

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учрежде-
ния высшего образования «Санкт-
Петербургский государственный педиатри-
ческий медицинский университет» Ми-
нистерства здравоохранения Российской
Федерации доктор медицинских наук,
профессор

« 30 сентября 2025 г.

Врожденный гиперинсулинизм – это тяжелое орфанное заболевание, вызывающее тяжелую и персистирующую гипогликемию у новорожденных и детей

раннего возраста, связанное с высоким риском серьезных осложнений, включая летальный исход и необратимую неврологическую инвалидизацию. Семьи пациентов с врожденным гиперинсулинизмом сталкиваются с многочисленными медицинскими и социальными вызовами, что делает задачу улучшения подходов к их лечению особенно актуальной.

С развитием диагностических и терапевтических технологий прогнозы для пациентов с врожденным гиперинсулинизмом начали меняться в лучшую сторону. Ранняя диагностика и рациональная маршрутизация пациентов способствовали значительным улучшениям в исходах лечения. В Российской Федерации с 2017 года внедрен международный протокол оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом. Представляется актуальным объективно оценить результаты оказания помощи когорте детей, получивших лечение по современному протоколу, акцентируя внимание на параметрах соматического и нейропсихического развития, а также на выявлении предикторов наиболее благоприятных исходов лечения для дальнейшей оптимизации лечения.

Несмотря на значительные достижения в терапевтических, хирургических и диагностических подходах к ведению врожденного гиперинсулинизма, проблема отдаленных неблагоприятных последствий, по данным мировой литературы, по-прежнему не имеет своего окончательного решения – сохраняется превалирование негативных исходов психомоторного развития, высокая распространённость неврологических осложнений, поэтому тема проведенного исследования несомненно является актуальной.

Не менее важной является проблема дифференциальной диагностики морфологических форм врожденного гиперинсулинизма, представляющая собой значительную сложность, что обуславливается недостаточной информативностью существующих методов в ряде клинических случаев. От корректного установления формы заболевания напрямую зависит тактика лечения, это подчеркивает необходимость выполнения исследований, направленных на оптимизацию диагностики врожденного гиперинсулинизма, что становится основой для дальнейшего научного поиска в мире.

Таким образом, тема научного исследования Климшиной Лейлы Рамазановны, посвященного изучению исходов лечения и оптимизации диагностики врожденного гиперинсулинизма, имеет актуальность и практическую значимость для разработки персонифицированных подходов в оказании помощи детям с данной патологией.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Наиболее существенными с точки зрения научной новизны являются следующие результаты исследования Климшиной Л.Р.

В диссертации Климшиной Л.Р. получены новые данные о комплексной характеристике группы пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, получивших лечения по международному протоколу в Российской Федерации. Особое внимание уделено изучению параметров психомоторного развития и нейрофизиологи-

ческих характеристик центральной нервной системы в исходе проведенного лечения, а также аналитическому поиску предикторов благоприятного исхода заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о значительной тенденции к снижению нарушений развития в анамнезе детей с врожденным гиперинсулинизмом. Наблюдаемые отклонения в психомоторном развитии в основном выражаются в легкой форме, наиболее заметной в аспекте мелкой моторики. Впервые установлено, что предикторами благоприятных неврологических исходов являются: фокальная и атипичная форма врожденного гиперинсулинизма, рациональное применение заместительной углеводной нагрузки и назначение инсулиностатической терапии в неонатальном периоде.

Кроме того, была разработана и апробирована новая технология компьютерной обработки изображений позитронно-эмиссионной томографии с использованием программного модуля на базе искусственного интеллекта, что позволило получить новый количественный индикатор – панкреатический цветовой коэффициент, применяемый для дифференциации морфологических форм врожденного гиперинсулинизма. Установлено, что значение панкреатического цветового коэффициента выше 0,093 указывает на фокальную или атипичную форму заболевания, тогда как значение ниже 0,093 – на диффузную форму. Результаты исследования продемонстрировали более высокую диагностическую чувствительность данного коэффициента по сравнению с традиционным панкреатическим индексом, при этом обе методики демонстрируют сопоставимую специфичность, равную 100%. Впервые оптимизирована методика радиоизотопной диагностики врожденного гиперинсулинизма, что позволяет установить его морфологическую форму даже при ранних неопределенных значениях панкреатического индекса.

Предложено использование нового программного модуля с расчетом панкреатического цветового коэффициента в качестве нового способа дифференциальной диагностики форм врожденного гиперинсулинизма.

Таким образом, оценивая научную новизну исследования Климшиной Л.Р., следует подчеркнуть высокую значимость полученных результатов в когорте детей с орфанным заболеванием.

Научно-практическая значимость исследования

Диссертационное исследование Климшиной Л.Р. имеет высокую научную и практическую значимость.

На основе результатов проведенного исследования была представлена всесторонняя клиническая характеристика когорты пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, которые получили лечение по актуальному протоколу, внедренному в систему здравоохранения Российской Федерации с 2017 года. В ходе анализа выделены ключевые факторы, оказывающие значительное влияние на параметры психомоторного развития и нейрофизиологические характеристики пациентов по окончании лечения. Эти факторы рекомендуется использовать в качестве предикторов для оценки наилучших психоневрологических исходов. Также разработаны практические рекомендации, касающиеся оптимальных

сроков начала терапии, которые способствуют достижению наиболее благоприятных исходов заболевания.

В клиническую практику внедрен новый количественный коэффициент – панкреатический цветовой коэффициент, что позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью проводить дифференциацию между морфологическими формами врожденного гиперинсулинизма на базе установленных пороговых значений.

Это позволило значительно улучшить точность дифференциальной диагностики морфологических форм врожденного гиперинсулинизма, включая клинические случаи с неопределенными значениями панкреатического индекса.

Полученные в ходе диссертационного исследования материалы могут быть использованы в курсах лекций по педиатрии, детской эндокринологии, лучевой диагностике для студентов и ординаторов, в курсах повышения квалификации для врачей-педиатров, детских эндокринологов, врачей лучевой диагностики.

Результаты диссертационной работы Климшиной Л.Р. доказательно обосновывают необходимость комплексного и персонифицированного подхода в оказании помощи пациентам с врожденным гиперинсулинизмом.

Оценка содержания и общая характеристика диссертации

Диссертационное исследование Климшиной Л.Р. целостно, имеет традиционную структуру, включает 163 страницы компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического списка. Диссертация проиллюстрирована 19 таблицами, 17 рисунками. Список литературы содержит 178 источников, из них 12 отечественных и 166 зарубежных.

Во введении диссертантом изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены и конкретно сформулированы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» автор подробно описывает состояние проблемы на современном этапе, социальные аспекты заболевания. Представлен подробный анализ параметров психомоторного развития детей с врожденным гиперинсулинизмом в исходе лечения в ведущих мировых экспертных центрах, оказывающих помощь при данной патологии. Автором глубоко исследованы научные и практические аспекты оказания помощи при врожденном гиперинсулинизме на этапах совершенствования диагностических и лечебных подходов.

Работа спланирована методически корректно в соответствии с поставленными задачами. В исследование включено 111 пациентов в верифицированным диагнозом врожденный гиперинсулинизм, что для орфанного заболевания является значительной выборкой. Исследование проведено в два этапа: первый этап был посвящен комплексной клинической характеристике когорты обследованных пациентов, проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, всем пациентам проведен клинический осмотр с оценкой соматического статуса

на этапах лечения, проведена оценка психомоторного развития и нейрофизиологических характеристик центральной нервной системы. Клинические, лабораторные и инструментальные исследования выполнены на современном методическом уровне, в соответствии с целью и задачами диссертационной работы. Все полученные данные подвергнуты тщательной, адекватной статистической обработке. Второй этап исследования был нацелен на оптимизацию диагностических подходов к установлению формы заболевания с применением технологии искусственного интеллекта. Полученные новые количественные характеристики также были подвергнуты адекватному статистическому анализу, в полной мере удовлетворяющему поставленным задачам.

В главах, посвященных обсуждению собственных результатов, автором представлены, обсуждены и доказаны основные научные положения, полученные в ходе проведенного исследования. Проведен их сравнительный анализ с данными литературы.

В результате проведенного Климшиной Л.Р. исследования установлено, что все пациенты с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма в исходе хирургического лечения достигли полного выздоровления. Антропометрические параметры детей после завершения терапии, как правило, соответствовали возрастным нормативам.

Показатели психомоторного развития у обследованной когорты преимущественно соответствовали возрастным нормам. Анализ выявил, что наилучшие прогнозы по психомоторному развитию наблюдаются у пациентов с фокальной или атипичной формой заболевания, а также у тех, кому была своевременно начата инфузионная терапия глюкозой в раннем неонатальном периоде. Нейрофизиологическое обследование подтвердило, что формирование альфа-ритма, как индикатора зрелости центральной нервной системы, у пациентов с фокальной и атипичной формой происходило в физиологические сроки. Важными факторами, способствовавшими этому, стали адекватная инфузионная терапия и предотвращение эпизодов гипогликемии. Отмечена связь между поздним началом инсулинотерапевтической терапии (в постнеонатальном периоде) и повышенной вероятностью формирования патологической пароксизмальной активности головного мозга.

В дифференциальной диагностике форм врожденного гиперинсулинизма, по результатам исследования, наибольшую диагностическую ценность продемонстрировал новый количественный показатель, панкреатический цветовой коэффициент, рассчитанный с использованием технологий искусственного интеллекта. Этот показатель превзошел традиционный панкреатический индекс по чувствительности. Максимальная его информативность достигалась при анализе ПЭТ-сканогамм через 10 минут после введения радиофармпрепарата. Ключевым диагностическим значением панкреатического цветового коэффициента для дифференциации форм врожденного гиперинсулинизма являлся порог 0,093, выше которого диагностируется фокальная или атипичная форма, ниже – диффузная.

На основании полученных данных предложен усовершенствованный алгоритм диагностики и лечения детей с врожденным гиперинсулинизмом, который

дополняет существующие клинические рекомендации. Этот подход ориентирован на персонализацию терапии с учетом выявленных предикторов благоприятного исхода лечения, а также новых диагностических подходов.

Таким образом, проведенное исследование существенно расширяет представления о врожденном гиперинсулизме, его диагностике и оптимальном лечении, предлагая инновационные решения для повышения эффективности медицинской помощи детям с этим редким заболеванием.

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы в программах додипломного и последипломного образования по специальностям педиатрия, детская эндокринология, лучевая диагностика.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказана достаточным количеством пациентов, применением современных методов исследования. Выводы целиком и полностью основаны на результатах собственных исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать полученные результаты значимыми, а выводы и положения, сформулированные в диссертации, вполне достоверными. Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию Л.Р. Климшиной нет.

Апробация работы

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», 4 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus. В ходе исследования также были запатентованы объекты интеллектуальной собственности: создана и зарегистрирована база данных пациентов с врожденным гиперинсулизмом, зарегистрирована программа для ЭВМ, получен патент на изобретение «Способ дифференциальной диагностики морфологических форм ВГИ с использованием программного модуля на основе искусственного интеллекта для анализа ПЭТ-изображений».

Основные положения диссертации многократно обсуждены и доложены на международных и всероссийских конференциях и конгрессах.

Личный вклад автора

Личный вклад Климшиной Л.Р. состоит в непосредственном личном участии во всех этапах диссертационного исследования, включая этапы планирования, разработку дизайна, осуществление обзора и анализа современной литературы, выполнения клинической части исследования, проведения медико-статистической обработки материала.

Диссертация изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована.

Автореферат диссертации полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы.

Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские

науки», специальности 3.1.21. Педиатрия, 3.1.25. Лучевая диагностика.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении - работе педиатрических, детских эндокринологических отделений, отделений лучевой диагностики стационаров, могут быть использованы в программах подготовки врачей педиатров, детских эндокринологов на этапах преддипломного и постдипломного образования.

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.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к работе нет. При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы можете объяснить более благоприятный исход психомоторного развития в группе детей с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма у исследуемых пациентов?
2. В Вашем исследовании установлено, что предикторами благоприятного исхода в отношении психомоторного развития детей с врожденным гиперинсулинизмом являются фокальная и атипичная форма заболевания, а также достаточная углеводная нагрузка. Какой из этих предикторов является более значимым?

Заключение

Диссертационная работа Климшиной Лейлы Рамазановны «Оптимизация диагностики и оценка исходов лечения детей с врожденным гиперинсулинизмом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.25. Лучевая диагностика, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи педиатрии, связанной с разработкой персонализированных подходов в оказании помощи пациентам с врожденным гиперинсулинизмом.

Автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, направленные на оптимизацию лечения и диагностики врожденного

гиперинсулинизма.

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение внесет существенный вклад в решение важной задачи – совершенствование оказания помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом и обеспечение наилучших исходов лечения.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Климшиной Лейлы Рамазановны соответствует всем требованиям, в том числе п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор Климшина Лейла Рамазановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.25. Лучевая диагностика.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедр детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО и медицинской биофизики (протокол № 2 от 28.01.2025 года).

Доцент кафедры детских болезней
им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО
кандидат медицинских наук, доцент

Л.В. Дитковская

Заведующий кафедрой медицинской биофизики,
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Поздняков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
тел. 8 (812) 295-40-31
E-mail: spb@gpmu.org

30.01.2025

