пациентов в исходе лечения преимущественно соответствовали значениям среднего роста, 19% пациентов имели рост выше среднего и 10% имели рост ниже среднего. Более половины пациентов в исходе

лечения имели средние для возраста значения массы тела, у 34% пациентов вес оказался выше среднего для возраста и роста; у 6% пациентов отмечено ожирение (масса тела >2 SDS).

В структуре анализируемой выборки пациентов отмечалась гетерогенность в отношении клинической картины заболевания, сроков его манифестации и диагностики, сроков назначения специфической терапии, проведения хирургического лечения, результатов радиоизотопного исследования, генетических вариантов заболевания. В исходе лечения заболевания все дети имели стабильную компенсацию заболевания.

Таким образом, представило интерес ретроспективно оценить, какие анамнестические факторы течения заболевания, сроки оказания медицинской помощи могли оказать наибольшее влияние на психомоторное и нейрофизиологическое развитие детей с ВГИ.

3.2.2 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. Таким образом, важным критерием оценки исхода лечения ВГИ является состояние параметров ПМР. 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.]. Параметры ПМР у детей оценивались по валидизированной методике «Ages and Stages», процедура представляла собой тестирование ребенка в присутствии лечащего врача и законного представителя ребенка. Содержание методики заключается в том, что оценка показателей ПМР складывается из дискретной оценки пяти сфер развития: коммуникативных навыков, грубой и мелкой моторики, решения задач

и социальных навыков. С использованием оценочной шкалы проводится стандартизированная оценка пяти сфер ПМР. Для каждого теста, соответствующего определенному возрасту, имеется градация суммы набранных баллов по каждой сфере ПМР: «белая зона» - нормальные показатели ПМР, «серая зона» - умеренная задержка ПМР, «черная зона» - грубая задержка ПМР. ПМР ребенка считалось соответствующим его возрастной группе в случае наличия как минимум трех сфер ПМР в «белой зоне», с условием, что показатели по остальным сферам укладывались в «серую зону». Соответствие показателей по крайней мере одной из сфер ПМР «черной зоне» свидетельствовало о неудовлетворительных показателях ПМР в целом. Интерпретация результата тестирования проводилась как качественным методом (освоил или не освоил навык), так и количественным методом по сумме набранных баллов по каждой из сфер ПМР. Более высокие показатели результатов теста, выраженные в сумме набранных баллов, свидетельствовали о более полном соответствии той или иной сферы ПМР возрастной норме. Более высокое значение общей суммы набранных баллов по результатам тестирования свидетельствовало о более высоких показателях ПМР в целом.

При анализе результатов оценки ПМР было установлено, что у 38 пациентов (60% обследуемых) показатели ПМР соответствовали возрасту, у 25 пациентов (40%) была обнаружена задержка ПМР. Для детализации характера отклонений были определения конкретных сфер 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). В отношении сформированности отдельных сфер ПМР отмечались следующие результаты: коммуникативные навыки были сформированы по возрасту у 39 пациентов (62%), не сформированы у 24 пациентов (38%). Грубая моторика была сформирована по возрасту у 42 пациентов (67%), не сформирована у 21 пациента (33%). Показатели мелкой моторики у 24 пациентов (38%) были сформированы по возрасту, у 39 пациентов (62%) навык сформирован не был. Сфера решения

проблем была сформирована по возрасту у 38 пациентов (60%), у 25 пациентов (40%) она сформирована не была. Навык персональной социализации соответствовал возрастной норме у 36 пациентов (57%), у 27 пациентов (43%) сформирован не был. Результаты оценки ПМР в целом и отдельных его сфер представлены в Таблице 7 и на Рисунке 3.

Таблица 7 – Результаты оценки параметров психомоторного развития в целом и по отдельным сферам

Признак	Соответствует возрасту	Отстает от возрастной нормы
Психомоторное развитие в целом	38 чел. (60%)	25 чел. (40%)
Коммуникативные навыки	39 чел. (62%)	24 чел. (38%)
Грубая моторика	42 чел. (67%)	21 чел. (33%)
Мелкая моторика	24 чел. (38%)	39 чел. (62%)
Навык решения проблем	38 чел. (60%)	25 чел. (40%)
Персональная социализация	36 чел. (57%)	27 чел. (43%)

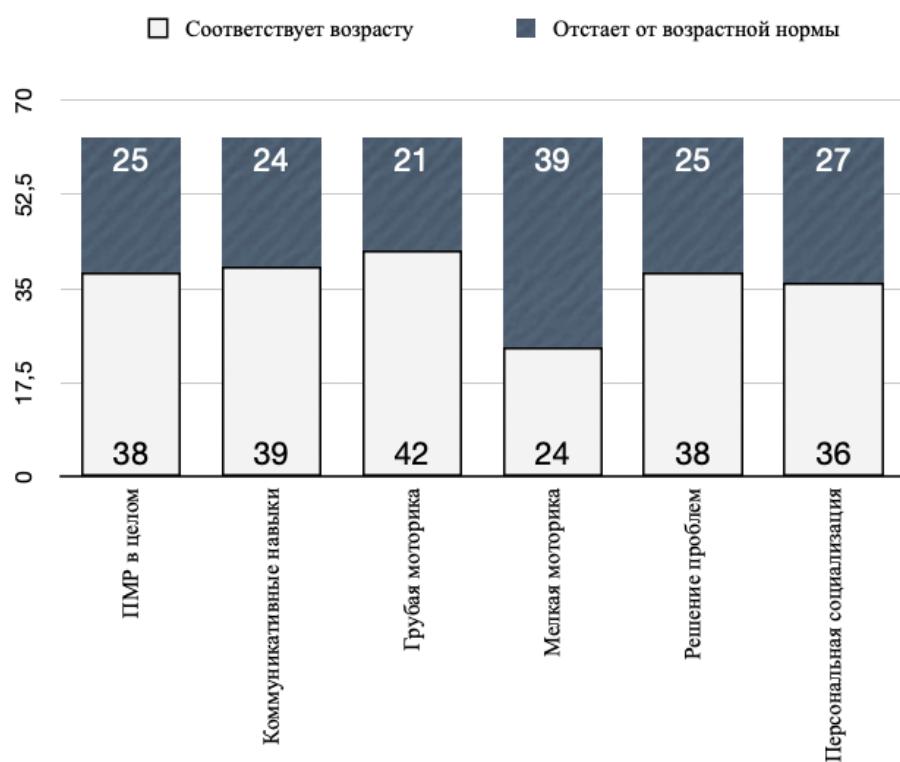


Рисунок 3 – Оценка соответствия возрастной норме психомоторного развития в целом и его отдельных сфер с указанием количества пациентов
Примечание – ПМР – психомоторное развитие

Таким образом, 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 и в меньшей степени задержка формирования навыка решения проблем, персональной социализации. В то же время задержка формирования сферы грубой моторики и коммуникативных навыков отмечалась только у трети обследованных пациентов и в большинстве случаев показатели данных сфер соответствовали возрастной норме.

Интерес представило изучение влияния различных факторов, ассоциированных с заболеванием, на параметры ПМР детей с ВГИ с выявлением наиболее значимых факторов. В качестве факторов, влияние которых оценивалось, были определены следующие: форма заболевания, возраст подтверждения гиперинсулинемического генеза гипогликемии, возраст старта инфузионной терапии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка, параметры клинического статуса при рождении, эффективность проводимой терапии. В Таблице 8 представлены факторы, влияние которых на исход показателей ПМР оценивалось, с разделением их на не модифицируемые и модифицируемые.

Таблица 8 – Факторы, ассоциированные с заболеванием, влияние которых оценивалось на исход психомоторного развития

Факторы не модифицируемые	Факторы модифицируемые
Форма заболевания	Возраст диагностики гипогликемии
Минимальный уровень гликемии	Возраст подтверждения гиперинсулинемического генеза гипогликемии
Максимальная углеводная нагрузка	Возраст старта инфузионной терапии глюкозой
	Возраст старта инсулиностатической терапии
Параметры клинического статуса при рождении	Эффективность проводимой терапии, наличие эпизодов гипогликемии на фоне лечения

Представило исследовательский интерес определение факторов, обладающих наибольшим влиянием на параметры ПМР и определяющих наиболее благоприятные исходы. С помощью метода иерархического регрессионного анализа было проведено последовательное этапное построение моделей с расширением спектра объясняющих переменных и оценкой их возможного влияния на изменение параметров ПМР. В качестве объясняющей переменной первой модели использовалась форма заболевания. Во второй модели спектр объясняющих переменных расширялся за счет добавления ряда немодифицируемых факторов — минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка, параметры клинического статуса при рождении. В третьей модели к обозначенным факторам были добавлены модифицируемые факторы, связанные с заболеванием — возраст старта инфузионной терапии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, эффективность проводимой терапии, наличие эпизодов гипогликемии на фоне лечения. Анализ включал последовательное построение регрессионных моделей для каждого из изучаемых параметров ПМР с расширением включения объясняющих переменных и оценкой математической значимости каждой из них. Результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Определение факторов предикции показателей психомоторного развития, проанализированных с помощью иерархических регрессионных моделей

Модель 1 (включен показатель формы ВГИ; коэффициент детерминации = 0,510; p = <0,001)			
Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартное отклонение	Уровень значимости (p)
Константа уравнения регрессии ^a	214.8	9.24	<0.001*
Форма			
Фокальная-Диффузная	113.4	16.37	<0.001*
Атипичная-Диффузная	93.2	25.36	<0.001*
Модель 2 (включен показатель формы ВГИ, максимальной углеводной нагрузки, минимального уровня гликемии, клинического статуса при рождении; коэффициент детерминации = 0,683; p = <0,001; Δ коэффициента детерминации 0,1728; p = 0,002)			
Константа уравнения регрессии ^a	134.814	28.13	<0.001*
Форма			
Фокальная-Диффузная	104.478	15.26	<0.001*
Атипичная-Диффузная	80.948	22.75	<0.001*
Максимальная углеводная нагрузка	1.089	1.58	0.495
Минимальный уровень гликемии	0.583	8.99	0.949
Клинический статус при рождении (количество баллов по Апгар)			
4-6 баллов — более 7 баллов	-1.359	20.54	0.948
Менее 4 баллов — более 7 баллов	-46.005	58.97	0.440
Модель 3 (включен показатель формы ВГИ, максимальной углеводной нагрузки, минимального уровня гликемии, клинического статуса при рождении, возраст старта инфузии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, факта персистенции гипогликемий на фоне терапии; коэффициент детерминации = 0,775; p = <0,001; Δ коэффициента детерминации 0,0920, p=0,019)			
Константа уравнения регрессии ^a	122.598	27.94	<0.001*
Форма			
Фокальная-Диффузная	83.529	15.36	<0.001*
Атипичная-Диффузная	48.921	22.98	0.040*

Продолжение Таблицы 9

Максимальная углеводная нагрузка	0.251	1.59	0.876
Минимальный уровень гликемии	2.681	8.42	0.752
Клинический статус при рождении (количество баллов по Апгар)			
4-6 баллов — более 7 баллов	1.638	19.03	0.932
Менее 4 баллов — более 7 баллов	-51.693	53.79	0.343
Возраст старта инфузии глюкозой			
Поздний неонатальный-ранний неонатальный период	-21.368	24.42	0.387
Постнеонатальный-ранний неонатальный период	-82.311	23.70	<0.001*
Возраст старта инсулиностатической терапии			
Поздний неонатальный-ранний неонатальный период	-4.532	17.55	0.798
Постнеонатальный-ранний неонатальный период	34.783	22.62	0.132
Факт персистенции гипогликемии на фоне терапии	-15.154	15.34	0.329
Примечание – а - отражает референтный уровень, Δ - дельта, изменение коэффициента детерминации, р - уровень статистической значимости, * - статистически значимые различия			

При изучении исхода ПМР в целом в качестве объясняющей переменной использовалась форма заболевания, проведенный анализ выявил статистически достоверное влияние данной переменной на регрессионную модель. Модель была статистически достоверна ($p = <0.001$) и объясняла 51% вариаций признака. Вторая стадия моделирования предполагала включение в уравнение регрессии немодифицируемых факторов — максимальной углеводной нагрузки, минимального уровня гликемии, клинического статуса при рождении обследованных пациентов. Включение этих переменных сопровождалось статистически достоверным увеличением объясненной вариации признака на 17,2%, и в целом данная модель объясняла 68% вариации показателей ПМР, причем модель характеризовалась статистической достоверностью: $p = 0,002$. Во

второй модели подтверждалось сильное влияние формы заболевания ($p = <0.001$) на исход ПМР. При этом максимальная углеводная нагрузка, минимальный уровень гликемии, клинический статус при рождении не оказывали модифицирующего влияния на показатели ПМР детей с ВГИ ($p=0.495, 0.949, 0.948, 0.440$ соответственно). На третьей стадии моделирования в уравнение регрессии в качестве объясняющих переменных были включены такие модифицируемые факторы, как возраст старта инфузационной терапии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, эффективность проводимой терапии (наличие эпизодов гипогликемии на фоне лечения). Включение указанных признаков сопровождалось увеличением объясненной вариации на 9,2% что было статистически достоверным по сравнению с предыдущей моделью ($p=0.019$). В частности, было выявлено отрицательное влияние на ПМР назначения инфузационной терапии глюкозой в более поздние сроки (постнеонатальный период) по сравнению с назначением инфузационной терапии в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, сделано общее заключение о наиболее значимом влиянии на исход ПМР морфологического варианта ВГИ. Пациенты с фокальной формой ВГИ в подавляющем большинстве случаев (90%) имели благоприятный исход ПМР. Кроме того, установлено статистически достоверное положительное влияние на исход ПМР возраста старта инфузационной терапии глюкозой (наилучший исход в случае назначения инфузационной терапии в раннем неонатальном возрасте).

3.2.3 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 мозга в аспекте соответствия возрастным срокам формирования основных ритмов и факта наличия очаговой пароксизмальной эпилептиформной активности путем анализа протоколов ЭЭГ детей с ВГИ на протяжении всех этапов лечения. Фокус исследования был направлен на изучение двух основных нейрофизиологических характеристик: определение биоэлектрической активности со сменой доминирующих ритмов в сопоставлении с долженствующими для возраста, а также анализ наличия или отсутствия патологических очагов пароксизмальной эпилептиформной активности.

В качестве оцениваемых параметров исследовались доминирующая ритмическая активность, возраст возникновения альфа-ритма или альфа-подобной активности, наличие пароксизмальной эпилептиформной активности. В данный фрагмент исследования было включено 92 пациента с ВГИ, получившие комплексное лечение по поводу заболевания и имевшие данные протокола ЭЭГ. Медиана возраста проведения ЭЭГ составила 8 [3;15] месяцев. При анализе сформированности альфа-ритма у обследованных детей с ВГИ было установлено, что он отсутствовал у 65 (71%) пациентов и фиксировался у 27 человек, что составило 29% от всех включенных в этот фрагмент исследования детей. Полученный результат объясняется тем, что в норме появление альфа-ритма происходит в возрасте 12 и более месяцев, поэтому расценивать отсутствие альфа-ритма в качестве задержки формирования биоэлектрической активности головного мозга можно было только в возрасте старше 12 месяцев. В данном фрагменте исследования 43 пациента на момент проведения последнего исследования ЭЭГ имели возраст старше 12 месяцев. По результатам нашего исследования было установлено, что альфа-ритм был сформирован у 27 пациентов, что составило 62% от всех обследованных детей в возрасте старше 12 месяцев, при этом у 16 человек (38%) в возрасте старше 12 месяцев альфа-ритм не фиксировался, что свидетельствовало о замедлении формирования биоэлектрической активности по возрасту, данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Сформированность альфа-ритма в зависимости от возраста

Возраст проведения ЭЭГ	Альфа-ритм отсутствует	Альфа-ритм присутствует	Уровень значимости (p)
Возраст младше 12 месяцев	49 чел. (75,4%)	0 чел. (0%)	<0.001
Возраст старше 12 месяцев	16 чел. (24,6%)	27 чел. (100%)	

Представило интерес оценить связь сформированности альфа-ритма в возрасте более 12 месяцев в ассоциации с формой заболевания. Было установлено, что у подавляющего большинства пациентов с фокальной формой ВГИ альфа-ритм был сформирован в нормальные возрастные сроки, при этом более половины пациентов с диффузной формой ВГИ в возрасте старше 12 месяцев не имели альфа-ритма, данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Сформированность альфа-ритма в зависимости от формы врожденного гиперинсулинизма у пациентов старше 12 месяцев

Появление альфа-ритма	Атипичная форма	Диффузная форма	Фокальная форма
Альфа-ритм отсутствует	2 чел. (33.3%)	10 чел. (58.8%)	4 чел. (20 %)
Альфа-ритм присутствует	4 чел. (66.7%)	7 чел. (41.2%)	16 чел. (80%)

Гипокетотическая гипогликемия является серьезным метаболическим повреждающим фактором, вызывая как задержку ПМР, замедление формирования ритмической активности головного мозга по возрасту, так и результируя в виде формирования очагов патологической пароксизмальной эпилептиформной активности, что является отражением выраженности травмирующего эффекта гипогликемии как метаболической катастрофы.

Формирование очага патологической пароксизмальной эпилептиформной активности и дальнейшая его реализация в виде судорожного синдрома является угрожающим состоянием, которое может привести к неблагоприятным последствиям, усугубляя тем самым исходы заболевания. Это обуславливает важность изучения представленности наличия патологической пароксизмальной эпилептиформной активности в когорте пациентов с ВГИ и влияния различных факторов на ее появление.

По результатам анализа полученных данных, в отношении регистрации патологической пароксизмальной активности отмечалось следующее распределение: она была зафиксирована у 27 пациентов (29%) и отсутствовала у 65 пациентов (71%), что отражено в Таблице 12. Среди пациентов, имевших патологическую пароксизмальную терапию, нуждались в противоэпилептической терапии 18 человек (66,6%). Все пациенты, получающие противоэпилептическую терапию, имели судорожный синдром в анамнезе.

Таблица 12 – Наличие патологической пароксизмальной активности в зависимости от формы врожденного гиперинсулинизма

Наличие пароксизмальной активности	Атипичная форма	Диффузная форма	Фокальная форма
Отсутствует	10 чел. (83.3%)	29 чел. (63%)	26 чел. (76.5 %)
Присутствует	2 чел. (16.7%)	17 чел. (37%)	8 чел. (23.5%)

Таким образом, больше половины пациентов имели сформированный в срок альфа-ритм, преимущественно все они имели фокальную форму ВГИ. Патологическая пароксизмальная активность фиксировалась в 29% случаев, большая часть пациентов с зафиксированной патологической пароксизмальной активностью нуждалась в противоэпилептической терапии.

Следующим этапом было проанализировано влияние различных факторов, ассоциированных с заболеванием, на нейрофизиологические характеристики пациентов, получивших лечение по поводу ВГИ. В качестве факторов, изученных с точки зрения возможной ассоциации с нейрофизиологическим исходом заболевания, были изучены следующие факторы: форма заболевания, возраст дебюта заболевания и верификации диагноза, минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка. С помощью метода иерархического регрессионного анализа было проведено последовательное этапное построение моделей с расширением спектра объясняющих переменных и оценкой их возможного влияния на вероятность формирования альфа-ритма. В качестве объясняющей переменной первой модели использовалась форма заболевания. Во второй модели спектр объясняющих переменных расширялся за счет добавления немодифицируемых факторов — минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка. В третьей модели к обозначенным факторам были добавлены модифицируемые факторы, связанные с заболеванием — возраст старта инфузационной терапии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, эффективность проводимой терапии, наличие эпизодов гипогликемии на фоне лечения. Анализ включал последовательное построение регрессионных моделей для анализа формирования альфа-ритма с расширением включения объясняющих переменных и оценкой математической значимости каждой из них. Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Определение факторов предикции формирования альфа-ритма, проанализированных с помощью иерархических регрессионных моделей

Модель 1 (включен показатель формы ВГИ; коэффициент детерминации = 0,144; p = 0.007)			
Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартное отклонение	Уровень значимости (p)
Константа уравнения регрессии ^a	1.72	0.410	<0.001*

Продолжение Таблицы 13

Форма			
Атипичная-Диффузная	-1.02	0.737	0.165
Фокальная-Диффузная	-1.60	0.535	0.003*
Модель 2 (включен показатель формы ВГИ, максимальной углеводной нагрузки, минимального уровня гликемии; коэффициент детерминации = 0,241; p = 0,002; Δ коэффициента детерминации 0,097; p = 0,027)			
Константа уравнения регрессии ^a	-0.703	1.01	0.490
Форма			
Атипичная-Диффузная	-1.218	0.788	0.122
Фокальная-Диффузная	-2.080	0.616	<0.001*
Максимальная углеводная нагрузка	0.163	0.07	0.02*
Минимальный уровень гликемии	0.879	0.57	0.123
Модель 3 (включен показатель формы ВГИ, максимальной углеводной нагрузки, минимального уровня гликемии, возраст старта инфузии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, факта персистенции гипогликемий на фоне терапии; коэффициент детерминации = 0,282; p = 0,016; Δ коэффициента детерминации 0,041, p=0,659)			
Константа уравнения регрессии ^a	0.219	1.28	0.864
Форма			
Атипичная-Диффузная	-1.446	0.84	0.086
Фокальная-Диффузная	-2.231	0.75	0.003*
Углеводная нагрузка	0.152	0.07	0.035*
Минимальный уровень гликемии	0.713	0.63	0.260
Возраст старта инфузии глюкозой			
Поздний неонатальный-ранний неонатальный период	0.709	1.48	0.634
Постнеонатальный-ранний неонатальный период	1.196	0.88	0.175
Возраст старта инсулиностатической терапии			

Продолжение Таблицы 13

Поздний неонатальный-ранний неонатальный период	-0.471	0.851	0.580
Постнеонатальный-ранний неонатальный период	-0.936	0.865	0.279
Факт персистенции гипогликемии на фоне терапии	-0.170	0.693	0.807
Примечание – а - отражает референтный уровень, Δ - дельта, изменение коэффициента детерминации, р - уровень статистической значимости, * - статистически значимые различия			

При изучении формирования альфа-ритма в качестве объясняющей переменной использовалась форма заболевания, проведенный анализ выявил статистически достоверное влияние данной переменной на регрессионную модель. Модель была статистически достоверна ($p = 0.007$) и объясняла 14% вариаций признака. Вторая стадия моделирования предполагала включение в уравнение регрессии немодифицируемых факторов — максимальной углеводной нагрузки, минимального уровня гликемии. Включение этих переменных сопровождалось увеличением объясненной вариации признака на 2,7%, и в целом данная модель объясняла 28% вариации формирования альфа-ритма, причем модель характеризовалась статистической достоверностью: $p = 0,016$. Во второй модели подтверждалось сильное влияние фокальной формы заболевания ($p = 0.003$) на исход формирования альфа-ритма, при этом также было установлено влияние максимальной углеводной нагрузки на формирование альфа-ритма ($p=0.02$). На третьей стадии моделирования в уравнение регрессии в качестве объясняющих переменных были включены такие модифицируемые факторы, как возраст старта инфузационной терапии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, эффективность проводимой терапии (наличие эпизодов гипогликемии на фоне лечения). Включение указанных признаков сопровождалось увеличением объясненной вариации на 4.1%. На данном этапе моделирования было подтверждено влияние фокальной формы ВГИ ($p=0.003$), а также максимальной углеводной нагрузки на формирование альфа-ритма ($p=0.035$).

Подобный иерархический регрессионный анализ был проведен для определения влияния факторов, связанных с заболеванием, на риск формирования патологической пароксизмальной активности. В качестве объясняющей переменной первой модели использовалась форма заболевания. Во второй модели спектр объясняющих переменных расширялся за счет добавления немодифицируемых факторов — минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка. В третьей модели к обозначенным факторам были добавлены модифицируемые факторы, связанные с заболеванием — возраст старта инфузационной терапии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, эффективность проводимой терапии, наличие эпизодов гипогликемии на фоне лечения. Анализ включал последовательное построение регрессионных моделей для анализа формирования патологической пароксизмальной активности с расширением включения объясняющих переменных и оценкой математической значимости каждой из них. Результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Определение факторов предикции формирования патологической пароксизмальной активности, проанализированных с помощью иерархических регрессионных моделей

Модель 1 (включен показатель формы ВГИ; коэффициент детерминации = 0,04; p = 0.241)			
Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартное отклонение	Уровень значимости (p)
Константа уравнения регрессии ^a	-0.534	0.305	0.080
Форма			
Атипичная-Диффузная	-1.075	0.833	0.197
Фокальная-Диффузная	-0.645	0.507	0.203
Модель 2 (включен показатель формы ВГИ, максимальной углеводной нагрузки, минимального уровня гликемии; коэффициент детерминации = 0,08; p = 0,231; Δ коэффициента детерминации 0,04; p = 0.252)			

Продолжение Таблицы 14

Константа уравнения регрессии ^a	0.793	0.92	0.391
Форма			
Атипичная-Диффузная	-1.076	0.846	0.203
Фокальная-Диффузная	-0.462	0.529	0.383
Максимальная углеводная нагрузка	-0.094	0.06	0.478
Минимальный уровень гликемии	-0.357	0.50	0.117
<p>Модель 3 (включен показатель формы ВГИ, максимальной углеводной нагрузки, минимального уровня гликемии, возраст старта инфузии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, факта персистенции гипогликемий на фоне терапии; коэффициент детерминации = 0,245; p = 0,043; Δ коэффициента детерминации 0,16, p=0,038)</p>			
Константа уравнения регрессии ^a	-0.611	1.25	0.627
Форма			
Атипичная-Диффузная	0.574	0.914	0.530
Фокальная-Диффузная	-0.560	0.649	0.388
Максимальная углеводная нагрузка	-0.073	0.06	0.243
Минимальный уровень гликемии	-0.249	0.569	0.661
Возраст старта инфузии глюкозой			
Поздний неонатальный-ранний неонатальный период	-0.22	1.37	0.871
Постнеонатальный-ранний неонатальный период	-1.25	0.76	0.100
Возраст старта инсулиностатической терапии			
Поздний неонатальный-ранний неонатальный период	0.143	0.95	0.881
Постнеонатальный-ранний неонатальный период	1.941	0.90	0.032*
Факт персистенции гипогликемий на фоне терапии	-0.170	0.693	0.807
Примечание – а - отражает референтный уровень, Δ - дельта, изменение коэффициента детерминации, р - уровень статистической значимости, * - статистически значимые различия			

При изучении формирования патологической пароксизмальной активности в качестве объясняющей переменной использовалась форма заболевания, проведенный анализ выявил статистически достоверное влияние данной переменной на регрессионную модель. Модель была статистически недостоверна ($p = 0.241$) и объясняла всего 4% вариаций признака, следовательно, форма ВГИ не имела влияния на формирование патологической пароксизмальной активности. Вторая стадия моделирования предполагала включение в уравнение регрессии немодифицируемых факторов — максимальной углеводной нагрузки, минимального уровня гликемии. Включение этих переменных сопровождалось увеличением объясненной вариации признака на 4%, и в целом данная модель объясняла 8% вариации формирования патологической пароксизмальной активности, при этом данная модель также являлась недостоверной: $p = 0,252$. Объясняющие переменные, включенные в данный этап моделирования, достоверно не влияли на возникновение патологической пароксизмальной активности. На третьей стадии моделирования в уравнение регрессии в качестве объясняющих переменных были включены такие модифицируемые факторы, как возраст старта инфузионной терапии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, эффективность проводимой терапии (наличие эпизодов гипогликемии на фоне лечения). Включение указанных признаков сопровождалось увеличением объясненной вариации на 16%, что характеризовалось значимым уровнем достоверности ($p=0.043$). На данном этапе моделирования было установлено влияние возраста старта инсулиностатической терапии на формирование патологической пароксизмальной активности ($p=0.032$).

Таким образом, сделано заключение о наиболее значимом влиянии на формирование альфа-ритма морфологического варианта ВГИ, а именно, фокальной формы ВГИ. Кроме того, была выявлена ассоциация скорости утилизации глюкозы на формирование альфа-ритма — чем больше была скорость утилизации глюкозы, тем выше была вероятность появления альфа-ритма. 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.

Статистически подтвержденное влияние формы ВГИ на формирование и становление физиологической биоэлектрической активности головного мозга определило интерес к уточнению прогностического значения влияние фокальной формы ВГИ на возникновение альфа-ритма. Методом построения кривой Каплана-Майера, 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 4.

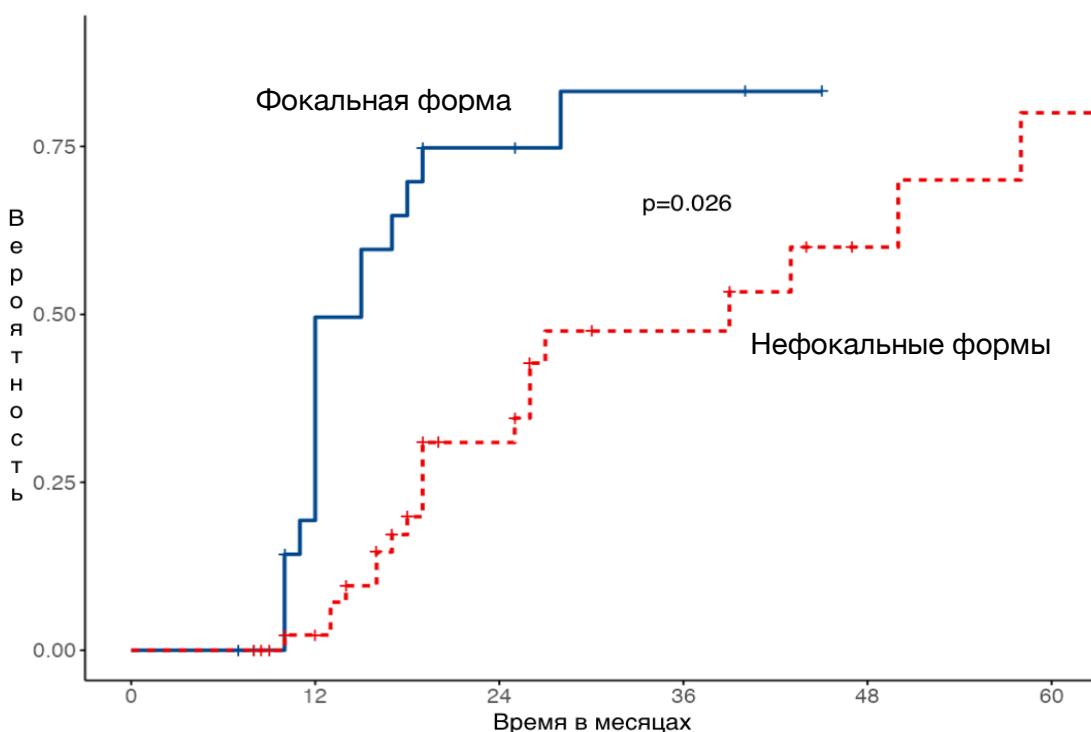


Рисунок 4 – Предикция формирования альфа-ритма при фокальных и нефокальных формах врожденного гиперинсулинизма (кривые Каплана-Майера)

В ходе нашего исследования был проведен комплексный анализ показателей психомоторного развития детей с ВГИ в исходе лечения, включавший в себя клиническую оценку психического и моторного развития пациентов с ВГИ в сочетании с оценкой нейрофизиологических параметров, определяющих патофизиологическую основу полученных клинических результатов. По результатам клинической оценки параметров ПМР установлено, что значимым предиктором благоприятного исхода ПМР является форма заболевания, а именно, фокальная форма ВГИ (подавляющее большинство пациентов с фокальной формой ВГИ (90%) не имели задержки ПМР). Также к числу факторов, определивших лучшие показатели ПМР, был отнесен возраст старта инфузионной терапии глюкозой (ранний неонатальный период). На этапе анализа нейрофизиологических основ состояния ЦНС получены данные, подтверждающие ассоциацию фокальной формы ВГИ с более высокой вероятностью формирования альфа-ритма в физиологические сроки, что отражает сонаправленность с ранее полученными клиническими результатами. Кроме того, на формирование альфа ритма достоверно оказывала влияние максимальная углеводная нагрузка, которую получали пациенты с ВГИ, что, учитывая характер заболевания, отражало обеспечение адекватной инфузионной терапии и предотвращение эпизодов гипогликемии посредством дотации высокопроцентных растворов глюкозы. В отношении формирования патологической пароксизмальной активности, выявленной у 29% пациентов, было установлено, что достоверно чаще она была зафиксирована у пациентов, которым специфическая инсулиностатическая терапия была назначена в постнеонатальном периоде (в более поздние сроки). Позднее назначение инсулиностатической терапии ассоциировано с риском развития тяжелых эпизодов гипогликемии в условиях отсутствия супрессия секреции инсулина, а также вероятностью развития осложнений, ассоциированных с инфузионной терапией высокопроцентными растворами глюкозы.

Подводя итог данного раздела работы, посвященного изучению показателей ПМР и нейрофизиологических характеристик пациентов, получивших лечение по поводу ВГИ, можно сделать заключение о наиболее значимом влиянии на исход ПМР морфологического варианта ВГИ (фокальной формы ВГИ), что нашло подтверждение в изучении нейрофизиологических характеристик ЦНС у когорты пациентов с ВГИ.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА НОВОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОИЗОТОПНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМЕ

4.1 Характеристика результатов радиоизотопного исследования, полученных методом традиционного количественного анализа

Отсутствие макроструктурных изменений поджелудочной железы при ВГИ определяет неинформативность таких классических методов визуализации, как ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография в отношении определения распространенности патологического процесса и топической диагностики участков гиперсекреции инсулина [8]. Внедрение метода функциональной радионуклидной визуализации ПЭТ/КТ и ПЭТ-МРТ с ^{18}F -ДОФА положило начало новому этапу в оказании помощи детям с ВГИ. В основе данного метода лежит тот факт, что в наиболее секреторно-активных бета-клетках поджелудочной железы метаболизм дофамина значительно возрастает, это позволяет детектировать пораженные бета-клетки поджелудочной железы. В случае фокальной формы захват радиофармпрепарата будет локально увеличен в области пораженной ткани поджелудочной железы, в случае диффузной формы ВГИ захват радиофармпрепарата будет относительно равномерным, атипичная форма ВГИ все еще представляет собой диагностическую сложность, характеризуется мозаичным распределением пораженных бета-клеток в поджелудочной железе, данная форма ВГИ может быть установлена исключительно по результатам гистологического исследования. Общепринятым количественным методом интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в настоящее время является расчет ПИ, который представляет собой отношение максимального стандартизированного индекса накопления радиофармпрепарата (SUV_{max}) к следующему по величине максимальному стандартизированному индексу

накопления радиофармпрепарата. При значении ПИ выше 1,5 диагностируется фокальная форма ВГИ, при значении менее 1,3 диагностируется диффузная форма ВГИ, значения ПИ в диапазоне от 1,3 до 1,5 не позволяют однозначно установить форму заболевания и требуют дополнительного анализа и комплексного подхода, включая анализ результатов генетического исследования, интраоперационной биопсии. К тому же корректная диагностика мультифокальной формы ВГИ с помощью существующего метода интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА может представлять определенную сложность, учитывая, что в случае наличия нескольких отчетливых очагов гиперфиксации РФП, расчетный показатель ПИ может соответствовать значению менее 1,3, соответствующему диффузной форме ВГИ. Дополнением к количественному анализу результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА является визуальная оценка изображения специалистом, недостатком данного метода является высокая степень субъективности, отсутствие четких критериев той или иной формы заболевания, что не исключает вероятности ошибки.

Таким образом, радиоизотопная диагностика формы ВГИ имеет исключительную важность в определении тактики лечения данного заболевания и представляет собой непростую задачу — пациентам с фокальной формой ВГИ показано хирургическое лечение в объеме резекции очага гиперсекреции инсулина, ведущее к полному выздоровлению ребенка. Пациенты с фармакорезистентной диффузной и атипичной формой получают хирургическое лечение в объеме тотальной или субтотальной панкреатэктомии. Если же терапевтические возможности не исчерпаны, пациенты с нефокальными формами получают консервативную терапию для поддержания нормогликемии в случае чувствительности к инсулиностатическим препаратам. Таким образом, от корректной диагностики формы ВГИ зависит метод лечения и исход заболевания, что в особенности актуально для пациентов с фокальной формой ВГИ. Как было упомянуто ранее, существующие методы интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА имеют ряд недостатков и неточностей, что определяет актуальность поиска способов их усовершенствования.

Всего в нашем исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА была проведена 103 пациентам, имевшим показания к проведению данного исследования. По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у исследуемой группы было установлено, что у 51 пациента ПИ соответствовал значениям диффузной формы заболевания; 34 пациента имели ПИ, характерный для фокальной формы заболевания и у 18 пациентов ПИ находился в диапазоне от 1,3 до 1,5, данные представлены на Рисунке 5.

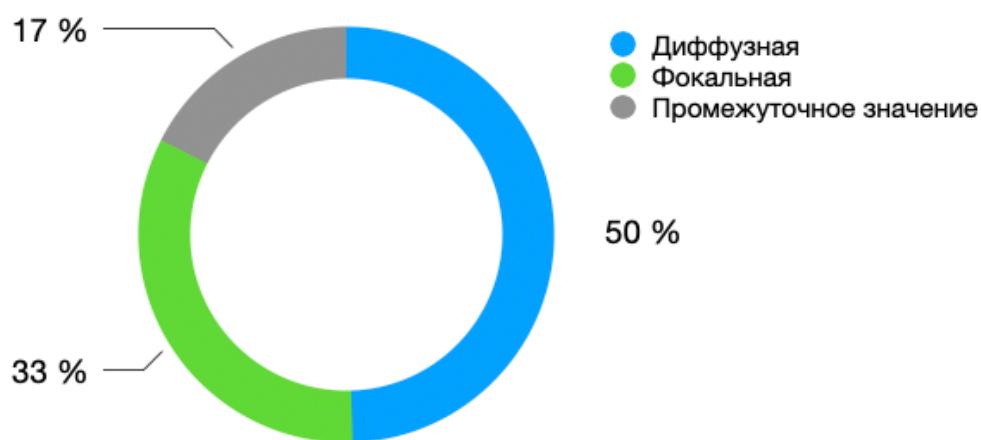


Рисунок 5 – Результаты радиоизотопного исследования в зависимости от значения панкреатического индекса

Определение формы ВГИ у детей, имеющих промежуточные значения ПИ, представляет диагностическую сложность, тактика ведения определяется по интегральной совокупности клинико-лабораторно-инструментальных, включая данные молекулярно-генетического исследования ребенка и его родителей, что несомненно приводит к удлинению диагностического процесса, увеличивая риски неблагоприятных последствий гипогликемии. Это определяет актуальность разработки новых подходов к интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА.

Исходя из цели нашего исследования, была поставлена задача поиска новых количественных методов интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -

ДОФА, для решения этой задачи была сформирована группа пациентов, имевших гистологически подтвержденную форму ВГИ. Включение в эту группу основывалось на том, что пациентам было проведено ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА, оперативное лечение, гистологическое исследование поджелудочной железы и оценен исход заболевания (срок наблюдения в послеоперационном этапе не менее 6 месяцев). Таким образом, в данный раздел исследования, посвященный оптимизации методов интерпретации ПЭТ-изображений, было включено 63 пациента, имевших как данные ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА (изображения на 10-минутных сканах, выполненных в зависимости от момента введения радиофармпрепарата на 10-20 минуте, на 30-40 минуте, на 40-50 минуте, на 50-60 минуте с заключением врача-радиолога), так и результаты гистологического исследования — таким образом, были включены пациенты, получившие хирургическое лечение по поводу ВГИ и имевшие морфологическую верификацию формы ВГИ. Заключение по результатам ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА осуществлялось стандартным методом, включающим в себя визуальную оценку изображения врачом-радиологом и количественный анализ с расчетом ПИ.

Пациентам, у которых по результатам ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА была диагностирована фокальная форма ВГИ было проведено хирургическое лечение в объеме резекции очага гиперсекреции инсулина. Пациентам с нефокальными формами ВГИ, исчерпавшим терапевтические возможности консервативного лечения ВГИ, также было показано хирургическое лечение — под контролем экспресс-биопсии выполнялись различные виды панкреатэктомии. Все пациенты, получившие хирургическое лечение, имели морфологическое заключение о форме ВГИ по результатам гистологического исследования. Морфологическое заключение о форме ВГИ подкреплялось оценкой клинического исхода по истечении как минимум 6 месяцев после проведенного лечения. Описание результатов радиоизотопного, генетического, морфологического исследования с описанием хирургического лечения и клинического исхода представлено в Таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, которым было выполнено радиоизотопное исследование, хирургическое лечение и морфологическая верификация формы заболевания с указанием результатов генетического исследования

Пациент	Форма по ПЭТ	ПИ	Локализация очага	Генетика	Операция	Гистологическое заключение	Клинический исход через 6 и более месяцев
1	Менее 1,3	1.15	Диффузная	ABCC8	Субтотальная резекция (97-98%)	диффузная	Инсулиностатическая терапия после операции
2	Менее 1,3	1.13	Диффузная	ABCC8	Субтотальная резекция (95-98%)	диффузная	Инсулиностатическая терапия после операции
3	Менее 1,3	1.0	Диффузная	ABCC8 KCNJ11	Субтотальная резекция (98-99%)	диффузная	Диабет
4	Менее 1,3	1.23	Диффузная	KCNJ11	Субтотальная резекция (98-99%)	диффузная	Диабет
5	Менее 1,3	1.01	Диффузная	ABCC8	Субтотальная резекция (98%)	диффузная	Инсулиностатическая терапия после операции
6	Менее 1,3	1.07	Диффузная	ABCC8	Субтотальная резекция	диффузная	Инсулиностатическая терапия после операции
7	Менее 1,3	1.1	Диффузная не обнаружено		Субтотальная резекция	диффузная	Выздоровление
8	Менее 1,3	1.07	Диффузная не обнаружено		Субтотальная резекция (99%)	диффузная	Диабет
9	Менее 1,3	1.16	Диффузная	ABCC8	Субтотальная резекция (97-98%)	диффузная	Инсулиностатическая терапия после операции
10	Менее 1,3	1.14	Диффузная	CACNA1D	Субтотальная резекция (99%)	диффузная	Инсулиностатическая терапия после операции
11	Менее 1,3	1.11	Диффузная не обнаружено		Субтотальная резекция (99%)	диффузная	Диабет

Продолжение Таблицы 15

Пациент	Форма по ПЭТ	ПИ	Локализация очага	Генетика	Операция	Гистологическое заключение	Клинический исход через 6 и более месяцев
12	Менее 1,3	1.21	Диффузная	ABCC8	Субтотальная резекция (98-99%)	диффузная	Инсулиностатическая терапия после операции
13	Менее 1,3	1.12	Диффузная	ABCC8	Субтотальная резекция (98-99%)	диффузная	Диабет
14	Менее 1,3	1.03	Диффузная	не делали	Субтотальная резекция (99%)	диффузная	Диабет
15	Менее 1,3	1.14	Диффузная	KCNJ11	Лапароскопическая резекция хвоста и тела поджелудочной железы (50%)	диффузная	выздоровление
16	Менее 1,3	1.03	Диффузная	KCNJ11	Тотальная резекция (100%)	диффузная	Диабет
17	Менее 1,3	1.03	Хвост	не обнаружено	Лапароскопическая резекция хвоста поджелудочной железы (резекция 12% железы)	фокальная	выздоровление
18	Менее 1,3	1.22	Хвост и головка	ABCC8	Лапароскопическая резекция хвоста поджелудочной железы. Энуклеация очага в головке.	фокальная	выздоровление
19	Менее 1,3	1.2	Головка и тело	не обнаружено	Проксимальная панкреатэктомия (70%)	фокальная	выздоровление
20	Более 1,5	1.87	Диффузная	KCNJ11 HNF4A	Субтотальная резекция	диффузная	Диабет
21	Более 1,5	3.17	Хвост	ABCC8	Резекция хвоста и тела железы.	фокальная	Выздоровление

Продолжение Таблицы 15

Пациент	Форма по ПЭТ	ПИ	Локализация очага	Генетика	Операция	Гистологическое заключение	Клинический исход через 6 и более месяцев
22	Более 1,5	1.85	Тело	ABCC8	Резекция тела	фокальная	выздоровление
23	Более 1,5	3.59	Головка	ABCC8	Резекция головки Панкреатоно анастомоз по Py.	фокальная	выздоровление
24	Более 1,5	1.54	Хвост и тело	ABCC8	Резекция тела и хвоста поджелудочной железы.	фокальная	выздоровление
25	Более 1,5	2.08	Головка	ABCC8	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Py.	фокальная	выздоровление
26	Более 1,5	2.58	Головка	ABCC8	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Py.	фокальная	выздоровление
27	Более 1,5	1.9	Тело	ABCC8 KCNJ11	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Py.	фокальная	выздоровление
28	Более 1,5	2.32	Головка	ABCC8	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Py.	фокальная	выздоровление
29	Более 1,5	1.9	Головка	KCNJ11	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Py.	фокальная	выздоровление

Продолжение Таблицы 15

Пациент	Форма по ПЭТ	ПИ	Локализация очага	Генетика	Операция	Гистологическое заключение	Клинический исход через 6 и более месяцев
30	Более 1,5	2.84	Головка	ABCC8	Резекция головки поджелудочной железы.	фокальная	выздоровление
31	Более 1,5	1.87	Головка	не обнаружено	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
32	Более 1,5	2.16	Тело и головка	ABCC8	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
33	Более 1,5	1.53	Головка	не делали	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
34	Более 1,5	3.05	Головка	ABCC8	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
35	Более 1,5	2.06	Хвост	нет данных	Резекция хвоста поджелудочной железы.	фокальная	выздоровление
36	Более 1,5	1.68	Головка	не делали	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
37	Более 1,5	2.25	Головка	ABCC8	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление

Продолжение Таблицы 15

Пациент	Форма по ПЭТ	ПИ	Локализация очага	Генетика	Операция	Гистологическое заключение	Клинический исход через 6 и более месяцев
38	Более 1,5	2.78	Головка	не делали	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
39	Более 1,5	2.47	Тело	ABCC8 GCK	Атипичная резекция поджелудочной железы	фокальная	выздоровление
40	Более 1,5	1.74	Головка	не делали	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
41	Более 1,5	2.11	Хвост	ABCC8	Лапароскопическая резекция хвоста поджелудочной железы	фокальная	выздоровление
42	Более 1,5	1.71	Головка	ABCC8	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
43	Более 1,5	1.91	Хвост	не делали	Лапароскопическая резекция хвоста поджелудочной железы (40%)	фокальная	выздоровление
44	Более 1,5	1.8	Хвост	не делали	Лапароскопическая резекция хвоста и тела поджелудочной железы (70%)	фокальная	выздоровление
45	Более 1,5	1.87	Головка	ABCC8	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	атипичная	выздоровление

Продолжение Таблицы 15

Пациент	Форма по ПЭТ	ПИ	Локализация очага	Генетика	Операция	Гистологическое заключение	Клинический исход через 6 и более месяцев
46	Более 1,5	2.97	Головка	ABCC8	Резекция головки поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Py.	атипичная	выздоровление
47	Более 1,5	1.57	Головка и тело	ABCC8	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Py.	атипичная	выздоровление
48	Более 1,5	2.07	Головка и тело	не делали	Субтотальная резекция поджелудочной железы (95%) Панкреатоно анастомоз по Py.	атипичная	выздоровление
49	Более 1,5	2.06	Головка и тело	не делали	Субтотальная резекция поджелудочной железы (85%) Панкреатоно анастомоз по Py.	атипичная	выздоровление
50	Более 1,5	1.84	Головка	ABCC8	Проксимальная гемипанкреатэк томия (70%) Панкреатоанастомоз по Py.	атипичная	выздоровление
51	серая зона	1.5	Тело	не обнаружено	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Py.	фокальная	выздоровление

Продолжение Таблицы 15

Пациент	Форма по ПЭТ	ПИ	Локализация очага	Генетика	Операция	Гистологическое заключение	Клинический исход через 6 и более месяцев
52	серая зона	1.49	Головка	ABCC8	05.10.2020 Резекция головки и тела поджелудочной железы (70%), с формированием панкреатоноанастомоза по Ру.	фокальная	выздоровление
53	серая зона	1.43	Тело	ABCC8	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоноанастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
54	серая зона	1.45	Головка	ABCC8	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоноанастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
55	серая зона	1.4	Хвост и тело	не делали	Лапароскопическая резекция хвоста и тела поджелудочной железы	фокальная	выздоровление
56	серая зона	1.36	Хвост	ABCC8	Лапароскопическая резекция хвоста и тела поджелудочной железы	фокальная	выздоровление
57	серая зона	1.39	Хвост	ABCC8	Лапароскопическая резекция хвоста поджелудочной железы	фокальная	выздоровление

Продолжение Таблицы 15

Пациент	Форма по ПЭТ	ПИ	Локализация очага	Генетика	Операция	Гистологическое заключение	Клинический исход через 6 и более месяцев
58	серая зона	1.42	Головка	HNF4A	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	фокальная	выздоровление
59	серая зона	1.49	Головка	ABCC8	Резекция головки и тела поджелудочной железы. Панкреатоно анастомоз по Ру.	атипичная	выздоровление
60	серая зона	1.3	Головка и тело	ABCC8	Резекция головки и тела поджелудочной железы (65%). Панкреатоно анастомоз по Ру.	атипичная	Инсулиностатическая терапия после операции
61	серая зона	1.45	Головка и тело	PMM2	Резекция головки и тела поджелудочной железы (65%). Панкреатоно анастомоз по Ру.	атипичная	Инсулиностатическая терапия после операции
62	серая зона	1.47	Головка	ABCC8	Проксимальная панкреатэктомия (75%), панкреатоно анастомоз с петлей по Ру.	атипичная	Инсулиностатическая терапия после операции
63	серая зона	1.42	Тело	ABCC8	Субтотальная резекция поджелудочной железы (95%)	атипичная	выздоровление

По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в группе детей, имевших гистологическую верификацию формы ВГИ, значения ПИ более 1,5 (соответствующие фокальной форме) имели 30 пациентов; значения ПИ менее 1,3 (соответствующие диффузной форме) имели 20 пациентов; неопределенные значения ПИ в диапазоне от 1,3 до 1,5 были обнаружены у 13 пациентов. При сопоставлении результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с результатами гистологического исследования и клинического исхода через 6 и более месяцев после проведенного хирургического лечения, окончательно верифицирующего морфологическую форму ВГИ, было установлено, что в ряде случаев данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА расходились с данными гистологического исследования и клинического исхода, что отражено на Рисунке 6.

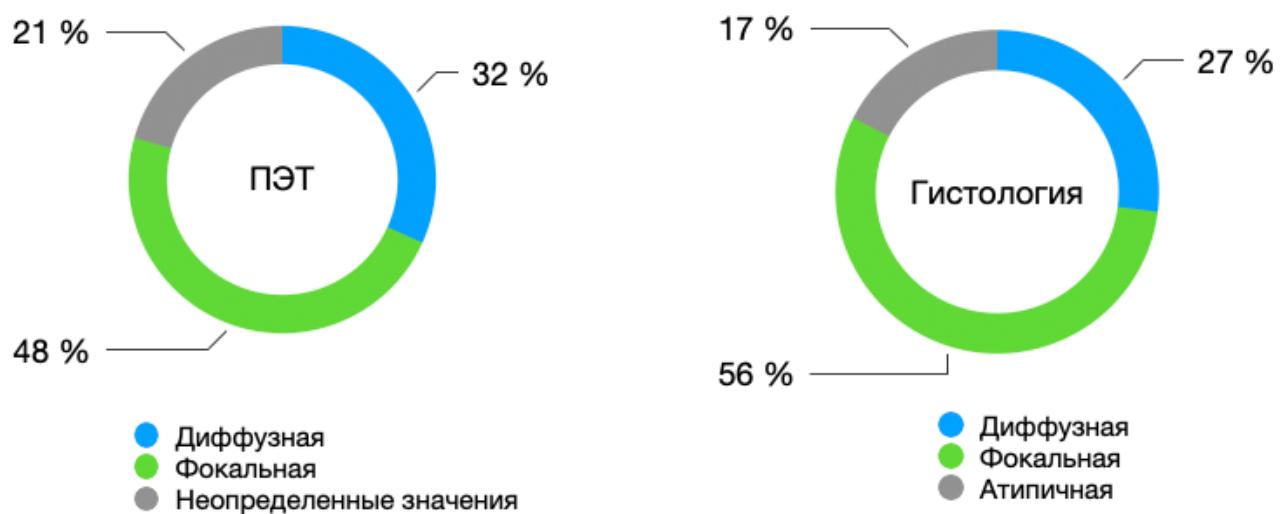


Рисунок 6 – Распределение пациентов по форме врожденного гиперинсулинизма в зависимости от результатов радиоизотопного исследования и в зависимости от результатов гистологического исследования

В частности, у троих пациентов, имевших значение панкреатического индекса менее 1,3 (соответствует диффузной форме), результаты гистологического исследования биоптатов поджелудочной железы констатировало фокальную форму ВГИ, что было подтверждено клиническим наблюдением в течение длительного периода (более 6 месяцев) — у данной группы пациентов было констатировано метаболическое выздоровление в результате хирургического лечения. При этом у одного из описанных пациентов имелись результаты генетического исследования, также соответствующие фокальной форме ВГИ (гетерозиготный вариант в гене ABCC8, унаследованный от отца). Кроме того, у шести пациентов со значением панкреатического индекса более 1,5 (соответствует фокальной форме ВГИ) результаты гистологического исследования свидетельствовали об атипичной форме ВГИ, при этом у 4 пациентов результаты генетического исследования соответствовали фокальной форме ВГИ (гетерозиготный вариант в гене ABCC8). В отношении клинического исхода заболевания у всех пациентов данной группы было констатировано выздоровление в результате хирургического лечения. Один пациент со значением панкреатического индекса равным 1,87 (соответствует фокальной форме) по результатам гистологического исследования имел диффузную форму ВГИ, клинически в исходе субтотальной резекции поджелудочной железы у данного пациента развился специфический тип сахарного диабета. Все случаи несовпадения результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с результатами гистологического исследования и клинического исхода представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Пациенты, имевшие несоответствие результатов радиоизотопного исследования с результатами гистологического исследования и клиническим исходом

Пациент	Панкреатический индекс	Гистологическое заключение	Генетика	Клинический исход через 6 и более месяцев после лечения
1	1.03	Фокальная форма	не обнаружено	Выздоровление
2	1.22	Фокальная форма	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	Выздоровление
3	1.2	Фокальная форма	не обнаружено	Выздоровление
4	1.84	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	Выздоровление
5	2.06	Атипичная форма	не делали	Выздоровление
6	2.07	Атипичная форма	не делали	Выздоровление
7	1.87	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	Выздоровление
8	2.97	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	Выздоровление
9	1.57	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	Выздоровление
10	1.87	Диффузная	Гомозиготный вариант в гене KCNJ11 Гетерозиготный вариант в гене HNF4A	Диабет
Примечание – ABCC8 - ген АТФ-связывающего кассетного транспортера подсемейства C8, KCNJ11 - калиевый канал внутреннего выпрямления подсемейство J, член 11, HNF4A - ген ядерного фактора гепатоцитов 4-альфа				

Кроме того, определенную диагностическую сложность представляло обследование и дальнейшее ведение пациентов со значением панкреатического индекса в диапазоне от 1,3 до 1,5. Количество пациентов с подобными результатами ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА, имеющих морфологическую верификацию

формы ВГИ, в нашем исследовании составило 13 человек. У восьмерых по результатам гистологического исследования была диагностирована фокальная форма ВГИ, что нашло свое подтверждение также и в клиническом исходе лечения заболевания — выздоровлении пациентов. У пятерых пациентов с неопределенными значениями панкреатического индекса морфологическое исследование обнаружило признаки атипичной формы ВГИ, при этом у двоих пациентов в исходе лечения было достигнуто выздоровление, тогда как у троих пациентов произошел рецидив заболевания, потребовавший назначения инсулиностатической терапии в послеоперационном периоде, на этом фоне достигнута компенсация заболевания. Результаты клинических, радиоизотопных, морфологических данных пациентов, имеющих промежуточные значения панкреатического индекса представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Пациенты, имевшие неопределенные значения панкреатического индекса

Пациент	Панкреатический индекс	Гистологическое заключение	Генетика	Клинический исход через 6 и более месяцев после лечения
1	1.5	фокальная	не обнаружено	выздоровление
2	1.49	фокальная	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8, унаследованный от отца	выздоровление
3	1.43	фокальная	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8, унаследованный от отца	выздоровление
4	1.45	фокальная	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8, унаследованный от отца	выздоровление
5	1.4	фокальная	не делали	выздоровление
6	1.36	фокальная	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	выздоровление
7	1.32	фокальная	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	выздоровление
8	1.42	фокальная	Гетерозиготный вариант в гене HNF4A	выздоровление
9	1.49	атипичная	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	выздоровление

Продолжение Таблицы 17

Пациент	Панкреатический индекс	Гистологическое заключение	Генетика	Клинический исход через 6 и более месяцев после лечения
10	1.3	атипичная	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	инсулиностатическая терапия после операции
11	1.45	атипичная	Гетерозиготный вариант в гене PMM2	инсулиностатическая терапия после операции
12	1.47	атипичная	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8	инсулиностатическая терапия после операции
13	1.42	атипичная	Гетерозиготный вариант в гене ABCC8, унаследованный от отца	выздоровление

Примечание – ABCC8 - ген АТФ-связывающего кассетного транспортера подсемейства C8, KCNJ11 - калиевый канал внутреннего выпрямления подсемейство J, член 11, HNF4A - ген ядерного фактора гепатоцитов 4-альфа, PMM2 - ген фосфоманномутазы 2

Таким образом, определение формы ВГИ на предоперационном этапе все еще представляет определенную сложность: в силу неоднозначности результатов радиоизотопного исследования, интерпретированных с помощью стандартного количественного метода путем расчета панкреатического индекса, в некоторых случаях диагностический этап ведения пациентов удлиняется, что ассоциировано с возрастанием риска развития тяжелых гипогликемий у детей раннего возраста. Описанные диагностические вызовы легли в основу поиска новых методов описания и интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА для оптимизации дифференциальной диагностики морфологических форм ВГИ. Это определяет важность проведения исследований, направленных на совершенствование подходов к дифференциальной диагностике морфологических форм ВГИ, в том числе, с помощью внедрения интеллектуальных систем диагностики и прогнозирования заболеваний по цифровым изображениям, что позволит сократить влияние человеческого фактора, увеличить скорость и эффективность обработки ПЭТ-изображений и в конечном итоге обеспечит оптимизацию ведения пациентов с этой жизнеугрожающей патологией.

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

Искусственный интеллект — это революционная технология, которая предполагает использование компьютеризированных алгоритмов для анализа различных сложных данных. Одним из наиболее многообещающих клинических применений технологий искусственного интеллекта является область диагностической визуализации, все большее внимание уделяется созданию и внедрению интеллектуальных систем диагностики в рутинную клиническую практику для облегчения обнаружения и для проведения количественной оценки широкого спектра заболеваний. Исследования по изучению применения технологий искусственного интеллекта в различных областях медицинской визуализации активно проводятся по всему миру, результаты внедрения данных технологий в клиническую практику многообещающи, они демонстрируют высокую точность подобного анализа [141].

Учитывая сохраняющиеся проблемы интерпретации результатов радиоизотопной дифференциальной диагностики форм ВГИ, возможность применения технологий искусственного интеллекта представляется крайнее перспективным инструментом ее оптимизации.

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, программный модуль на основе искусственного интеллекта, зарегистрированный в Госреестре программ для ЭВМ 06.12.2022, Свидетельство № 2022683630, реализующий задачу автоматической сегментации изображений для расчета интенсивности накопления радиофармпрерата 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. Изображение представляет собой двухмерную матрицу, в которой каждый элемент является пикселем с заданной интенсивностью, яркостью и цветом. Задача сегментации заключается в поиске групп пикселей, характеризующих тот или иной определенный тип объекта (поджелудочная железа, ее части, очаг накопления радиофармпрепарата, почки, печень и др.) для их разграничения, и выделения объекта интереса. Процесс сегментации изображен на Рисунке 7.

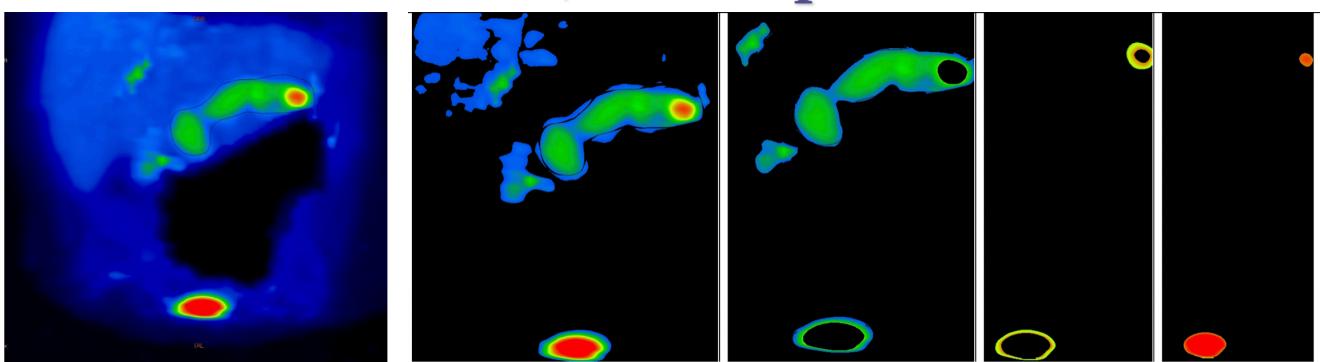


Рисунок 7 – Процесс сегментации изображения (фокальная форма врожденного гиперинсулинизма)

Для описания свойств анализируемого изображения на основании яркости и цвета изображения используются 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 врожденного гиперинсулинизма используется анализ скорости возрастания и спада двумерной функции цветового тона изображения. На основе полученных значений строится трехмерный график, наглядно отражающий расположение максимума цветового тона. Для фокальной формы ВГИ характерен пик оранжевого или красного

цвета, диффузная форма ярко выраженного пика не имеет, результаты представлены на Рисунке 8.

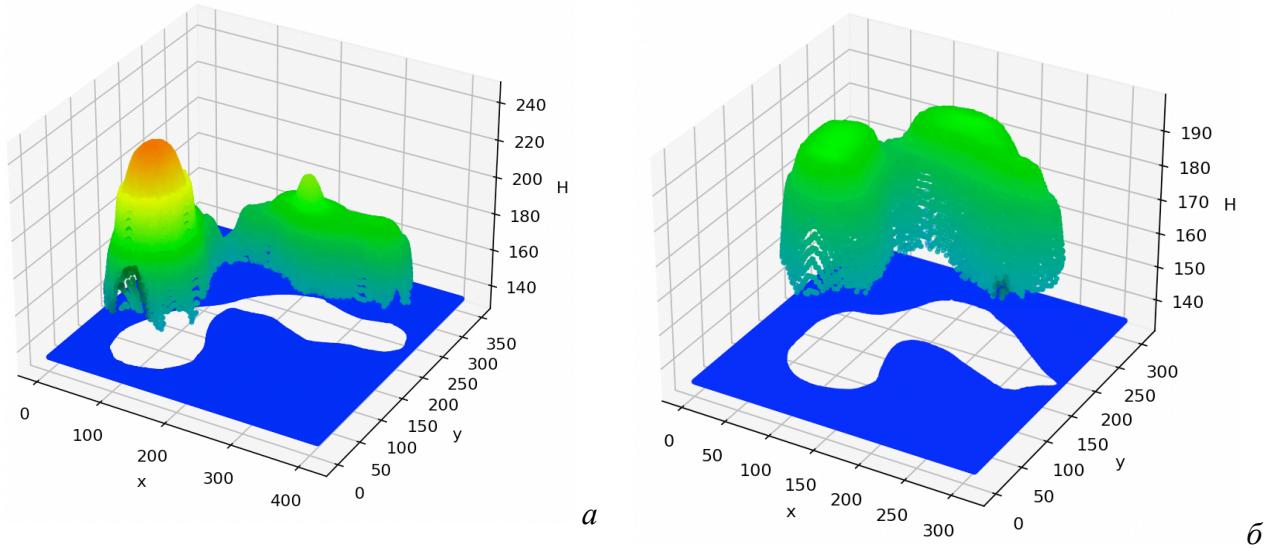


Рисунок 8 – Построение 3D моделей: а) фокальная форма; б) диффузная форма врожденного гиперинсулинизма

После определения значения максимума цветового тона производится расчет еще одного количественного параметра ПЭТ-изображения — панкреатического цветового коэффициента. 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 9.

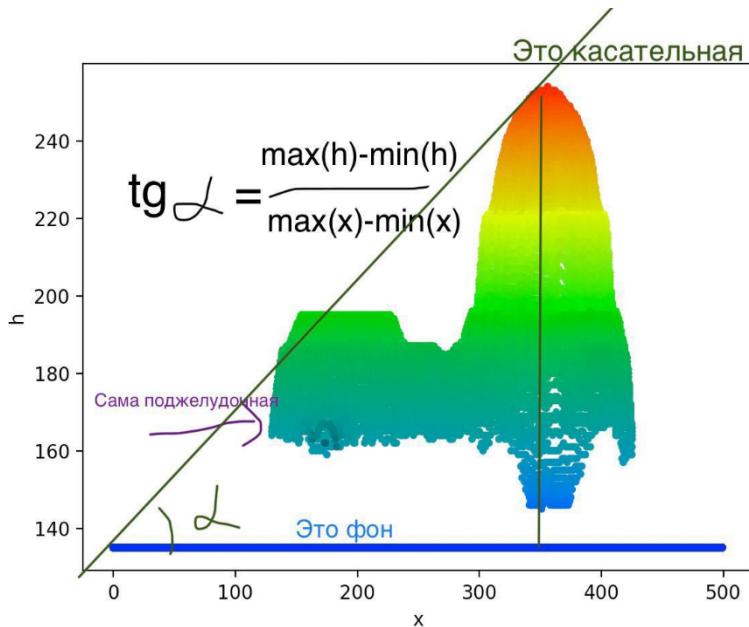


Рисунок 9 – Определение панкреатического цветового коэффициента (тангенса угла наклона к оси абсцисс)

Процесс подготовки изображений для обработки в программном модуле заключался в том, что ПЭТ-изображения в цветовой шкале Rainbow в проекции максимальной интенсивности извлекались из компьютера специалиста и загружались в начало алгоритма программного модуля. В результате программной обработки ПЭТ-изображений был получен ряд количественных характеристик распределения радиофармпрепарата: математическое ожидание, дисперсия, контраст, тангенс которые были статистически проанализированы в сопоставлении с известным морфологическим заключением и клиническим исходом. Методом статистической валидизации полученных параметров было избран ROC-анализ для определения наиболее информативных показателей в отношении дифференциальной диагностики формы ВГИ. Референсным исследованием в отношении установления морфологической формы ВГИ и окончательного диагноза являлось гистологическое заключение, подтвержденное оценкой клинического исхода заболевания при наблюдении за пациентами в течение более 6 месяцев.

Для каждого нового количественного индекса, полученного в результате программной обработки ПЭТ-изображений, были построены ROC-кривые с

расчетом площади под ROC-кривой - AUC (Area under the ROC-curve) и определением чувствительности и специфичности для каждого из параметров. Сравнение информативности количественных характеристик производилось в трех группах пациентов с различными морфологическими вариантами ВГИ (между фокальной и диффузной; между диффузной и атипичной; между фокальной и атипичной). По результатам анализа было установлено, что наиболее информативным параметром является ПЦК, при этом отрезным значением тангенса, 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 10.

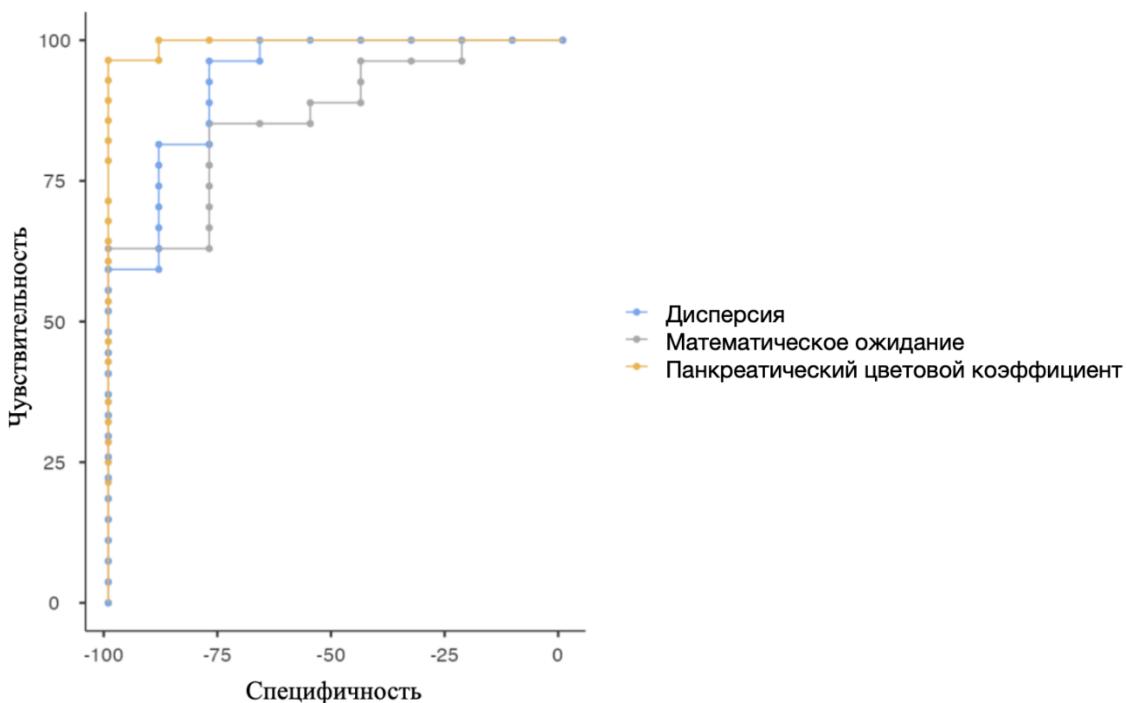


Рисунок 10 – Комбинированный анализ новых математических характеристик изображений при сравнении диффузной и фокальной формы врожденного гиперинсулинизма

Следующим этапом проведен сравнительный ROC-анализ наиболее информативного среди новых количественных параметров — ПЦК с традиционным количественным методом определения формы ВГИ — ПИ. Значения ПЦК в отношении дифференциальной диагностики фокальной и диффузной формы с достоверно ($p < 0,001$) демонстрировали высокие значения чувствительности и специфичности (AUC 0,996; Индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%), в то время как традиционный количественный индикатор - ПИ - имел следующие характеристики ($p < 0,001$; AUC 0,970; Индекс Юдена 0,929; чувствительность 92,86%; специфичность 100%). Таким образом, тангенс в сравнении с панкреатическим индексом продемонстрировал более высокоую чувствительность при сопоставимой специфичности в отношении дифференциальной диагностики фокальной и диффузной формы ВГИ. Данные представлены на Рисунке 11 и в Таблице 18.

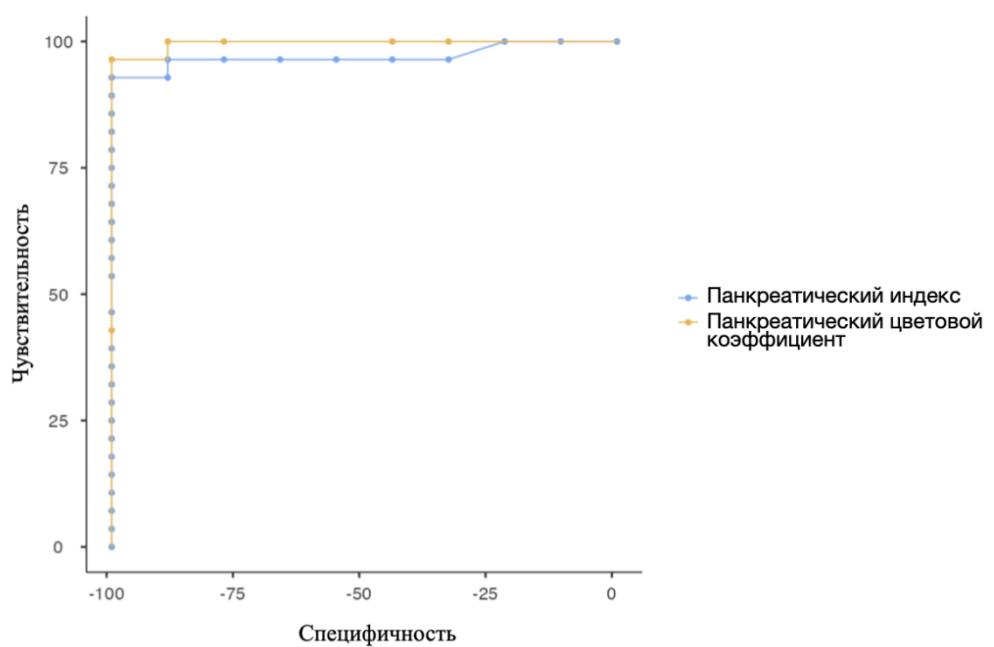


Рисунок 11 – Сравнительный анализ показателей панкреатического цветового коэффициента и панкреатического индекса при диффузной и фокальной форме врожденного гиперинсулинизма

Таблица 18 – Таблица сопряженности показателей панкреатического цветового коэффициента, сравнение диффузной и фокальной форм

	Морфологически диффузная	Морфологически фокальная
Панкреатический цветовой коэффициент менее 0,093 (диффузная)	9 (истинно отрицательные)	0 (ложно положительные)
Панкреатический цветовой коэффициент более 0,093 (фокальная)	1 (ложно отрицательные)	27 (истинно положительные)

Было установлено, что значение ПЦК $\geq 0,093$ свидетельствует о фокальной форме ВГИ, в то время как более низкие значения индекса были определены у пациентов, имеющих диффузную форму ($p < 0,001$; AUC 0,996; Индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%).

Подобным образом были статистически обработаны результаты программной обработки ПЭТ-изображений детей, имевших атипичную форму ВГИ, проведен анализ новых количественных характеристик в сопоставлении с диффузной формой. Величина ПЦК оказалась более информативной 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 12.

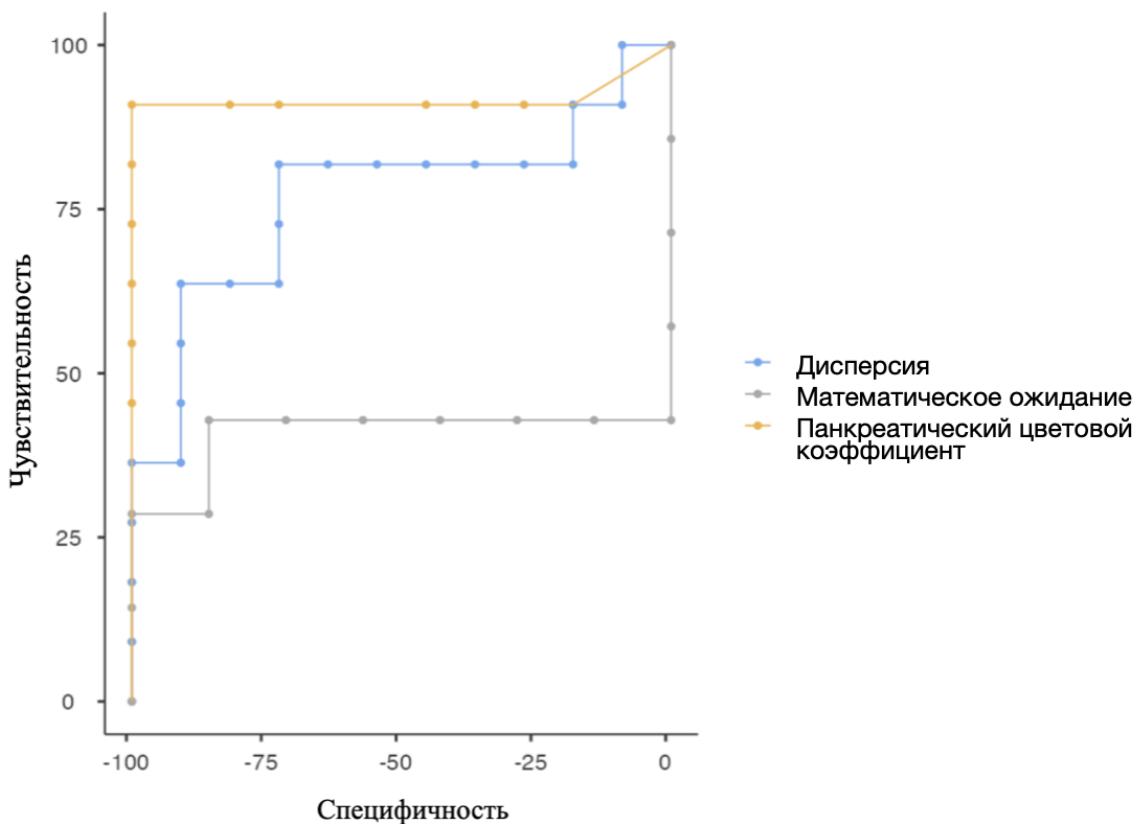


Рисунок 12 – Комбинированный анализ новых математических характеристик изображений при сравнении диффузной и атипичной формы врожденного гиперинсулинизма

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 13.

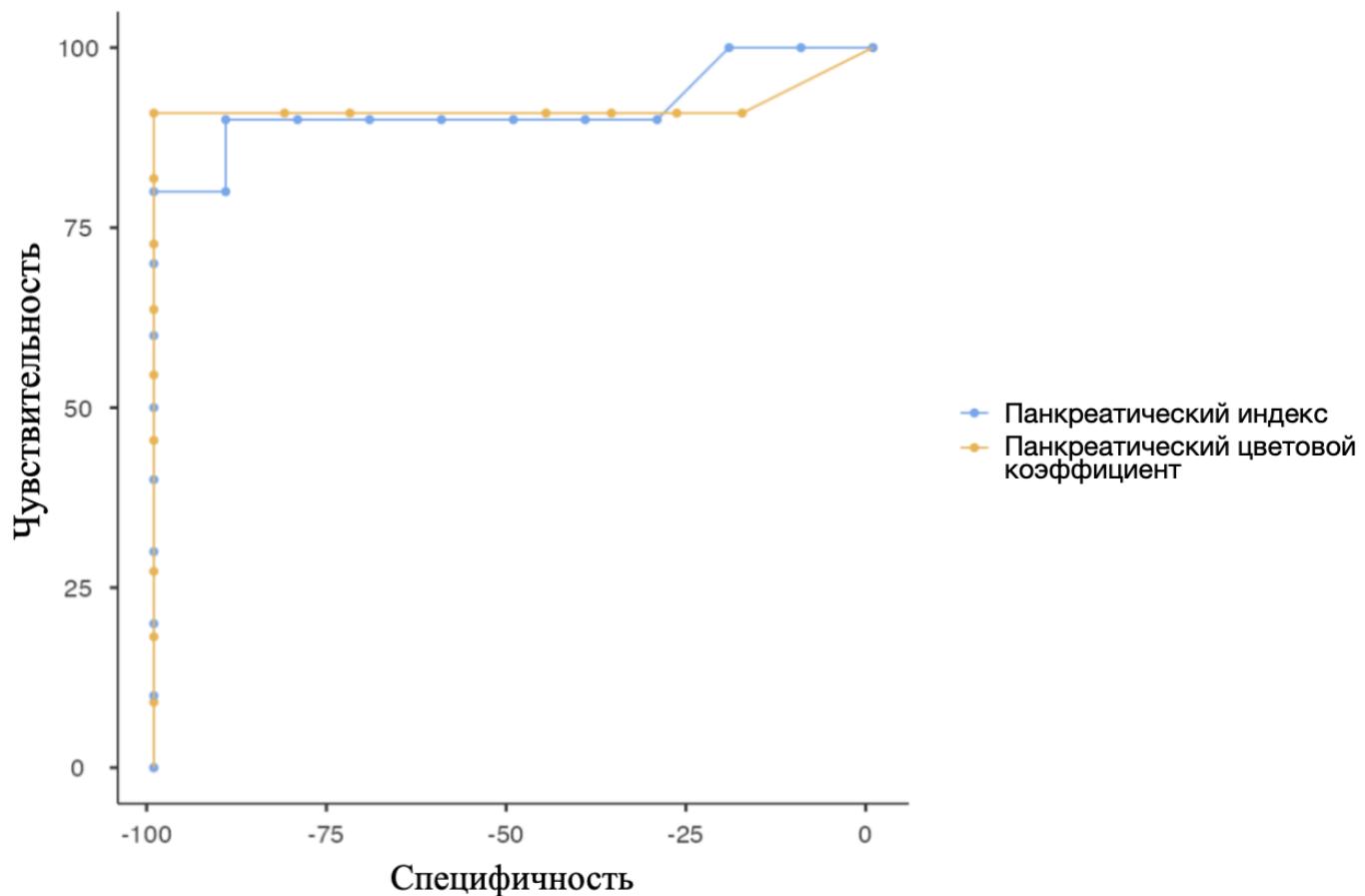


Рисунок 13 – Сравнительный анализ показателей панкреатического цветового коэффициента и панкреатического индекса при диффузной и атипичной форме врожденного гиперинсулинизма

Таким образом, было установлено, что новый количественный параметр анализа ПЭТ-изображения, ПЦК, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике диффузной формы от фокальной и атипичной, при этом значение отрезной точки ПЦК соответствует 0,093. Новая количественная величина ПЦК, по результатам нашего исследования, превосходит традиционный способ определения формы ВГИ — расчет ПИ — и с высокой степенью информативности позволяет дифференцировать диффузную форму от фокальной и атипичной форм ВГИ.

С учетом полученных данных, представилось крайне интересным провести аналогичный анализ в отношении дифференциальной диагностики фокальной и атипичной формы ВГИ. Актуальность подобного анализа

продиктована исключительной важностью точного определения формы ВГИ на предоперационном этапе, так как атипичная форма представляет собой наименее предсказуемый в отношении окончательного исхода вариант заболевания. По результатам статистической обработки данных, модель ROC-анализа новых количественных характеристик ПЭТ-изображения при сопоставлении фокальной и атипичной формы является недостоверной ($p=0,249$). Количественные характеристики ПЭТ-изображений при фокальной и атипичной форме достоверных различий не имеют.

Таким образом, установлено, что отрезной точкой ПЦК для диагностики диффузной формы ВГИ является значение ПЦК менее 0,093; применение этого индикатора с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет дифференцировать диффузную форму ВГИ от фокальной и атипичной. В отношении атипичной формы ВГИ, ранее считавшейся по своим характеристикам более близкой к диффузной и объединявшейся с диффузной формой в группу «нефокальных» форм, более оправдан подход сходный с подходом к фокальной форме, что подтверждается результатами клинического исхода — 73% пациентов с атипичной формой ВГИ имели выздоровление в исходе хирургического лечения.

Для определения наиболее информативного временного интервала сканирования были проанализированы количественные характеристики ПЭТ-сканограммы 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 ($p<0.001$). Полученный результат наглядно представлен на Рисунке 14.

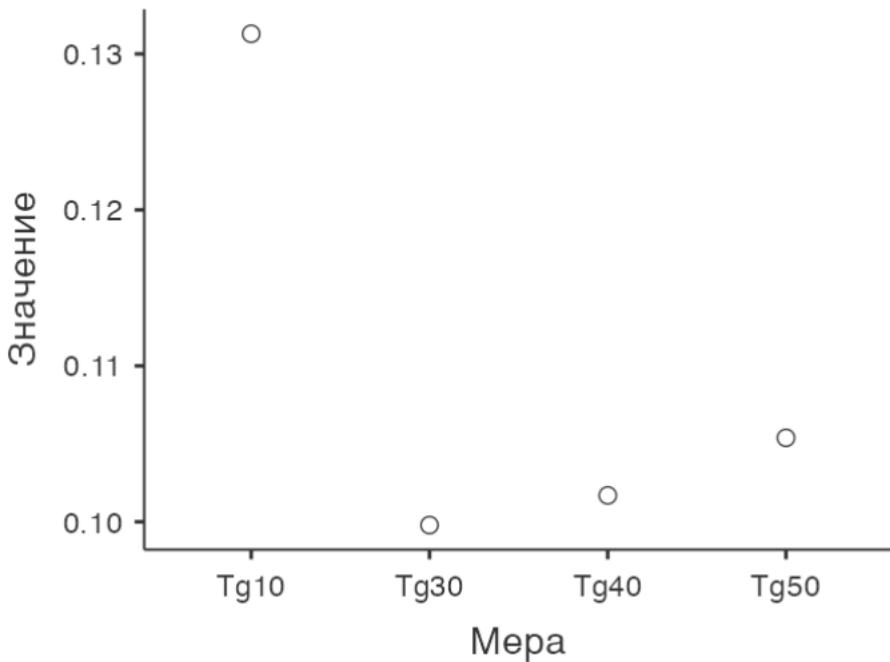


Рисунок 14 – Медиана значений панкреатического цветового коэффициента на различных минутах сканирования

Примечание – Tg10 - панкреатический цветовой коэффициент на 10-20 минуте; Tg30 - панкреатический цветовой коэффициент на 30-40 минуте; Tg40 - панкреатический цветовой коэффициент на 40-50 минуте; Tg50 - панкреатический цветовой коэффициент на 50-60 минуте сканирования

Таким образом, наиболее информативным для определения формы ВГИ является анализ ПЭТ-сканограммы, полученной на 10-20 минуте сканирования; параметры ПЭТ-изображения на данном временном промежутке статистически достоверно отличаются от таковых, определенных на более поздних минутах сканирования.

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 19.

Таблица 19 – 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 в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1.42	0.095	Фокальная	Выздоровление
5	Нет данных	1.2	0.094	Фокальная	Выздоровление
6	Патогенный вариант в гене ABCC8 в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1.49	0.093	Фокальная	Выздоровление
7	Патогенный вариант в гене ABCC8 в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1.43	0.107	Фокальная	Выздоровление
8	Патогенный вариант в гене ABCC8 в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1.45	0.101	Фокальная	Выздоровление
9	Патогенный вариант в гене ABCC8 в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1.4	0.095	Фокальная	Выздоровление
10	Патогенный вариант в гене ABCC8 в гетерозиготном состоянии	1.36	0.172	Фокальная	Выздоровление

Продолжение Таблицы 19

Пациент	Генетика	ПИ	ПЦК	Морфология	Исход
11	Патогенный вариант в гене ABCC8 в гетерозиготном состоянии	1.36	0.153	Фокальная	Выздоровление
12	Патогенный вариант в гене ABCC8 в гетерозиготном состоянии	1.41	0.106	Фокальная	Выздоровление
13	Патогенный вариант в гене ABCC8 в гетерозиготном состоянии	1.32	0.103	Фокальная	Выздоровление

Примечание – ПЦК - панкреатический цветовой коэффициент, ПИ - панкреатический индекс, ABCC8 - ген АТФ-связывающего кассетного транспортера подсемейства C8

В частности, у Пациентки 2 значение ПИ соответствовало диффузной форме (1.01), при этом визуально отмечалась гиперфиксация РФП в головке и хвосте поджелудочной железы, что отражено на Рисунке 15.

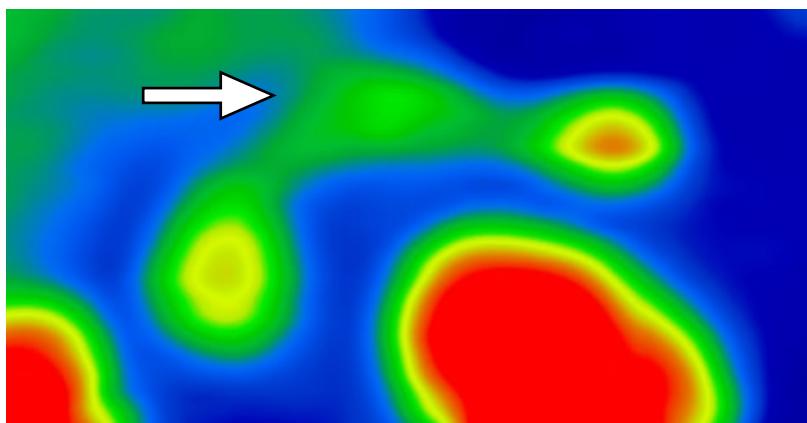


Рисунок 15 – Результаты радиоизотопного исследования пациентки 2 на 10-20 минуте сканирования, гиперфиксация радиофармпрепарата отмечается в головке и хвосте поджелудочной железы.

Примечание – Указателем отмечена поджелудочная железа

Изображение было подвергнуто программному анализу с помощью технологии искусственного интеллекта, рассчитаны значения ПЦК с использованием функции «многоочаговости» для каждого отдела

поджелудочной железы, установлено, что значения ПЦК в области хвоста поджелудочной железы соответствуют фокальной форме ВГИ, в том время, как в области головки значение ПЦК ниже порогового, что представлено на Рисунке 16. Морфологическое заключение подтвердило фокальную форму ВГИ с локализацией в хвосте поджелудочной железы, по результатам клинического наблюдения за пациенткой фиксируется стойкая нормогликемия в течение длительного периода наблюдения, у ребенка констатировано выздоровление.

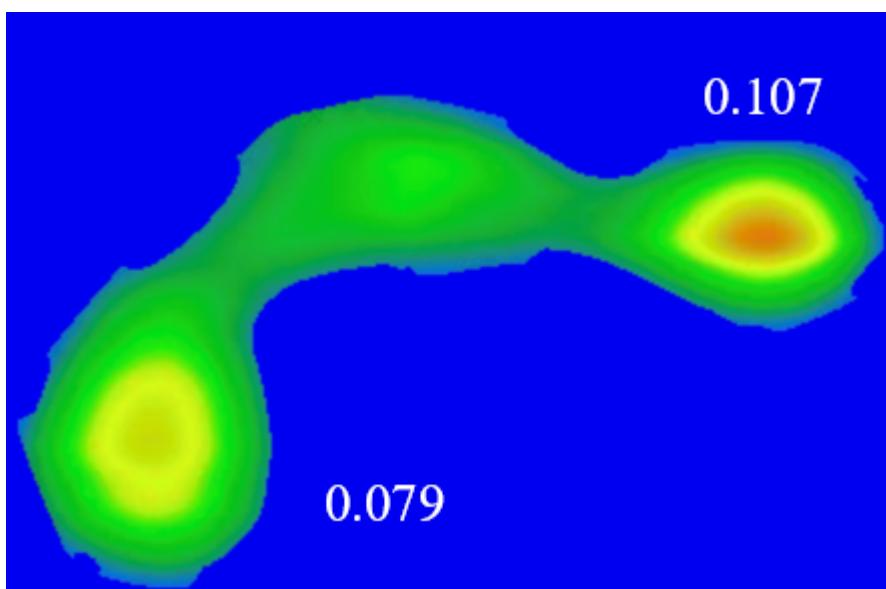


Рисунок 16 – Поджелудочная железа после автоматизированной сегментации сканограммы с рассчитанными значениями панкреатического цветового коэффициента

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 ПЦК $\geq 0,093$ диагностируют фокальную или атипичную форму ВГИ, при значении ПЦК $< 0,093$ диагностируют диффузную форму ВГИ.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современный этап развития научно-практического здравоохранения отчетливо характеризуется значительным расширением возможностей оказания медицинской помощи при ряде тяжелых врожденных заболеваний. Повышение качества медицинской помощи при наследственных орфанных заболеваниях имеет не только медицинское, но и социальное значение. Развиваются терапевтические возможности лечения, внедряются в клиническую практику таргетные препараты, повышается качество диагностики, увеличивается настороженность клиницистов в отношении орфанных заболеваний — все перечисленное позволило не только корректно диагностировать и предотвращать летальный исход ряда заболеваний, но и существенно улучшать прогноз продолжительности жизни и ее качества [134]. Достижения в диагностике и лечении наследственных заболеваний в настоящее время ставят целью не только сохранение жизни в данной группе пациентов, но и улучшение ее качества, превенцию инвалидизации, что в итоге направлено на сохранение полноценных работоспособных членов общества с продолжительностью жизни сопоставимой с популяционной.

Основы здоровья человека закладываются в детстве, что делает ранние годы жизни критически важным периодом для формирования его устойчивой базы. Таким образом, проведение научных исследований и разработка передовых методов лечения заболеваний детского возраста не только улучшает здоровье и благополучие детей, но и играет ключевую роль в стратегическом развитии здравоохранения и демографической политики Российской Федерации [12]. Эти направления работы отражают основополагающую важность раннего выявления, профилактики и эффективного лечения заболеваний у детей для обеспечения их физического, психического и социального благополучия. Современные медицинские технологии и подходы, направленные на охрану

здоровья детей, способствуют не только повышению качества жизни молодого поколения, но и укреплению демографических показателей страны [1, 6].

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 [55, 111].

Одним из наиболее опасных повреждающих метаболических факторов в отношении центральной нервной системы является гипогликемия, последствия которой включают детскую инвалидизацию, летальность, задержку в развитии и необратимое снижение интеллектуального потенциала ребенка. Главной отличительной чертой гипогликемии при врожденном гиперинсулинизме является подавление в условиях гиперинсулинемии липолиза и кетогенеза, обеспечивающих альтернативный синтез источников энергии для нервной системы. Лишенная, таким образом, и основного, и альтернативного энергетического субстрата, центральная нервная система оказывается в крайне уязвимом положении, что является причиной тяжелых неврологических исходов у данной категории пациентов [165, 172].

До появления современных методов диагностики и лечения перспективы для выздоровления и поддержания оптимального качества жизни у детей с врожденным гиперинсулинизмом были крайне ограничены: пациенты сталкивались с серьезными трудностями ввиду того, что традиционные методы диагностики часто не позволяли точно определить форму заболевания, что осложняло постановку диагноза и выбор соответствующей тактики лечения, что могло привести к необратимому повреждению головного мозга и, в ряде случаев, к летальному исходу. Жизнь детей с врожденным гиперинсулинизмом и их семей была значительно осложнена последствиями тяжелого заболевания, они сталкивались с серьезными медицинскими и социальными вызовами, связанными с уходом за больным ребенком и необходимостью частого медицинского вмешательства [55, 90].

С развитием диагностических и терапевтических технологий, составивших основу современного протокола оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом, прогноз пациентов начал позитивно изменяться [99]. Ранняя диагностика, рациональная маршрутизация пациентов, внедрение радиоизотопных, молекулярных и морфологических методов привели к оптимизации в лечении врожденного гиперинсулинизма и значительному улучшению исходов в части нейрокогнитивных последствий, а также социально-экономической составляющей оказания помощи при данной патологии [55].

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

С 2017 года все этапы оказания помощи в соответствии с современными рекомендациями были организованы в едином многопрофильном федеральном центре — ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова». Это позволило оптимизировать своевременную рациональную маршрутизацию пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, значительно сократить продолжительность диагностического этапа и установления формы заболевания, обеспечив тем самым возможность реализации оказания помощи в наиболее короткие сроки. По прошествии шестилетнего периода представилось актуальным и практически важным оценить результаты оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом в части оценки основных параметров соматического и нейропсихического развития, а также установления наиболее значимых предикторов наилучшего исхода. Также сохраняет свою актуальность поиск новых диагностических радиоизотопных технологий для совершенствования топической диагностики формы врожденного гиперинсулинизма, что в

совокупности составило основу планирования и проведения нашего исследования.

В соответствии с дизайном исследования, было включено 111 пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, находившихся на стационарном лечении в Университетской клинике ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» МЗ РФ в период с 2017 по 2023 год. Всем пациентам была оказана помощь в соответствии с международным протоколом для данной патологии, который включает проведение ПЭТ/КТ с ДОФА, молекулярно-генетического морфологического исследования, гистологического исследования в процессе оперативного лечения. Дизайн работы включал два основных раздела. Задачей первого раздела исследования явилась комплексная характеристика когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом на всех этапах оказания помощи и в исходе ее завершения. Данный раздел включал анализ пренатального и постнатального анамнеза, наследственности, параметров физического развития детей с ВГИ на разных этапах лечения, особенностей клинической манифестации заболевания, сроков назначения терапии, диагностики, хирургического лечения, а также характеристику психомоторного развития, нейрофизиологических параметров центральной нервной системы, метаболический статус и общесоматическое здоровье и развитие по завершении проведенного лечения с фокусом на наиболее значимые факторы, наилучшего исхода заболевания. Второй раздел диссертационного исследования был посвящен оптимизации оценки результатов радиоизотопного исследования, включающей разработку новых способов интерпретации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА для вариантов, продолжающих составлять диагностическую неопределенность при анализе существующими методами.

Исследование выполнено в дизайне обсервационного, нерандомизированного, ретроспективного, проспективного исследования. В Университетской клинике ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» МЗ РФ за 6 лет лечение по протоколу получили 111 пациентов. Количество включенных в исследование пациентов является достаточно крупной для данной орфанной патологии выборкой, так, сопоставляя количество детей с ВГИ российской

когорты за шестилетний период с подобными данными, опубликованными в научных изданиях ведущих клиник мира, специализирующихся на помощи при врожденном гиперинсулинизме, следует отметить относительную численную сопоставимость и в некоторых случаях превосходство выборки пациентов, включенных в настоящее исследование [50, 61, 102]. По данным Adzick N. и соавторов за 20 лет в период с 1998 по 2018 год в одном из наиболее крупных центров ВГИ — Детском госпитале Филадельфии (США) хирургическое лечение получили 500 пациентов с данной патологией [156]. В Королевском госпитале для детей (Великобритания, Глазго), в период с 2009 по 2017 год 39 детей с ВГИ получили медицинскую помощь в соответствии с протоколом [61]. Группой ученых из Бразилии был проанализирован опыт хирургического лечения детей с ВГИ с 2007 по 2023 год, в исследование было включено 18 пациентов, получивших лечение по протоколу [50]. В 2021 году опубликованы данные Laimon W. и коллег из Египта, изучивших опыт ведения 42 пациентов с врожденным гиперинсулинизмом с установлением предикторов неврологических осложнений заболевания [102]. Группа ученых под руководством Rasmussen A. опубликовала результаты лечения 40 пациентов с нефокальной формой врожденного гиперинсулинизма, получивших лечение в Международном Центре ВГИ в Дании за 17 лет с 2000 по 2017 год. В когорту обследованных пациентов вошли, в том числе, пациенты из России, направляемые на лечение за пределы страны, до внедрения международного протокола в Российской Федерации [163].

Таким образом, по количественным характеристикам когорта пациентов, включенная в данное исследование, представилась достаточной для достижения поставленной нами цели исследования.

Обсуждая клиническую характеристику когорты, было отмечено сопоставимое по гендерному признаку распределение с незначительным преобладанием девочек (58% и 42%). Большинство детей родились в срок, медиана гестационного возраста составила 38 [33; 42] недель, что, в целом, соотносится с данными международного регистра пациентов с ВГИ, где большая

часть пациентов была представлена доношенными детьми, родившимися в срок [90]. В исследовании Helleskov A. и соавторов медиана гестационного возраста пациентов с ВГИ была также сопоставима с медианой обследованных нами пациентов [37].

По параметрам физического развития большинство пациентов при рождении были крупными для гестационного возраста с последующим достижением средних показателей по завершению комплексной терапии. Подобные результаты были показаны в исследовании Worth C. и соавторов, наблюдавших за когортой из 70 пациентов с врожденным гиперинсулинизмом на протяжении 5 лет — к концу запланированного периода наблюдения большая часть пациентов достигла средних для возраста и пола антропометрических показателей [111]. При этом у 22% пациентов с диффузной фармакочувствительной формой врожденного гиперинсулинизма в нашем исследовании сохранялся избыток массы, что вполне соправлено с опубликованными ранее результатами исследования Liberatore R. и коллег, в котором ожирение и избыток массы тела был зафиксирован у 27% пациентов в исходе периода наблюдения [50].

Однако по данным Tonbary E. и соавторов, изучивших когорту из 39 пациентов с ВГИ, получивших лечение в период 2009 по 2017 год, отмечено отсутствие опережения в физическом развитии при рождении у большинства пациентов, что подчеркивает гетерогенность антропометрических параметров в дебюте при ВГИ и необходимость настороженности в отношении заболевания среди детей с нормальной массой тела [61].

Таким образом, данные об антропометрических показателях пациентов с ВГИ в представленных исследованиях неоднородны, соправлены в части достижения средних значений роста и массы тела в исходе лечения после избавления пациента от действия выраженной гиперинсулинемии.

В части клинической манифестации заболевания, следует отметить сопоставимость полученных нами данных с информацией международного регистра ВГИ, так, симптомы нейрогликопении в раннем неонатальном периоде

имели 94,6% пациентов, в то время как в регистре представлены данные о 91,73% пациентов с подобными симптомами. При этом сроки появления симптомов гипогликемии в нашей когорте пациентов с врожденным гиперинсулинизмом в 90% случаев относились к неонатальному периоду в отличие от сведений международного регистра, согласно которому лишь у 60% пациентов данные симптомы гипогликемии были зарегистрированы до окончания неонатального периода [90].

В исследовании Helleskov A. и соавторов у 67% пациентов интерпретация симптомов гипогликемии с последующей диагностикой ВГИ произошла до 30 суток жизни, у остальных пациентов заболевание было диагностировано на более поздних сроках [37].

Таким образом, можно сделать заключение о том, что неспецифичность ряда симптомов нейрогликопении у части пациентов может привести к более поздней диагностике и оказанию помощи, однако в нашей работе мы констатировали достаточное высокое количество детей со своевременной интерпретацией, что свидетельствовало о хорошем уровне медицинской осведомленности и настороженности.

Значимость ранней диагностики гипогликемии заключается, в первую очередь, в проведении мероприятий по своевременному ее купированию, первой линией которого является инфузия растворов глюкозы. Мы изучили сроки старта инфузионной терапии, медиана возраста назначения инфузионной терапии у обследованных нами пациентов составила 2 [1; 3] сутки жизни. Медиана значения углеводной нагрузки парентеральной дотации растворов глюкозы составила 10.5 [4; 25] мг/кг/мин, что вполне соотносится с данными глобального регистра пациентов с ВГИ и клиническими рекомендациями, согласно которым высокая скорость утилизации глюкозы является одним из критериев заболевания, при этом информации о сроках назначения инфузионной терапии глюкозой в изученной литературе найти не удалось [90, 99].

В отношении инсулиностатической терапии фармакочувствительное течение врожденного гиперинсулинизма было отмечено у 52 пациентов, при

этом 19 человек имели ответ на терапию диазоксидом, 32 пациента достигли нормогликемии на фоне терапии аналогами соматостатина, один пациент нуждался в комбинированной инсулиностатической терапии. Данные, полученные в нашем исследовании, вполне согласуются с результатами наблюдений Meissner T. с соавторами, отметившими сопоставимое количество пациентов с фармакочувствительным течением заболевания [106].

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено 76% пациентов, более половины обследованных пациентов (53%) имели патогенные варианты в генах калиевых каналов; у 31,8% пациентов выявлены варианты в других уточнённых генах (GLUD1, CACNA1D, HNF4A, GCK, NEUROD1 и др.), у 15,2% патогенных вариантов выявлено не было. Сравнивая с другими исследованиями, необходимо отметить, что Tonbary E. и соавторы отмечали генетическое подтверждение ВГИ лишь у 37,5% пациентов [61].

Для визуализации топики поражения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА проведено 103 пациентам (92%). Было установлено, что у 51 пациента панкреатический индекс соответствовал диффузной форме заболевания; 34 пациента имели панкреатический индекс, характерный для фокальной формы заболевания и у 18 пациентов панкреатический индекс находился в диапазоне от 1,3 до 1,5, что составило диагностическую проблему и определило актуальность разработки новых подходов к интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, представленных во втором разделе работы.

Оперативное лечение проведено 66 пациентам с врожденным гиперинсулинизмом, при этом в исходе имело место полное метаболическое выздоровление 100% пациентов с фокальной формой заболевания. Результаты сопоставимы с отчетами коллег из Детского госпиталя Филадельфии, отметившими выздоровление в исходе хирургического лечения у 97% пациентов с фокальной формой [156]. По исходам лечения диффузной формы в нашей выборке установлено, что у 42% оперированных пациентов с диффузной формой была возобновлена инсулиностатическая терапия, ее продолжение показало большую, чем до операции, эффективность; полученные результаты вполне

сопоставимы с данными литературы, свидетельствующими о персистенции врожденного гиперинсулинизма у 49%, оперированных пациентов с диффузной формой в Клинике Детского госпиталя Филадельфии [156].

По данным Arya V. и соавторов у 96% пациентов после оперативного лечения фармакорезистентной диффузной формы врожденного гиперинсулинизма развился сахарный диабет 1 типа по истечении 11 лет после операции. Сравнивая полученные нами в этой части результаты, в настоящем исследовании 42% пациентов с диффузной формой в исходе хирургического лечения имели специфический тип сахарного диабета, однако при сопоставлении следует принять во внимание различие в продолжительности наблюдения за пациентами [133]. Пациенты с атипичной формой заболевания в нашем исследовании 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. В целом подобные результаты наблюдались в исследовании Adzick N. и соавторов [156].

Одной из основных задач лечения врожденного гиперинсулинизма является сохранение интеллектуального потенциала ребенка, поскольку в условиях персистирующих тяжелых гипогликемий центральная нервна система подвергается значимым рискам метаболического повреждения. При анализе результатов оценки психомоторного развития в нашем исследовании было установлено отсутствие отклонений у 38 пациентов (60%), задержка развития диагностирована у 25 пациентов (40%), при этом грубая задержка только в 5% случаев. В структуре изученных сфер психомоторного развития установлено, что наибольший вклад в отклонение психомоторного развития от возрастной нормы внесли задержка формирования сферы мелкой моторики и, в меньшей степени, задержка формирования навыка решения проблем, персональной социализации. В то же время сферы грубой моторики и коммуникативных в большинстве случаев соответствовали возрастной норме. Сопоставляя полученные данные с результатами мировой научной литературы, следует

отметить, что в соответствии с международным регистром пациентов с ВГИ, включившим в себя 344 пациента по всему миру, 44,4% обследованных пациентов имели задержку психомоторного развития, при этом основной вклад в задержку развития вносила сфера коммуникативных навыков и сфера мелкой моторики, что отчасти нашло отражение и в результатах нашего исследования [90].

Интерес представило изучение влияния различных факторов, ассоциированных с заболеванием, на параметры психомоторного развития детей с врожденным гиперинсулинизмом в исходе лечения. В качестве факторов, влияние которых оценивалось, были определены форма заболевания, возраст подтверждения диагноза, возраст старта инфузионной терапии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка, параметры клинического статуса при рождении, эффективность проводимой терапии.

С помощью метода иерархического регрессионного анализа было установлено наиболее значимое среди немодифицируемых факторов влияние формы заболевания ($p = <0.001$), а именно, фокальная форма была ассоциирована с наилучшим исходом развития у 90% детей. Среди модифицируемых факторов достоверная связь была установлена со сроками назначения инфузионной терапии глюкозой — назначение в раннем неонатальном периоде прогнозировало наилучший исход заболевания с точки зрения психомоторного развития. Полученные результаты находят свое отражение в данных мировой литературы в части положительного влияния раннего назначения терапии и предотвращения развития тяжелых эпизодов гипогликемии, так, исследовании Tonbary K. и соавторов было установлено, что раннее назначение инфузионной терапии достоверно ассоциировано с достижением благоприятного исхода психомоторного развития [61]. В то же время, результаты нашего исследования привнесли новые данные в части значимого влияния формы врожденного гиперинсулинизма на параметры психомоторного развития, при этом в ранее опубликованных работах подобной ассоциации выявлено не было. Так, по

данным Banerjee I. и коллег, неврологические исходы и психомоторное развитие у детей с диффузной и фокальной формой значимо не различались. Авторы предположили, что основное повреждающее воздействие на ЦНС гипогликемия оказывает в раннем возрасте, до начала лечения [55]. В австралийской когорте детей с ВГИ в исходе терапии отклонения в ПМР имели около половины пролеченных пациентов, причем предиктором неблагоприятного неврологического исхода являлось длительное пребывание в состоянии гипогликемии (более 35 дней), связанное либо с поздней диагностикой заболевания, либо с неэффективностью лечения. Форма заболевания на исход психомоторного развития не влияла [168].

В исследовании Meissner T. с коллегами из университетской педиатрической клиники Дюссельдорфа установлено, что около половины исследованных детей (44%) имели неблагоприятный неврологический исход заболевания, при этом худшие результаты показателей ПМР были отмечены в группе пациентов с постнеонатальной диагностикой заболевания и синдромальной формой ВГИ, при которой в структуре синдрома описываются неврологические дефициты [96, 106].

В исследовании Меликян М.А. с соавторами, изучивших когорту российских пациентов, преимущественно получивших лечение до внедрения международного протокола ведения пациентов в Российской Федерации, отмечено большое количество детей с тяжелыми осложнениями в исходе заболевания: задержка ПМР разной степени тяжести отмечалась у 50,9% (тяжелая задержка развития у 32%), эпилепсия у 25,4%, оптическая нейропатия у 25,4%, синдром детского церебрального паралича у 13,7%, микроцефалия у 30,7% [7].

По результатам многоцентрового исследования, в котором были изучены неврологические исходы 75 пациентов с ВГИ из Дании, России и стран Восточной Европы, получивших лечение в период с 2013 по 2016 год, было установлено, что в российской когорте пациентов превалировали тяжелые неблагоприятные неврологические исходы (более 50%), в то время, как в

скандинавской когорте пациентов лишь у 20% были отмечены неврологические последствия гипогликемии. Среди факторов, определивших неблагоприятных неврологический исход, были идентифицированы поздняя госпитализация в центр экспертного уровня, тяжелые эпизоды гипогликемии, неэффективность проводимой терапии. При обследовании группы датских пациентов было установлено, что несмотря на преимущественное соответствие общих показателей ПМР возрастной норме, сфера мелкой моторики была развита хуже, чем в популяции здоровых сверстников, что согласуется с полученными нами результатами [37].

Благодаря существенному расширению представлений о врожденном гиперинсулинизме с точки зрения генетики, патоморфологии, патофизиологии и совершенствованию современного протокола по ведению пациентов с ВГИ, более поздние исследования представляют лучшие результаты в части сохранения психомоторного развития у детей с врожденным гиперинсулинизмом [95].

Так, по результатам публикации Laimon W. и соавторов в когорте пациентов с ВГИ, получивших лечение по протоколу с 2005 по 2020 год, нормальные для возраста параметры ПМР отмечались у 86% пациентов. При этом неблагоприятный исход ПМР был ассоциирован с поздним установлением диагноза (более 2 недель от появления первых симптомов гипогликемии), поздней госпитализацией в центр экспертного уровня [102].

В исследовании под руководством Ludwig A. было установлено, что частота грубых нарушений психомоторного развития в исходе лечения ВГИ составила лишь 15%, основной вклад вносила сфера моторного развития, при этом не установлено достоверного влияния генетического варианта и формы ВГИ на исход заболевания [85].

Таким образом, спланированное нами исследование психоневрологического статуса российской когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом с внедрением современных методов оказания помощи

имеет высокую актуальность, учитывая эволюцию в представлении об исходах заболевания с совершенствованием подходов к его диагностике и лечению.

В оценке неврологических исходов детей с врожденным гиперинсулинизмом целесообразным и важным, кроме психомоторного развития, является также изучение нейрофизиологической активности головного мозга. В ходе исследования нами были получены следующие результаты, касающиеся биоэлектрической активности головного мозга в аспекте соответствия возрастным срокам формирования основных ритмов и факта наличия очаговой пароксизмальной эпилептиформной активности.

Установлено, что альфа-ритм в соответствии с возраст-ассоциированными нормативами был сформирован у 62% пациентов, при этом преимущественно все они имели фокальную форму врожденного гиперинсулинизма.

С помощью метода иерархического регрессионного анализа было проведено изучение наиболее значимых факторов, определяющих формирование возраст-ассоциированной биоэлектрической активности центральной нервной системы. Установлено достоверное влияние формы заболевания — фокальной ($p=0.003$), а также фактора максимальной углеводной нагрузки на этапах коррекции гипогликемии, что, учитывая характер заболевания, отражало обеспечение адекватной инфузационной терапии и предотвращение эпизодов гипогликемии посредством дотации высокопроцентных растворов глюкозы ($p=0.02$). Остальные включенные в модель факторы (минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка, возраст старта инфузационной терапии глюкозой, возраст старта инсулиностатической терапии, эффективность проводимой терапии) не имели значимого влияния на сроки формирования альфа-ритма ($p>0.05$).

Следует подчеркнуть, что, как правило, в работах по оценке исходов лечения врожденного гиперинсулинизма фокус внимания прикован к изучению формирования патологической пароксизмальной активности и в меньшей степени касается определения биоэлектрической активности головного мозга и его ритмической активности, отражающей морфо-функциональное состояние

центральной нервной системы ребенка. Таким образом, полученные нами данные в части становления паттернов ритмической активности головного мозга и соответствия их установленным возрастным параметрам в значительной мере расширяют представление о неврологических исходах лечения врожденного гиперинсулинизма.

В нашем исследования также была проанализирована представленность патологической пароксизмальной активности в когорте обследованных пациентов. В исходе лечения патологическая пароксизмальная активность зафиксирована у 29% детей с врожденным гиперинсулинизмом. По данным исследования Laimon W. и соавторов, патологическая пароксизмальная активность была диагностирована у 31% пациентов, что в целом согласуется с результатами нашего исследования [102]. В исследовании Meissner T. и коллег установлено, эпилепсия была диагностирована у четверти пациентов. Худшие неврологические результаты были отмечены в группе пациентов с постнеонатальной диагностикой заболевания и синдромальной формой врожденного гиперинсулинизма [96, 106]. При этом, по данным международного регистра пациентов с ВГИ, эпилепсия была диагностирована у 41% пациентов, что несколько превышает результаты, полученные в нашем исследовании [90].

Было выявлено, что наиболее достоверные прямые ассоциации с пароксизмальной активностью центральной нервной системы имел возраст старта инсулиностатической терапии ($p=0.032$). Остальные исследованные параметры, включая форму заболевания, достоверных связей с формированием эпилептиформной активности не имели ($p>0.05$).

В исследовании Tonbary K. и соавторов было установлено, что раннее назначение инфузионной и инсулиностатической терапии имеет решающее значение для предотвращения долгосрочных неврологических последствий заболевания, что не противоречит нашим данным [61].

Подводя итог клинического раздела диссертационного исследования, следует отметить, что результаты, полученные в ходе нашей работы, во многом соправлены с данными, опубликованными в мировой литературе, однако были

получены и совершенно новые результаты, дополнившие представление о врожденном гиперинсулинизме и его исходах. В частности, впервые получены данные об ассоциации наилучшего исхода с фокальной формой, что, учитывая современное понимание молекулярно-генетических основ заболевания, может свидетельствовать о том, что ряд генов, задействованных в развитии врожденного гиперинсулинизма и определяющих его форму, могут экспрессироваться мультисистемно, затрагивая в том числе центральную нервную систему, влияя на неврологический исход заболевания [71].

Форма заболевания относится к немодифицируемым факторам, при диагностике фокальной формы врожденного гиперинсулинизма можно прогнозировать благоприятный исход заболевания, при этом остальные факторы, повлиявшие на исход заболевания, относятся к числу управляемых, что делает возможным клиническую интервенцию для обеспечения наилучшего исхода. Полученные результаты об ассоциации раннего назначения инфузионной терапии глюкозой, инсулиностатической терапии, обеспечения адекватной углеводной нагрузки 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.

Если ранее российская когорта имела неблагоприятные исходы в связи с удлинением маршрутизации, то организация полного цикла помощи в стране помогла минировать данный фактор, что несомненно оказало благоприятное влияние на улучшение исходов нашей когорты пациентов.

Переходя ко второму разделу диссертационного исследования, следует подчеркнуть, что внедрение метода функциональной радионуклидной визуализации ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ с ^{18}F -ДОФА положило начало новому этапу в оказании помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области топической диагностики ВГИ, существующие методы интерпретации результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА имеют

ряд недостатков и неточностей, что определяет актуальность поиска способов их усовершенствования.

Искусственный интеллект — это революционная технология, которая предполагает использование компьютеризированных алгоритмов для анализа сложных данных. Одним из наиболее многообещающих клинических применений технологий искусственного интеллекта является область диагностической визуализации, все большее внимание уделяется созданию и внедрению интеллектуальных систем диагностики в рутинную клиническую практику [141]. Учитывая сохраняющиеся проблемы интерпретации результатов радиозотопной дифференциальной диагностики форм ВГИ, возможность применения технологий искусственного интеллекта представляется крайнее перспективным инструментом ее оптимизации.

В целях поиска новых количественных характеристик для описания ПЭТ-изображений был разработан алгоритм и программный модуль на основе технологии искусственного интеллекта. Среди полученных новых количественных характеристик распределения радиофармпрепарата наиболее информативным оказался панкреатический цветовой коэффициент, при этом отрезным значением в дифференциальной диагностике форм врожденного гиперинсулинизма является его значение, равное 0,093 ($p < 0,001$; AUC 0,996; Индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%). Данный коэффициент позволил успешно дифференцировать как фокальную, так и атипичную форму врожденного гиперинсулинизма от диффузной формы. 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 дифференциальной диагностики форм врожденного гиперинсулинизма.

Учитывая абсолютную новизну разработанной технологии, следующим этапом был проведен сравнительный ROC-анализ нового панкреатического цветового коэффициента с традиционным панкреатическим индексом.

Панкреатический цветовой коэффициент превосходил используемый традиционно панкреатический индекс по чувствительности — 96,43% против 92,86% при сопоставимой 100% специфичности. При этом наиболее информативным для определения формы врожденного гиперинсулинизма является анализ ПЭТ-сканограммы, полученной на 10-20 минуте сканирования.

Таким образом, установлено, что пороговым значением панкреатического цветового коэффициента для диагностики диффузной формы ВГИ является его значение менее 0,093; применение этого индикатора с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет дифференцировать диффузную форму ВГИ от фокальной и атипичной. В отношении атипичной формы ВГИ, ранее считавшейся по своим характеристикам более близкой к диффузной и объединявшейся с диффузной формой в группу «нефокальных» форм, более оправдан подход сходный с подходом к фокальной форме, что подтверждается результатами клинического исхода — 73% пациентов с атипичной формой ВГИ имели выздоровление в исходе хирургического лечения.

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 17.

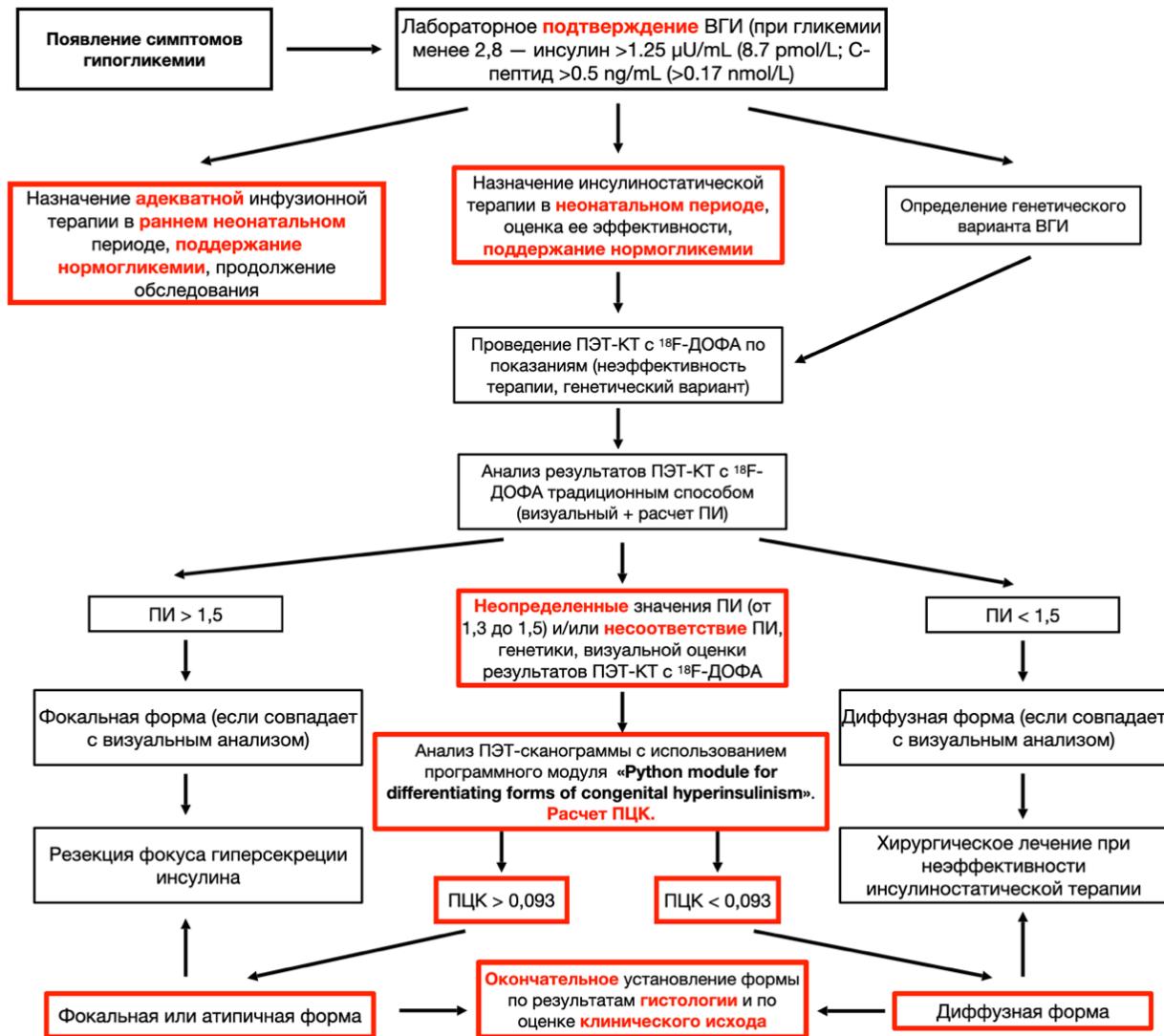


Рисунок 17 – Усовершенствованный алгоритм оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом

Примечания – ВГИ - врожденный гиперинсулинизм, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА - совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ¹⁸F-Л-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 метаболические 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 инфузционной 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 инфузационной терапией, направленной на предотвращение эпизодов гипогликемии.

5. Наибольшей точностью в дифференциальной диагностике морфологической формы врожденного гиперинсулинизма обладает новый количественный показатель распределения радиофармпрерапата в паренхиме поджелудочной железы — «панкреатический цветовой коэффициент», разработанный с помощью технологии искусственного.
6. Сравнительный анализ традиционного 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 разработанного способа дифференциальной диагностики форм заболевания, накопление базы данных результатов совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином, проанализированных с помощью программного модуля на основе искусственного интеллекта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

¹⁸F-ДОФА - ¹⁸F-L-фтордигидроксифенилаланин

АТФ – аденоzinтрифосфат

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

СТГ – соматотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

SUV – стандартизованный уровень накопления

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Динамика структурных изменений показателя младенческой смертности в Санкт-Петербурге за 2005-2017 годы / А. С. Симаходский, Л. Д. Севостьянова, Ю. В. Горелик [et al.] // Российский педиатрический журнал. - 2018. - Т. 21, № 3. - С. 157-160.
2. Дифференциальная диагностика морфологических форм врожденного гиперинсулинизма методом ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА / Д. Н. Губаева, М. А. Меликян, Д. В. Рыжкова [et al.] // Проблемы эндокринологии. - 2018. - Т. 64, № 5. - С. 306-311.
3. Иванов, Д. О. Гипогликемии новорожденных / Д. О. Иванов, Н. П. Шабалов, Ю. В. Петренко // Акушерство и Гинекология. - 2014. - Т. 5.
4. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей» / М. А. Меликян, Д. Н. Губаева, А. В. Болмасова [et al.] // Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». - 2021. - С. 1-57.
5. Клинические, генетические и радионуклидные характеристики пациентов с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма / Д. Н. Губаева, М. А. Меликян, Д. В. Рыжкова [et al.] // Проблемы эндокринологии. - 2019. - Т. 65, № 5. - С. 319-329.
6. Медико-социальные аспекты формирования инвалидности детей младшей возрастной группы в Санкт-Петербурге за 2008-2017 годы / А. С. Симаходский, Л. Д. Севостьянова, Ю. В. Горелик, Ю. В. Лукашова // Профилактическая и клиническая медицина. - 2019. № 3. - С. 27-32.
7. Губаева, Д. Н. Фокальная форма врожденного гиперинсулинизма: клиническая, молекулярно-генетическая, радиоизотопная (ПЭТ с 18F-ДОФА) и гистологическая диагностика: дисс. канд. мед. наук: 14.01.02 / Д.Н. Губаева // Москва. - 2020.

8. Меликян, М. А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дисс. доктор мед. наук: 14.01.02 / Меликян, М. А. // . - 2019.
9. Меликян, М. А. Клинические рекомендации по применению ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме / М. Меликян, Д. Рыжкова, И. Никитина // . - 2018.
10. Меликян, М. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом / М. Меликян // Проблемы эндокринологии. - 2014. - Т. 60, № 2. - С. 31-41.
11. Румянцев, П. О. Радиотерапия в эндокринологии и онкоэндокринологии / П. О. Румянцев // Проблемы эндокринологии. - 2021. - Т. 67, № 1. - С. 8-12.
12. Стародубов, В. И. Научные исследования в области здоровья и развития детей / В. Стародубов, Л. Намазова-Баранова, А. Баранов // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2023. - Т. 78, № 5. - С. 384-399.
13. 18F-DOPA PET and enhanced CT imaging for congenital hyperinsulinism: initial UK experience from a technologist's perspective / M. Meintjes, R. Endozo, J. Dickson [et al.] // Nucl Med Commun. - 2013. - Jun. - Т. 34, № 6. - С. 601-8.
14. 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation / C. D. Christiansen, H. Petersen, A. L. Nielsen [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2018. - Feb. - Т. 45, № 2. - С. 250-261.
15. (18)F-6-Fluoro-l-Dopa PET/CT Imaging of Congenital Hyperinsulinism / L. J. States, J. C. Davis, S. M. Hamel [et al.] // J Nucl Med. - 2021. - Jul. - Т. 62, № Suppl 2. - С. 51S-56S.
16. (68)Ga-NODAGA-Exendin-4 PET/CT Improves the Detection of Focal Congenital Hyperinsulinism / M. Boss, C. Rottenburger, W. Brenner [et al.] // J Nucl Med. - 2022. - Feb. - Т. 63, № 2. - С. 310-315.

17. [18F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism / K. Mohnike, O. Blankenstein, H. Minn [et al.] // Horm Res. - 2008. - T. 70, № 2. - C. 65-72.
18. A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia / S. E. Flanagan, F. Vairo, M. B. Johnson [et al.] // Pediatr Diabetes. - 2017. - Jun. - T. 18, № 4. - C. 320-323.
19. A compound heterozygous mutation of ABCC8 gene causing a diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism with an atypical form: Not a focal lesion in the pancreas reported by (1)(8)F-DOPA-PET/CT scan / W. Zhang, L. Liu, Z. Wen [et al.] // Gene. - 2015. - Nov 10. - T. 572, № 2. - C. 222-6.
20. A de novo CACNA1D missense mutation in a patient with congenital hyperinsulinism, primary hyperaldosteronism and hypotonia / M. C. De Mingo Alemany, L. Mifsud Grau, F. Moreno Macian [et al.] // Channels (Austin). - 2020. - Dec. - T. 14, № 1. - C. 175-180.
21. A Multicenter Experience with Long-Acting Somatostatin Analogues in Patients with Congenital Hyperinsulinism / I. van der Steen, M. E. van Albada, K. Mohnike [et al.] // Horm Res Paediatr. - 2018. - T. 89, № 2. - C. 82-89.
22. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy / N. S. Adzick, P. S. Thornton, C. A. Stanley [et al.] // J Pediatr Surg. - 2004. - Mar. - T. 39, № 3. - C. 270-5.
23. A review on AI in PET imaging / K. Matsubara, M. Ibaraki, M. Nemoto [et al.] // Ann Nucl Med. - 2022. - Feb. - T. 36, № 2. - C. 133-143.
24. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism / C. Bellanne-Chantelot, C. Saint-Martin, M. J. Ribeiro [et al.] // J Med Genet. - 2010. - Nov. - T. 47, № 11. - C. 752-9.
25. Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism / V. B. Arya, S. Senniappan, H. Demirbilek [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). - 2013. - T. 4. - C. 60.
26. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism / O. T. Hardy, M. Hernandez-Pampaloni,

J. R. Saffer [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2007. - Dec. - T. 92, № 12. - C. 4706-11.

27. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism / P. Laje, L. J. States, H. Zhuang [et al.] // J Pediatr Surg. - 2013. - Feb. - T. 48, № 2. - C. 388-93.

28. Ackermann, A. M. Managing congenital hyperinsulinism: improving outcomes with a multidisciplinary approach / A. M. Ackermann, A. A. Palladino // Research and Reports in Endocrine Disorders. - 2015. - C. 103-117.

29. Acute insulin response tests for the differential diagnosis of congenital hyperinsulinism / H. Huopio, J. Jaaskelainen, J. Komulainen [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2002. - Oct. - T. 87, № 10. - C. 4502-7.

30. Acute insulin responses to calcium and tolbutamide do not differentiate focal from diffuse congenital hyperinsulinism / I. Giurgea, K. Laborde, G. Touati [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2004. - Feb. - T. 89, № 2. - C. 925-9.

31. Al-Ameer, A. Incidence, predictors and outcomes of redo pancreatectomy in infants with congenital hyperinsulinism: a 16-year tertiary center experience / A. Al-Ameer, A. Alsomali, Z. Habib // Pediatr Surg Int. - 2023. - Apr 20. - T. 39, № 1. - C. 183.

32. An Overview of Hypoglycemia in Children Including a Comprehensive Practical Diagnostic Flowchart for Clinical Use / A. Casertano, A. Rossi, S. Fecarotta [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). - 2021. - T. 12. - C. 684011.

33. Assessment of Nifedipine Therapy in Hyperinsulinemic Hypoglycemia due to Mutations in the ABCC8 Gene / M. Guemes, P. Shah, S. Silvera [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2017. - Mar 1. - T. 102, № 3. - C. 822-830.

34. Banerjee, I. Extreme caution on the use of sirolimus for the congenital hyperinsulinism in infancy patient / I. Banerjee, D. De Leon, M. J. Dunne // Orphanet J Rare Dis. - 2017. - Apr 14. - T. 12, № 1. - C. 70.

35. Barthlen, W. Surgery in congenital hyperinsulinism-tips and tricks not only for surgeons. A practical guide / W. Barthlen // Semin Pediatr Surg. - 2011. - Feb. - T. 20, № 1. - C. 56-9.

36. Barthlen, W. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism / W. Barthlen, W. Mohnike, K. Mohnike // Horm Res Paediatr. - 2011. - T. 75, № 4. - C. 304-10.

37. Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study / A. Helleskov, M. Melikyan, E. Globa [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). - 2017. - T. 8. - C. 156.

38. Calcium-stimulated insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism / R. J. Ferry, Jr., A. Kelly, A. Grimberg [et al.] // J Pediatr. - 2000. - Aug. - T. 137, № 2. - C. 239-46.

39. Case Report: Neurodevelopmental Outcome in a Small-for-Gestational-Age Infant With Symptomatic Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Gaze Preference, and Infantile Spasms / S. Chandran, K. W. Teoh, K. Janardhan, F. Yap // Front Endocrinol (Lausanne). - 2022. - T. 13. - C. 818252.

40. Case Report: Two Distinct Focal Congenital Hyperinsulinism Lesions Resulting From Separate Genetic Events / E. Rosenfeld, L. Mitteer, K. Boodhansingh [et al.] // Front Pediatr. - 2021. - T. 9. - C. 699129.

41. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA / M. J. Ribeiro, P. De Lonlay, T. Delzescaux [et al.] // J Nucl Med. - 2005. - Apr. - T. 46, № 4. - C. 560-6.

42. Chromosome 11p15 paternal isodisomy in focal forms of neonatal hyperinsulinism / L. Damaj, M. le Lorch, V. Verkarre [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2008. - Dec. - T. 93, № 12. - C. 4941-7.

43. Chromosome 20p11.2 deletions cause congenital hyperinsulinism via the loss of FOXA2 or its regulatory elements / T. W. Laver, M. N. Wakeling, R. C. Caswell [et al.] // Eur J Hum Genet. - 2024. - Apr 11.

44. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism / R. R. Kapoor, S. E. Flanagan, V. B. Arya [et al.] // Eur J Endocrinol. - 2013. - Apr. - T. 168, № 4. - C. 557-64.

45. Clinical application of (18)F-DOPA PET/TC in pediatric patients / G. Masselli, E. Casciani, C. De Angelis [et al.] // Am J Nucl Med Mol Imaging. - 2021. - T. 11, № 2. - C. 64-76.
46. Clinical features of 123 patients with hyperinsulinemic hypoglycemia auxiliarily diagnosed by (18)F-DOPA-PET CT scanning / M. Y. Zhang, J. W. Ni, J. J. Ge [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. - 2021. - Oct 2. - T. 59, № 10. - C. 853-858.
47. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism / T. Yorifuji, R. Horikawa, T. Hasegawa [et al.] // Clin Pediatr Endocrinol. - 2017. - T. 26, № 3. - C. 127-152.
48. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases / K. Lord, E. Dzata, K. E. Snider [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2013. - Nov. - T. 98, № 11. - C. E1786-9.
49. Congenital Hyperinsulinism and Maple Syrup Urine Disease: A Challenging Combination / A. Al Shidhani, A. Al Hinai, K. Al Thihli [et al.] // J Clin Res Pediatr Endocrinol. - 2023. - Aug 23. - T. 15, № 3. - C. 302-306.
50. Congenital hyperinsulinism and surgical outcome in a single tertiary center in Brazil / R. D. R. J. Liberatore, I. C. M. Monteiro, F. O. Pileggi [et al.] // J Pediatr (Rio J). - 2024. - Mar-Apr. - T. 100, № 2. - C. 163-168.
51. Congenital hyperinsulinism caused by hexokinase I expression or glucokinase-activating mutation in a subset of beta-cells / J. C. Henquin, C. Sempoux, J. Marchandise [et al.] // Diabetes. - 2013. - May. - T. 62, № 5. - C. 1689-96.
52. Congenital Hyperinsulinism Caused by Mutations in ABCC8 Gene Associated with Early-Onset Neonatal Hypoglycemia: Genetic Heterogeneity Correlated with Phenotypic Variability / L. I. Butnariu, D. A. Bizim, G. Paduraru [et al.] // Int J Mol Sci. - 2024. - May 19. - T. 25, № 10.
53. Congenital hyperinsulinism in an infant with paternal uniparental disomy on chromosome 11p15: few clinical features suggestive of Beckwith-Wiedemann syndrome / H. Adachi, I. Takahashi, K. Higashimoto [et al.] // Endocr J. - 2013. - T. 60, № 4. - C. 403-8.

54. Congenital hyperinsulinism in children with paternal 11p uniparental isodisomy and Beckwith-Wiedemann syndrome / J. M. Kalish, K. E. Boodhansingh, T. R. Bhatti [et al.] // *J Med Genet.* - 2016. - Jan. - T. 53, № 1. - C. 53-61.

55. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families / I. Banerjee, J. Raskin, J. B. Arnoux [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* - 2022. - Feb 19. - T. 17, № 1. - C. 61.

56. Congenital Hyperinsulinism International: A Community Focused on Improving the Lives of People Living With Congenital Hyperinsulinism / J. Raskin, T. L. S. Pasquini, S. Bose [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. - 2022. - T. 13. - C. 886552.

57. Congenital hyperinsulinism of a large Italian cohort: a retrospective study / F. Tagliaferri, R. Iannuzzi, G. Canciani [et al.] // *Horm Res Paediatr.* - 2024. - May 28.

58. Congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18F-DOPA PET examination in Japan: a nationwide survey / Y. Kanamori, T. Watanabe, T. Yorifuji [et al.] // *Pediatr Surg Int.* - 2018. - Oct. - T. 34, № 10. - C. 1093-1098.

59. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy / J. B. Arnoux, V. Verkarre, C. Saint-Martin [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* - 2011. - Oct 3. - T. 6. - C. 63.

60. Congenital hyperinsulinism: diagnostic and management challenges in a developing country - case report / C. M. John, P. Agarwal, S. Govindarajulu [et al.] // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* - 2017. - Dec. - T. 22, № 4. - C. 272-275.

61. Congenital hyperinsulinism: management and outcome, a single tertiary centre experience / K. El Tonbary, P. Robinson, I. Banerjee, M. G. Shaikh // *Eur J Pediatr.* - 2020. - Jun. - T. 179, № 6. - C. 947-952.

62. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion / P. de Lonlay, A. Simon-Carre, M. J. Ribeiro [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2006. - Mar. - T. 91, № 3. - C. 933-40.

63. Conservatively treated Congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time / M. Salomon-Estebanez, S. E.

Flanagan, S. Ellard [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* - 2016. - Dec 1. - T. 11, № 1. - C. 163.

64. Continuous Intragastric Dextrose: A Therapeutic Option for Refractory Hypoglycemia in Congenital Hyperinsulinism / M. E. Vajravelu, M. Congdon, L. Mitteer [et al.] // *Horm Res Paediatr.* - 2019. - T. 91, № 1. - C. 62-68.
65. Danowitz, M. The Role of GLP-1 Signaling in Hypoglycemia due to Hyperinsulinism / M. Danowitz, D. D. De Leon // *Front Endocrinol (Lausanne).* - 2022. - T. 13. - C. 863184.
66. Dasiglucagon for the Treatment of Congenital Hyperinsulinism: A Randomized Phase 3 Trial in Infants and Children / P. S. Thornton, D. D. De Leon, S. Empting [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2024. - Mar 15. - T. 109, № 4. - C. 1071-1079.
67. Demirbilek, H. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update / H. Demirbilek, K. Hussain // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* - 2017. - Dec 30. - T. 9, № Suppl 2. - C. 69-87.
68. Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by 18F-fluorodopa PET scan / O. T. Hardy, M. Hernandez-Pampaloni, J. R. Saffer [et al.] // *J Pediatr.* - 2007. - Feb. - T. 150, № 2. - C. 140-5.
69. Diagnostic accuracy of [(1)(8)F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan / M. Masue, H. Nishibori, S. Fukuyama [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* - 2011. - Sep. - T. 75, № 3. - C. 342-6.
70. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis / G. Treglia, P. Mirk, A. Giordano, V. Rufini // *Pediatr Radiol.* - 2012. - Nov. - T. 42, № 11. - C. 1372-9.
71. Differential Morphological Diagnosis of Various Forms of Congenital Hyperinsulinism in Children / L. B. Mitrofanova, A. A. Perminova, D. V. Ryzhkova [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* - 2021. - T. 12. - C. 710947.
72. Early diagnosis of focal congenital hyperinsulinism: A fluorine-18-labeled L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography study /

L. Burroni, A. Palucci, G. Biscontini, V. Cherubini // World J Nucl Med. - 2021. - Oct-Dec. - T. 20, № 4. - C. 395-397.

73. Editorial: Artificial Intelligence in Positron Emission Tomography / H. Fang, K. Shi, X. Wang [et al.] // Front Med (Lausanne). - 2022. - T. 9. - C. 848336.

74. Efficacy and safety of diazoxide for treating hyperinsulinemic hypoglycemia: A systematic review and meta-analysis / X. Chen, L. Feng, H. Yao [et al.] // PLoS One. - 2021. - T. 16, № 2. - C. e0246463.

75. Efficacy of Dose-Titrated Glucagon Infusions in the Management of Congenital Hyperinsulinism: A Case Series / M. Salomon-Estebanez, D. Yau, M. J. Dunne [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). - 2020. - T. 11. - C. 441.

76. Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants / J. W. Britton, L. C. Frey, J. L. Hopp [et al.] // - 2016. - 2016.

77. Estebanez, M. S. Congenital Hyperinsulinism - Notes for the General Pediatrician / M. S. Estebanez, C. Worth, I. Banerjee // Indian Pediatr. - 2024. - Jun 15. - T. 61, № 6. - C. 578-584.

78. Evaluation and management of neonatal onset hyperinsulinemic hypoglycemia: a single neonatal center experience / H. Bezirganoglu, N. Okur, K. Celik [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2023. - Dec. - T. 36, № 2. - C. 2272014.

79. Evaluation of [18F]fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism / W. Barthlen, O. Blankenstein, H. Mau [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2008. - Mar. - T. 93, № 3. - C. 869-75.

80. Exendin-(9-39) corrects fasting hypoglycemia in SUR-1-/- mice by lowering cAMP in pancreatic beta-cells and inhibiting insulin secretion / D. D. De Leon, C. Li, M. I. Delson [et al.] // J Biol Chem. - 2008. - Sep 19. - T. 283, № 38. - C. 25786-93.

81. Exendin-(9-39) Effects on Glucose and Insulin in Children With Congenital Hyperinsulinism During Fasting and During a Meal and a Protein Challenge / D. Stefanovski, M. E. Vajravelu, S. Givler, D. D. De Leon // Diabetes Care. - 2022. - Jun 2. - T. 45, № 6. - C. 1381-1390.

82. Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations / S. Sayed, D. R. Langdon, S. Odili [et al.] // Diabetes. - 2009. - Jun. - T. 58, № 6. - C. 1419-27.

83. Facial appearance in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia / P. de Lonlay, V. Cormier-Daire, J. Amiel [et al.] // Am J Med Genet. - 2002. - Aug 1. - T. 111, № 2. - C. 130-3.

84. Feeding Problems Are Persistent in Children with Severe Congenital Hyperinsulinism / I. Banerjee, L. Forsythe, M. Skae [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). - 2016. - T. 7. - C. 8.

85. Formal Neurocognitive Testing in 60 Patients with Congenital Hyperinsulinism / A. Ludwig, S. Enke, J. Heindorf [et al.] // Horm Res Paediatr. - 2018. - T. 89, № 1. - C. 1-6.

86. Functional characterization of inactivating ABCC8 variants causing congenital hyperinsulinism / P. Wang, H. Liao, Q. Wang [et al.] // Clin Genet. - 2024. - May. - T. 105, № 5. - C. 549-554.

87. Genotype and phenotype analysis of a cohort of patients with congenital hyperinsulinism based on DOPA-PET CT scanning / J. Ni, J. Ge, M. Zhang [et al.] // Eur J Pediatr. - 2019. - Aug. - T. 178, № 8. - C. 1161-1169.

88. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism / K. E. Snider, S. Becker, L. Boyajian [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2013. - Feb. - T. 98, № 2. - C. E355-63.

89. Giri, D. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management / D. Giri, K. Hawton, S. Senniappan // J Pediatr Endocrinol Metab. - 2022. - Mar 28. - T. 35, № 3. - C. 279-296.

90. Global Registries in Congenital Hyperinsulinism / T. L. S. Pasquini, M. Mesfin, J. Schmitt, J. Raskin // Front Endocrinol (Lausanne). - 2022. - T. 13. - C. 876903.

91. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel / A. C. Calabria, C. Li, P. R. Gallagher [et al.] // Diabetes. - 2012. - Oct. - T. 61, № 10. - C. 2585-91.

92. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism / J. Beltrand, M. Caquard, J. B. Arnoux [et al.] // Diabetes Care. - 2012. - Feb. - T. 35, № 2. - C. 198-203.

93. Heterogeneity in phenotype of usher-congenital hyperinsulinism syndrome: hearing loss, retinitis pigmentosa, and hyperinsulinemic hypoglycemia ranging from severe to mild with conversion to diabetes / A. N. Al Mutair, K. Brusgaard, B. Bin-Abbas [et al.] // Diabetes Care. - 2013. - Mar. - T. 36, № 3. - C. 557-61.

94. High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals With Surgically Treated Hyperinsulinism / K. Lord, J. Radcliffe, P. R. Gallagher [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2015. - Nov. - T. 100, № 11. - C. 4133-9.

95. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management / M. Gupsilonemes, S. A. Rahman, R. R. Kapoor [et al.] // Rev Endocr Metab Disord. - 2020. - Dec. - T. 21, № 4. - C. 577-597.

96. Hyperinsulinism in syndromal disorders / T. Meissner, W. Rabl, K. Mohnike [et al.] // Acta Paediatr. - 2001. - Aug. - T. 90, № 8. - C. 856-9.

97. Images from (18)F-DOPA Scan in Congenital Hyperinsulinism: Not Always a Clue for Diagnosis / E. Maines, L. Giacomello, M. D'Onofrio [et al.] // Nucl Med Mol Imaging. - 2017. - Dec. - T. 51, № 4. - C. 362-363.

98. Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism / I. Banerjee, B. Avatapalle, R. Padidela [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). - 2013. - Jun. - T. 78, № 6. - C. 803-13.

99. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism / D. D. De Leon, J. B. Arnoux, I. Banerjee [et al.] // Horm Res Paediatr. - 2024. - T. 97, № 3. - C. 279-298.

100. Kaminska, A. Child EEG (and maturation) / A. Kaminska, M. Eisermann, P. Plouin // Handb Clin Neurol. - 2019. - T. 160. - C. 125-142.

101. Kumaran, A. The clinical problem of hyperinsulinemic hypoglycemia and resultant infantile spasms / A. Kumaran, S. Kar, R. R. Kapoor, K. Hussain // Pediatrics. - 2010. - Nov. - T. 126, № 5. - C. e1231-6.

102. Laimon, W. Clinical characteristics, outcome, and predictors of neurological sequelae of persistent congenital hyperinsulinism: A single tertiary center experience / W. Laimon, H. M. Aboelenin, N. T. El Tantawi // *Pediatr Diabetes*. - 2021. - May. - T. 22, № 3. - C. 388-399.
103. Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy / C. P. Hawkes, N. S. Adzick, A. A. Palladino, D. D. De Leon // *Horm Res Paediatr*. - 2016. - T. 86, № 2. - C. 131-136.
104. Lau, C. Development of infant oral feeding skills: what do we know? / C. Lau // *Am J Clin Nutr*. - 2016. - Feb. - T. 103, № 2. - C. 616S-21S.
105. Localized islet nuclear enlargement hyperinsulinism (LINE-HI) due to ABCC8 and GCK mosaic mutations / K. E. Boodhansingh, Z. Yang, C. Li [et al.] // *Eur J Endocrinol*. - 2022. - Aug 1. - T. 187, № 2. - C. 301-313.
106. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism / T. Meissner, U. Wendel, P. Burgard [et al.] // *Eur J Endocrinol*. - 2003. - Jul. - T. 149, № 1. - C. 43-51.
107. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy / H. Demirbilek, P. Shah, V. B. Arya [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2014. - Oct. - T. 99, № 10. - C. 3660-7.
108. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers / A. Welters, C. Lerch, S. Kummer [et al.] // *Orphanet J Rare Dis*. - 2015. - Nov 25. - T. 10. - C. 150.
109. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon / K. Mohnike, O. Blankenstein, A. Pfuetzner [et al.] // *Horm Res*. - 2008. - T. 70, № 1. - C. 59-64.
110. Long-Term Outcome and Treatment in Persistent and Transient Congenital Hyperinsulinism: A Finnish Population-Based Study / J. M. E. Mannisto, J. Jaaskelainen, T. Otonkoski, H. Huopio // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2021. - Mar 25. - T. 106, № 4. - C. e1542-e1551.

111. Longitudinal Auxological recovery in a cohort of children with Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia / C. Worth, L. A. Hashmi, D. Yau [et al.] // Orphanet J Rare Dis. - 2020. - Jun 24. - T. 15, № 1. - C. 162.

112. Management and Appropriate Use of Diazoxide in Infants and Children with Hyperinsulinism / P. C. Brar, R. Heksch, K. Cossen [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2020. - Dec 1. - T. 105, № 12.

113. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy / C. Sempoux, C. Capito, C. Bellanne-Chantelot [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2011. - Dec. - T. 96, № 12. - C. 3785-93.

114. mTOR Inhibitors for the Treatment of Severe Congenital Hyperinsulinism: Perspectives on Limited Therapeutic Success / M. Szymanowski, M. S. Estebanez, R. Padidela [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2016. - Dec. - T. 101, № 12. - C. 4719-4729.

115. Multiple ectopic lesions of focal islet adenomatosis identified by positron emission tomography scan in an infant with congenital hyperinsulinism / W. H. Peranteau, S. M. Bathaii, B. Pawel [et al.] // J Pediatr Surg. - 2007. - Jan. - T. 42, № 1. - C. 188-92.

116. Narvey, M. R. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose / M. R. Narvey, S. D. Marks // Paediatr Child Health. - 2019. - Dec. - T. 24, № 8. - C. 536-554.

117. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism / P. Laje, L. Halaby, N. S. Adzick, C. A. Stanley // Pediatr Diabetes. - 2010. - Mar. - T. 11, № 2. - C. 142-7.

118. Neonatal hypoglycemia and neurodevelopmental outcomes: Yesterday, today, tomorrow / D. U. De Rose, A. Perri, L. Maggio [et al.] // Eur J Pediatr. - 2024. - Mar. - T. 183, № 3. - C. 1113-1119.

119. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia / F. Menni, P. de Lonlay, C. Sevin [et al.] // Pediatrics. - 2001. - Mar. - T. 107, № 3. - C. 476-9.

120. New roles for dopamine D(2) and D(3) receptors in pancreatic beta cell insulin secretion / Z. J. Farino, T. J. Morgenstern, A. Maffei [et al.] // Mol Psychiatry. - 2020. - Sep. - T. 25, № 9. - C. 2070-2085.

121. Newman-Lindsay, S. Diazoxide for Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia and Pulmonary Hypertension / S. Newman-Lindsay, S. Lakshminrusimha, D. Sankaran // Children (Basel). - 2022. - Dec 21. - T. 10, № 1.

122. Non-coding variants disrupting a tissue-specific regulatory element in HK1 cause congenital hyperinsulinism / M. N. Wakeling, N. D. L. Owens, J. R. Hopkinson [et al.] // Nat Genet. - 2022. - Nov. - T. 54, № 11. - C. 1615-1620.

123. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography / T. Otonkoski, K. Nanto-Salonen, M. Seppanen [et al.] // Diabetes. - 2006. - Jan. - T. 55, № 1. - C. 13-8.

124. Normal EEG during the neonatal period: maturational aspects from premature to full-term newborns / E. Bourel-Ponchel, S. Gueden, D. Hasaerts [et al.] // Neurophysiol Clin. - 2021. - Jan. - T. 51, № 1. - C. 61-88.

125. Normal EEG in childhood: from neonates to adolescents / M. Eisermann, A. Kaminska, M. L. Moutard [et al.] // Neurophysiol Clin. - 2013. - Jan. - T. 43, № 1. - C. 35-65.

126. Novel Use of Dasiglucagon, a Soluble Glucagon Analog, for the Treatment of Hyperinsulinemic Hypoglycemia Secondary to Suspected Insulinoma: A Case Report / D. Reynolds, L. M. Mitteer, W. Sigal [et al.] // Horm Res Paediatr. - 2024. - T. 97, № 2. - C. 187-194.

127. Octreotide-related exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in congenital hyperinsulinism / P. Ros-Perez, L. Golmayo, M. L. Cilleruelo [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. - 2020. - Jul 28. - T. 33, № 7. - C. 947-950.

128. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism / A. W. McMahon, G. T. Wharton, P. Thornton, D. D. De Leon // Pharmacoepidemiol Drug Saf. - 2017. - Jan. - T. 26, № 1. - C. 26-31.

129. Optimization of a Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Antagonist Antibody for Treatment of Hyperinsulinism / S. M. Peterson, C. A. Juliana, C. F. Hu [et al.] // Diabetes. - 2023. - Sep 1. - T. 72, № 9. - C. 1320-1329.

130. Oren, O. Artificial intelligence in medical imaging: switching from radiographic pathological data to clinically meaningful endpoints / O. Oren, B. J. Gersh, D. L. Bhatt // Lancet Digit Health. - 2020. - Sep. - T. 2, № 9. - C. e486-e488.

131. Palladino, A. A. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism / A. A. Palladino, C. A. Stanley // Semin Pediatr Surg. - 2011. - Feb. - T. 20, № 1. - C. 32-7.

132. Palladino, A. A. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome / A. A. Palladino, C. A. Stanley // Rev Endocr Metab Disord. - 2010. - Sep. - T. 11, № 3. - C. 171-8.

133. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism / V. B. Arya, S. Senniappan, H. Demirbilek [et al.] // PLoS One. - 2014. - T. 9, № 5. - C. e98054.

134. Perspectives of Rare Disease Experts on Newborn Genome Sequencing / N. B. Gold, S. M. Adelson, N. Shah [et al.] // JAMA Netw Open. - 2023. - May 1. - T. 6, № 5. - C. e2312231.

135. PET/CT in congenital hyperinsulinism: transforming patient's lives by molecular hybrid imaging / M. Pizzoferro, G. Masselli, A. Maiorana [et al.] // Am J Nucl Med Mol Imaging. - 2022. - T. 12, № 2. - C. 44-53.

136. Population Pharmacokinetics of Diazoxide in Children with Hyperinsulinemic Hypoglycemia / R. Kizu, K. Nishimura, R. Sato [et al.] // Horm Res Paediatr. - 2017. - T. 88, № 5. - C. 316-323.

137. Population pharmacokinetics of exendin-(9-39) and clinical dose selection in patients with congenital hyperinsulinism / C. M. Ng, F. Tang, S. H. Seeholzer [et al.] // Br J Clin Pharmacol. - 2018. - Mar. - T. 84, № 3. - C. 520-532.

138. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic

arterial calcium stimulation / C. A. Stanley, P. S. Thornton, A. Ganguly [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2004. - Jan. - T. 89, № 1. - C. 288-96.

139. Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide / A. Herrera, M. E. Vajravelu, S. Givler [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2018. - Dec 1. - T. 103, № 12. - C. 4365-4372.

140. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism / K. Mohnike, O. Blankenstein, H. T. Christesen [et al.] // Horm Res. - 2006. - T. 66, № 1. - C. 40-2.

141. Radiomics in PET/CT: Current Status and Future AI-Based Evolutions / M. Hatt, C. Cheze Le Rest, N. Antonorsi [et al.] // Semin Nucl Med. - 2021. - Mar. - T. 51, № 2. - C. 126-133.

142. Rate of Serious Adverse Events Associated with Diazoxide Treatment of Patients with Hyperinsulinism / P. Thornton, L. Truong, C. Reynolds [et al.] // Horm Res Paediatr. - 2019. - T. 91, № 1. - C. 25-32.

143. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children / P. S. Thornton, C. A. Stanley, D. D. De Leon [et al.] // J Pediatr. - 2015. - Aug. - T. 167, № 2. - C. 238-45.

144. Rosenfeld, E. Bridging the gaps: recent advances in diagnosis, care, and outcomes in congenital hyperinsulinism / E. Rosenfeld, D. D. De Leon // Curr Opin Pediatr. - 2023. - Aug 1. - T. 35, № 4. - C. 486-493.

145. Scott Adzick, N. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism / N. Scott Adzick // Semin Pediatr Surg. - 2020. - Jun. - T. 29, № 3. - C. 150924.

146. Sirolimus-Induced Hepatitis in Two Patients with Hyperinsulinemic Hypoglycemia / B. Haliloglu, H. Tuzun, S. E. Flanagan [et al.] // J Clin Res Pediatr Endocrinol. - 2018. - Jul 31. - T. 10, № 3. - C. 279-283.

147. Sirolimus precipitating diabetes mellitus in a patient with congenital hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to autosomal dominant ABCC8 mutation / A. Dastamani, M. Guemes, J. Walker [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. - 2017. - Oct 26. - T. 30, № 11. - C. 1219-1222.

148. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia / S. Senniappan, S. Alexandrescu, N. Tatevian [et al.] // N Engl J Med. - 2014. - Mar 20. - T. 370, № 12. - C. 1131-7.

149. Sirolimus: Efficacy and Complications in Children With Hyperinsulinemic Hypoglycemia: A 5-Year Follow-Up Study / G. Maria, D. Antonia, A. Michael [et al.] // J Endocr Soc. - 2019. - Apr 1. - T. 3, № 4. - C. 699-713.

150. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE / S. Beniczky, H. Aurlien, J. C. Brogger [et al.] // Epilepsia. - 2013. - Jun. - T. 54, № 6. - C. 1112-24.

151. Stanley, C. A. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders / C. A. Stanley // J Clin Endocrinol Metab. - 2016. - Mar. - T. 101, № 3. - C. 815-26.

152. States, L. J. 18-F-L 3,4-Dihydroxyphenylalanine PET/Computed Tomography in the Management of Congenital Hyperinsulinism / L. J. States, S. Saade-Lemus, D. D. De Leon // PET Clin. - 2020. - Jul. - T. 15, № 3. - C. 349-359.

153. Strengths and limitations of using (18)fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT for congenital hyperinsulinism / F. Montravers, J. B. Arnoux, M. J. Ribeiro [et al.] // Expert Rev Endocrinol Metab. - 2014. - Sep. - T. 9, № 5. - C. 477-485.

154. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide / K. H. Le Quan Sang, J. B. Arnoux, A. Mamoune [et al.] // Eur J Endocrinol. - 2012. - Feb. - T. 166, № 2. - C. 333-9.

155. Surgical management of medically-refractory hyperinsulinism / M. J. Zobel, C. McFarland, C. T. Ferrera-Cook, B. E. Padilla // Am J Surg. - 2020. - Jun. - T. 219, № 6. - C. 947-951.

156. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children / N. S. Adzick, D. D. De Leon, L. J. States [et al.] // J Pediatr Surg. - 2019. - Jan. - T. 54, № 1. - C. 27-32.

157. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks / D. Wackernagel,

A. Gustafsson, A. K. Edstedt Bonamy [et al.] // *Acta Paediatr.* - 2020. - Jan. - T. 109, № 1. - C. 31-44.

158. Tamaro, G. Dasiglucagon: A New Hope for Diazoxide-unresponsive, Nonfocal Congenital Hyperinsulinism? / G. Tamaro, S. Solidoro, G. Tornese // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2024. - Jun 17. - T. 109, № 7. - C. e1548-e1549.

159. The added value of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children / M. J. Ribeiro, N. Boddaert, C. Bellanne-Chantelot [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* - 2007. - Dec. - T. 34, № 12. - C. 2120-8.

160. The coincidence of two rare diseases with opposite metabolic phenotype: a child with congenital hyperinsulinism and Bloom syndrome / M. Melikyan, D. Gubaeva, I. Nikitina [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab.* - 2022. - Mar 28. - T. 35, № 3. - C. 405-409.

161. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism / I. Banerjee, M. Skae, S. E. Flanagan [et al.] // *Eur J Endocrinol.* - 2011. - May. - T. 164, № 5. - C. 733-40.

162. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography / K. Hussain, M. Seppanen, K. Nanto-Salonen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2006. - Aug. - T. 91, № 8. - C. 2839-42.

163. The difficult management of persistent, non-focal congenital hyperinsulinism: A retrospective review from a single, tertiary center / A. G. Rasmussen, M. Melikian, E. Globa [et al.] // *Pediatr Diabetes.* - 2020. - May. - T. 21, № 3. - C. 441-455.

164. The Effect of Continuous Intravenous Glucagon on Glucose Requirements in Infants with Congenital Hyperinsulinism / C. P. Hawkes, J. J. Lado, S. Givler, D. D. De Leon // *JIMD Rep.* - 2019. - T. 45. - C. 45-50.

165. The effect of hypoglycaemia on neurocognitive outcome in children and adolescents with transient or persistent congenital hyperinsulinism / L. Muukkonen, J. Mannisto, J. Jaaskelainen [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* - 2019. - Apr. - T. 61, № 4. - C. 451-457.

166. The heterogeneity of focal forms of congenital hyperinsulinism / D. Ismail, R. R. Kapoor, V. V. Smith [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2012. - Jan. - T. 97, № 1. - C. E94-9.

167. The New Biology and Pharmacology of Glucagon / T. D. Muller, B. Finan, C. Clemmensen [et al.] // *Physiol Rev.* - 2017. - Apr. - T. 97, № 2. - C. 721-766.

168. The outcome in Australian children with hyperinsulinism of infancy: early extensive surgery in severe cases lowers risk of diabetes / M. M. Jack, R. M. Greer, M. J. Thomsett [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* - 2003. - Mar. - T. 58, № 3. - C. 355-64.

169. The role of (18)F-DOPA PET/CT in the diagnosis of the congenital focal form of hyperinsulinism in children / D. Chroustova, J. Trnka, A. Pudlac [et al.] // *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* - 2020. - Sep-Oct. - T. 39, № 5. - C. 279-283.

170. The surgical management of atypical forms of congenital hyperinsulinism / C. Capito, P. de Lonlay, V. Verkarre [et al.] // *Semin Pediatr Surg.* - 2011. - Feb. - T. 20, № 1. - C. 54-5.

171. The Use of Lanreotide in the Treatment of Congenital Hyperinsulinism / H. Cuff, K. Lord, L. Ballester [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2022. - Jul 14. - T. 107, № 8. - C. e3115-e3120.

172. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia / I. Banerjee, M. Salomon-Estebanez, P. Shah [et al.] // *Diabet Med.* - 2019. - Jan. - T. 36, № 1. - C. 9-21.

173. Thornton, P. S. Congenital Hyperinsulinism: An Historical Perspective / P. S. Thornton, C. A. Stanley, D. D. De Leon // *Horm Res Paediatr.* - 2022. - T. 95, № 6. - C. 631-637.

174. Value of 18F-fluoro-L-dopa PET in the preoperative localization of focal lesions in congenital hyperinsulinism / C. Capito, N. Khen-Dunlop, M. J. Ribeiro [et al.] // *Radiology.* - 2009. - Oct. - T. 253, № 1. - C. 216-22.

175. Visual interpretation, not SUV ratios, is the ideal method to interpret 18F-DOPA PET scans to aid in the cure of patients with focal congenital hyperinsulinism / P. K. Garg, B. Putegnat, L. Truong [et al.] // *PLoS One.* - 2020. - T. 15, № 10. - C. e0241243.

176. Wolschendorf, R. Siblings With HNF4A Congenital Hyperinsulinism From Possible Parental Gonadal Mosaicism / R. Wolschendorf, T. Eimicke, J. Swartz // JCEM Case Rep. - 2023. - Jul. - T. 1, № 4. - C. luad089.

177. Zenker, M. Syndromic forms of congenital hyperinsulinism / M. Zenker, K. Mohnike, K. Palm // Front Endocrinol (Lausanne). - 2023. - T. 14. - C. 1013874.

178. Zhang, C. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia: case series and literature review / C. Zhang, H. Zhang, W. Huang // Endocrine. - 2023. - Apr. - T. 80, № 1. - C. 40-46.