

# Новый подход к анализу результатов ПЭТ с $^{18}\text{F}$ -ДОФА в дифференциальной диагностике форм врожденного гиперинсулинизма

Л.Р. Климшина<sup>1</sup>, К.Е. Санарова<sup>2</sup>, А.А. Сухоцкая<sup>1</sup>, И.Л. Никитина<sup>1</sup>,  
Л.Б. Митрофанова<sup>1</sup>, В.Г. Баиров<sup>1</sup>, И.А. Кельмансон<sup>1</sup>, А.С. Красичков<sup>2</sup>,  
Д.В. Рыжкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

## A new approach to analyzing the results of PET with $^{18}\text{F}$ -DOPA for distinguishing congenital hyperinsulinism forms

L. Klimshina<sup>1</sup>, K. Sanarova<sup>2</sup>, A. Sukhotskaya<sup>1</sup>, I. Nikitina<sup>1</sup>, L. Mitrofanova<sup>1</sup>,  
V. Bairov<sup>1</sup>, I. Kelmanson<sup>1</sup>, A. Krasichkov<sup>2</sup>, D. Ryzhkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

<sup>2</sup>St. Petersburg Electrotechnical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Обоснование исследования.** Определение формы врожденного гиперинсулинизма (ВГИ) является ключевым этапом ведения пациентов с этим жизнеугрожающим заболеванием. Существующие в настоящее время методы интерпретации результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА в ряде случаев не являются достаточно информативными, что определяет поиск новых количественных характеристик ПЭТ-изображений для дифференциальной диагностики форм ВГИ. **Цель:** создание нового метода дифференциальной диагностики форм ВГИ с применением технологии искусственного интеллекта и внедрение его в клиническую практику. **Материалы и методы исследования.** В исследование включено 63 пациента, имеющих как результаты ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА, так и результаты гистологической верификации формы ВГИ. Все ПЭТ-изображения были обработаны с помощью программного модуля на основе искусственного интеллекта. Полученные новые количественные

характеристики ПЭТ изображений были сопоставлены с результатами традиционного анализа ПЭТ-изображений и с результатами гистологического исследования методом ROC-анализа. **Результаты исследования.** В ходе программной обработки ПЭТ-изображений был получен ряд новых количественных характеристик, среди которых наибольшими показателями чувствительности и специфичности обладал панкреатический цветовой коэффициент (ПЦК). Отрезным значением ПЦК, имеющим наилучшие характеристики, является значение 0,093 ( $p < 0,001$ ; AUC 0,996; индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%). При значении ПЦК менее 0,093 диагностируется диффузная форма ВГИ, значение ПЦК более 0,093 соответствует фокальной и атипичной форме ВГИ. **Заключение.** С применением нового программного модуля обработки ПЭТ-изображений был создан инструмент для дифференциальной диагностики форм ВГИ, основанный на определении нового количественного

индикатора, получившего название ПЦК. Значение ПЦК менее 0,093 свидетельствует о диффузной форме ВГИ, с высокой степенью чувствительности и специфичности позволяет дифференцировать диффузную форму ВГИ от фокальной и атипичной. Информативность нового количественного показателя ПЦК превосходит таковую традиционного панкреатического индекса (ПИ) в отношении дифференциальной диагностики форм ВГИ.

**Ключевые слова:** врожденный гиперинсулинизм; гипогликемия; ПЭТ;  $^{18}\text{F}$ -ДОФА; искусственный интеллект

### Summary

**Background.** Determining the form of congenital hyperinsulinism (CHI) is a crucial step in managing patients with this life-threatening condition. Current methods for interpreting PET results with  $^{18}\text{F}$ -DOPA are often insufficiently informative, prompting the search for new quantitative characteristics of PET images to aid in the differential diagnosis of CHI forms. **Aim.** Developing a novel method for distinguishing between forms of CHI using artificial intelligence technology and implementing it into clinical practice. **Methods.** The study included 63 patients who had both  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET results and histological verification of

CHI form. All PET-scans were processed using an artificial intelligence-based software module. The newly obtained quantitative PET-scan characteristics were compared with the results of traditional PET-scan analysis and histological examination findings using ROC analysis. **Results.** The software processing of PET images provided a series of new quantitative characteristics, among which the pancreatic color coefficient (PCC) exhibited the highest sensitivity and specificity indices. The optimal cut-off value for PCC is 0.093 ( $p < 0.001$ ; AUC 0.996; Youden's Index 0.964; sensitivity 96.43%; specificity 100%). A PCC value less than 0.093 indicates diffuse form of CHI, while a PCC value more than 0.093 corresponds to focal and atypical CHI subtype. **Conclusion.** A new method for the differential diagnosis of CHI forms has been developed, based on artificial intelligence technology. A value of PCC less than 0.093 indicates a diffuse form of CHI, with a high degree of sensitivity and specificity enabling the differentiation of diffuse from focal and atypical forms. The informativeness of the new quantitative parameter surpasses that of the traditional pancreatic index in the differential diagnosis of CHI forms.

**Keywords:** congenital hyperinsulinism; hypoglycemia; PET-CT;  $^{18}\text{F}$ -DOPA; artificial intelligence

### Обоснование исследования

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) представляет собой тяжелое генетическое заболевание, характеризующееся персистирующей гипогликемией у детей раннего возраста. В основе ВГИ лежит неадекватная гиперсекреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы вследствие различных генетических дефектов, реализующаяся клинически тяжелой гипокетотической гипогликемией [1]. В отличие от опухоли инсулиномы ВГИ морфологически проявляется ультраструктурной перестройкой и гиперплазией бета-клеток. Выделяют три морфологические формы ВГИ: фокальную, диффузную и атипичную. От формы зависит выбор метода лечения ВГИ: пациентам с фокальной формой показано проведение хирургического лечения, в результате которого пациенты имеют шанс на полное выздоровление. Пациентам с диффузной формой показана консервативная терапия, в случае фармакорезистентного течения заболевания — хирургическое лечение в объеме тотальной панкреатэктомии. В отношении атипичной формы тактика лечения может варьироваться [2]. Таким образом, определение формы ВГИ является важным этапом алгоритма ведения пациентов с данным заболеванием. Классические методы визуализации, такие как ультразвуковое ис-

следование, рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, в том числе с контрастным усилением, не позволяют определить форму ВГИ на предоперационном этапе ввиду отсутствия макроструктурных изменений поджелудочной железы. Начало XXI в. было ознаменовано революционным событием — внедрением в протокол ведения пациентов с ВГИ методов функциональной радионуклидной визуализации, что значительно преобразило исходы заболевания, считавшегося ранее безнадежным и неминуемо приводившим к инвалидизации детей с утратой интеллектуального потенциала [3].

В настоящее время общепринятым способом определения формы ВГИ является проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -дигидрокси-фенилаланином ( $^{18}\text{F}$ -ДОФА) с визуальной оценкой распределения радиофармпрепарата в поджелудочной железе, подкрепленной количественным анализом — расчетом панкреатического индекса (ПИ). ПИ рассчитывается как отношение максимального стандартизированного уровня накопления радиофармпрепарата ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) к следующему меньшему по значению стандартизированному уровню накопления радиофармпрепарата. Выбор наиболее информативных отрезных значений ПИ, позволяющих дифференцировать формы ВГИ, все еще остается предметом

обсуждения. Значение ПИ более 1,5 позволяет диагностировать фокальную форму ВГИ, значения менее 1,3 соответствуют диффузной форме ВГИ, значения от 1,3 до 1,5 являются неопределенными [4–6]. Группой ученых из Дании были предложены в качестве отрезной точки для диагностики фокальной формы ВГИ значения ПИ выше 1,44 [7]. Отечественными учеными в качестве отрезной точки в диагностике фокальной формы ВГИ ПИ было определено значения ПИ выше 1,31 [8]. По результатам исследования, проведенного группой авторов из США, было установлено, что визуальный анализ ПЭТ-изображения опытным радиологом является более достоверным способом оценки результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА, чем существующий количественный анализ ПЭТ-изображений [9]. Таким образом, существующая в настоящее время система количественной оценки результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА не является однозначной, что в ряде случаев приводит к удлинению диагностического этапа и даже установлению некорректного диагноза. В то же время визуальная оценка ПЭТ-изображений является субъективным методом и не позволяет использовать данный метод в качестве полноценного диагностического инструмента. Существующие сложности в дифференциальной диагностике форм ВГИ определили поиск новых количественных способов интерпретации результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА.

Искусственный интеллект — это революционная технология, которая предполагает использование компьютеризированных алгоритмов для анализа сложных данных. Одним из наиболее перспективных клинических применений технологий искусственного интеллекта является область диагностической визуализации. 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 [10–12].

С учетом сохраняющихся проблем интерпретации результатов радиоизотопной дифференциальной диагностики форм ВГИ возможность применения технологий искусственного интеллекта представляется крайне перспективным инструментом ее оптимизации.

### Цель исследования

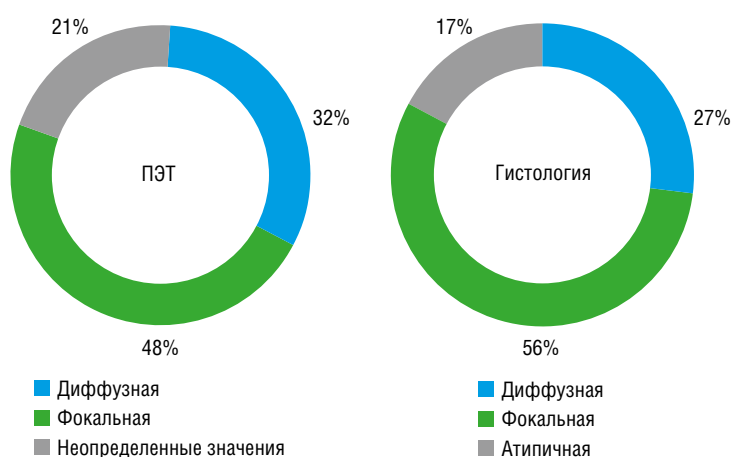
Создание нового метода дифференциальной диагностики форм ВГИ с помощью ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА с применением технологии искусственного интеллекта для обработки изображения.

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в дизайне наблюдательного сплошного нерандомизированного ретро- и проспективного исследования на базе клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова».

В исследование включено 63 пациента с подтвержденным диагнозом ВГИ. Критерии включения: наличие результата ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА, наличие морфологической верификации формы ВГИ, известный клинический исход заболевания по результатам динамического наблюдения в течение 6 мес после хирургического лечения.

Перед проведением ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА инсулиноstaticкая терапия отменялась как минимум за 3 сут до исследования. Процедура ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА сопровождалась анестезиологическим пособием. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА проводилась в соответствии с международным стандартом, вводимая активность радиофармпрепарата определялась из расчета 4 МБк на 1 кг массы тела ребенка. Сбор данных ПЭТ осуществляли в статическом режиме по общепринятому протоколу: 1-й кадр длительностью 10 мин, который выполняли через 10 мин



**Рис. 1.** Распределение пациентов по форме врожденного гиперинсулинизма по результатам позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА в зависимости от результатов гистологического исследования

после введения  $^{18}\text{F}$ -ДОФА, 2-й кадр длительностью 10 мин, который выполняли через 30 мин после введения  $^{18}\text{F}$ -ДОФА, 3-й кадр длительностью 10 мин, который выполняли через 40 мин после введения  $^{18}\text{F}$ -ДОФА, и 4-й кадр длительностью 10 мин, который выполняли через 50 мин после введения  $^{18}\text{F}$ -ДОФА. С целью снижения лучевой нагрузки на пациента КТ проводили в низкодозовом режиме для последующего выполнения коррекции ПЭТ-изображения на ослабление фотонной энергии излучения. Заключение по результатам ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА проводилось стандартным методом: с помощью расчета ПИ и визуальной оценкой изображения врачом-радиологом. Пациентам, у которых была диагностирована фокальная форма ВГИ, а также пациентам с фармакорезистентными нефокальными формами ВГИ было показано хирургическое лечение. В ходе операции проводилась экспресс-биопсия, после операции выполнялась гистологическая верификация формы заболевания.

По результатам ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА 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 обнаружены у 13 пациентов. По результатам гистологического исследования фокальная форма диагностирована у 35 пациентов, диффузная — у 17, атипичная — у 11 (рис. 1).

При сопоставлении результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА с результатами гистологического исследования и клинического исхода через 6 мес и более после проведенного хирургического лечения установлено, что в ряде случаев данные ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА расходились с данными гистологического исследования и клинического исхода, результаты представлены в табл. 1.

Для реализации поставленной цели исследования был разработан программный модуль для анализа ПЭТ-изображений на основе искусственного интеллекта, зарегистрированный в Госреестре программ для ЭВМ 06.12.2022, Свидетельство № 2022683630. В основе работы программного модуля лежит сегментация загруженного ПЭТ-изображения по параметрам яркости и цвета, отражающим степень накопления радиофармпрепарата. Изображение представляет собой двумерную матрицу, в которой каждый элемент является пикселем с заданной интенсивностью, яркостью и цветом. Задача сегментации заключается в поиске групп пикселей, характеризующих определенный тип объекта (поджелудочная железа, ее части, очаг накопления радиофармпрепарата, почки, печень и др.), для их разграничения и вычленения интересующего объекта. Процесс сегментации изображен на рис. 2.

Для программной обработки проводилась подготовка ПЭТ-изображений в цветовой шкале Rainbow, в проекции максимальной интенсивности изображения извлекались из компьютера специалиста и загружались в программный модуль. Для описания свойств анализируемого изображения на основании яркости и цвета изображения использовались такие количественные характеристики, как математическое ожидание (средний уровень яркости); дисперсия (разброс распределения значений яркости изображения вокруг среднего значения); контраст изображения (отношение разности к сумме максимального и минимального значения яркости).

На основе полученных значений строился трехмерный график, отражающий расположение максимума цветового тона. Для фокальной формы ВГИ характерен пик оранжевого или красного цвета, диффузная

Таблица 1

**Пациенты с несоответствием результатов позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА результатам гистологического исследования и клинического исхода**

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 <i>ABCC8</i>	Выздоровление
3	1,2	Фокальная форма	Не обнаружено	Выздоровление
4	1,84	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене <i>ABCC8</i>	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 <i>ABCC8</i>	Выздоровление
8	2,97	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене <i>ABCC8</i>	Выздоровление
9	1,57	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене <i>ABCC8</i>	Выздоровление
10	1,87	Диффузная	Гомозиготный вариант в гене <i>KCNJ11</i> . Гетерозиготный вариант в гене <i>HNF4A</i>	Сахарный диабет

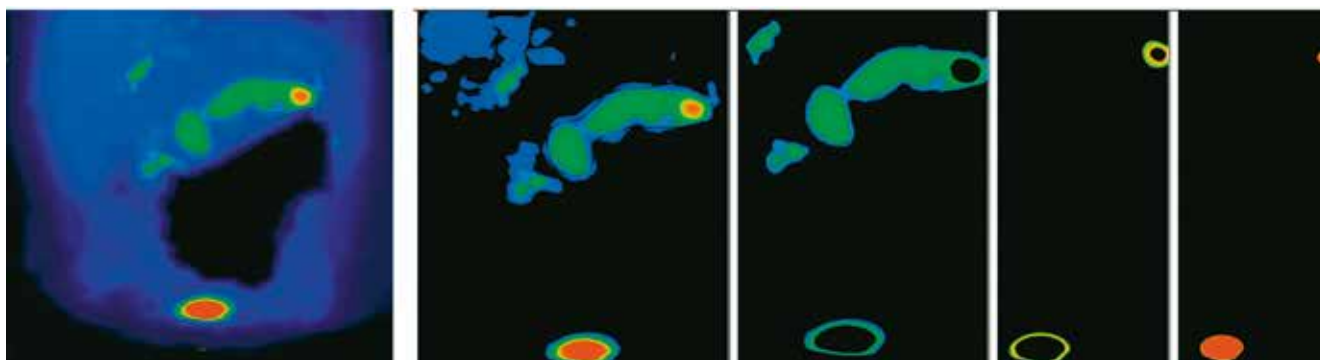


Рис. 2. Процесс сегментации ПЭТ-изображения (фокальная форма врожденного гиперинсулинизма)

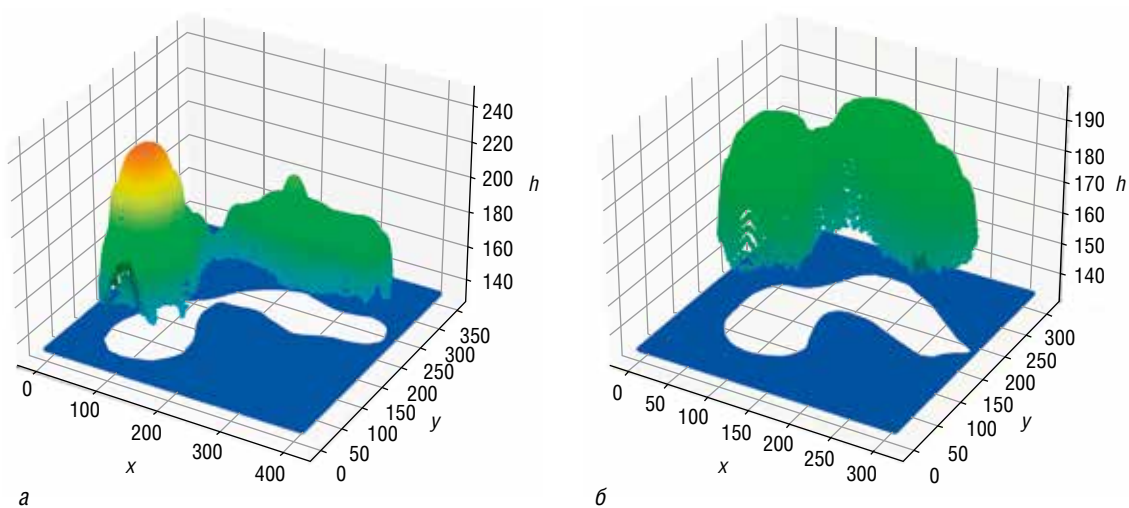


Рис. 3. Построение 3D-моделей: а — фокальная форма; б — диффузная форма врожденного гиперинсулинизма

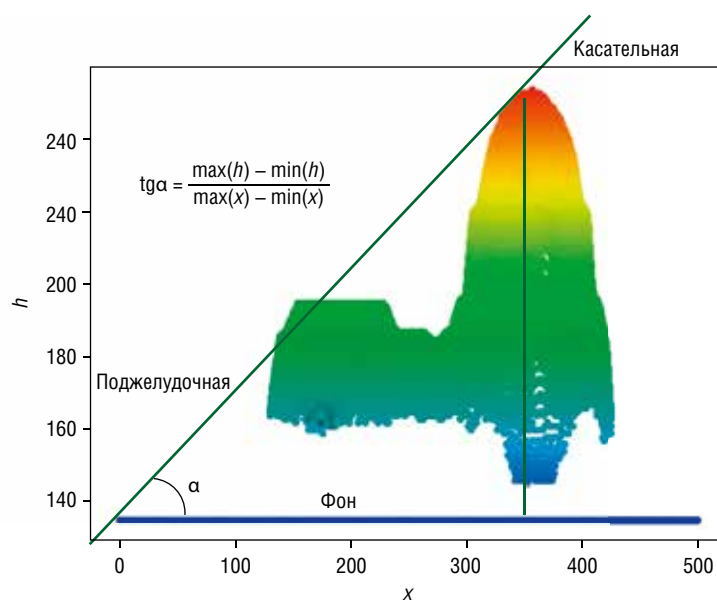


Рис. 4. Определение тангенса угла наклона (панкреатического цветового коэффициента)

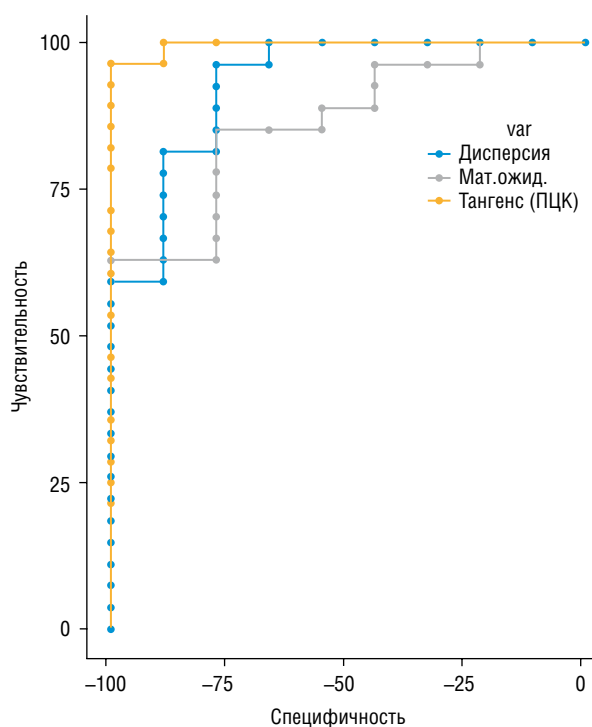
форма ярко выраженного пика не имеет, результаты представлены на рис. 3.

После определения значения максимума цветового тона производится расчет еще одного количественного параметра ПЭТ-изображения — тангенса угла наклона к оси абсцисс:

$$\text{tg}(\alpha) = \frac{\max(h) - \min(h)}{\max(x_h) - \min(x)}$$

Тангенс, или панкреатический цветовой коэффициент (ПЦК), представляет собой отношение значения максимума цветового тона к расстоянию от начала координат до положения максимума цветового тона. Схематичное изображение этого параметра представлено на рис. 4.

Полученные новые количественные характеристики изображений статистически обработаны с применением программного обеспечения Jamovi. Методом статистической валидации полученных параметров 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 мес.

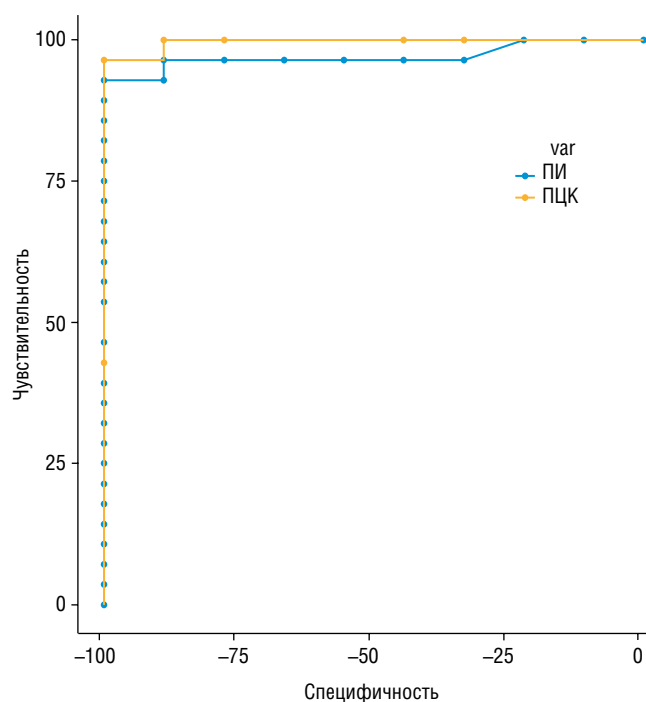


**Рис. 5.** Комбинированный ROC-анализ новых математических характеристик ПЭТ-изображений при сравнении диффузной и фокальной формы врожденного гиперинсулинизма

## Результаты и их обсуждение

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 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 уступали по информативности (рис. 5).

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



**Рис. 6.** Сравнительный ROC-анализ показателей панкреатического цветового коэффициента и панкреатического индекса при диффузной и фокальной форме врожденного гиперинсулинизма

Таблица 2

**Таблица сопряженности, приложение к ROC-анализу показателей панкреатического цветового коэффициента (тангенс) — сравнение диффузной и фокальной форм**

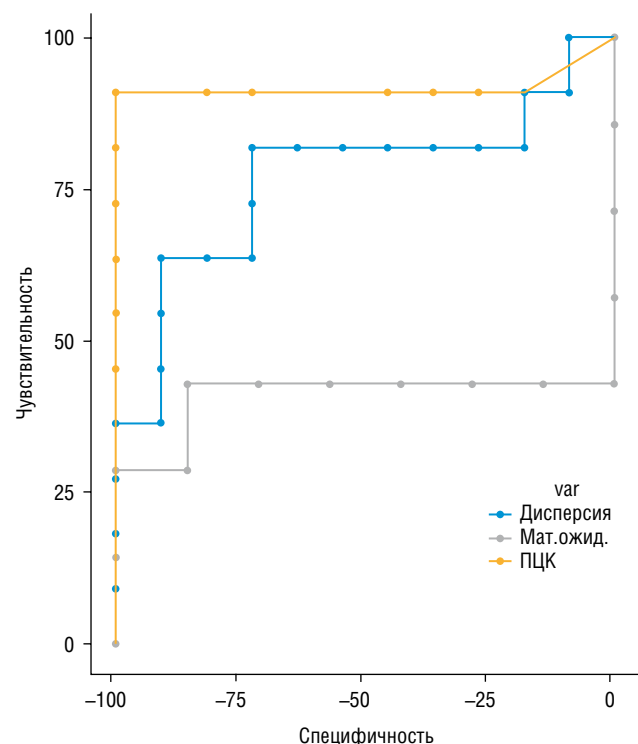
Показатель	Морфологически диффузная	Морфологически фокальная
Панкреатический цветовой коэффициент менее 0,093 (диффузная форма)	9 (истинно отрицательные)	0 (ложноположительные)
Панкреатический цветовой коэффициент более 0,093 (фокальная форма)	1 (ложноотрицательные)	27 (истинно положительные)

диагностики фокальной и диффузной формы 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 высокую чувствительность

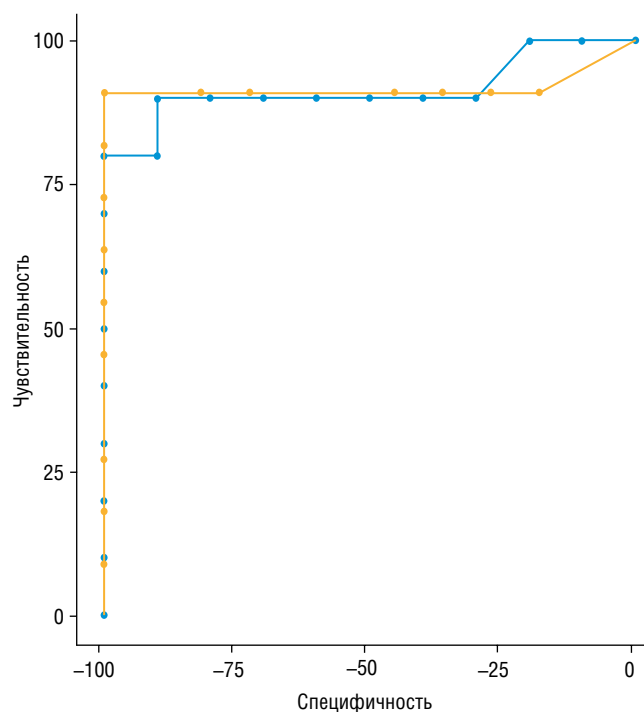
при сопоставимой специфичности в отношении дифференциальной диагностики фокальной и диффузной формы ВГИ. Данные представлены на рис. 6 и в табл. 2. Установлено, что значение ПЦК  $\geq 0,093$  свидетельствует о фокальной форме ВГИ, в то время как более низкие значения индекса были определены у пациентов, имеющих диффузную форму ( $p < 0,001$ ; AUC 0,996; индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%).

Следующим этапом проведен анализ в группе атипичной формы ВГИ 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 рис. 7.

При проведении сравнительного ROC-анализа показателей ПЦК и ПИ при атипичной и диффузной форме было установлено, что величина ПЦК в значении 0,093 несколько превосходит по информативности ПИ ( $p < 0,001$ ; AUC 0,917; индекс Юдена 0,909; чувствительность 90,91%; специфичность 100%) — рис. 8.



**Рис. 7.** Комбинированный ROC-анализ новых математических характеристик ПЭТ-изображений при сравнении диффузной и атипичной формы панкреатического цветового коэффициента

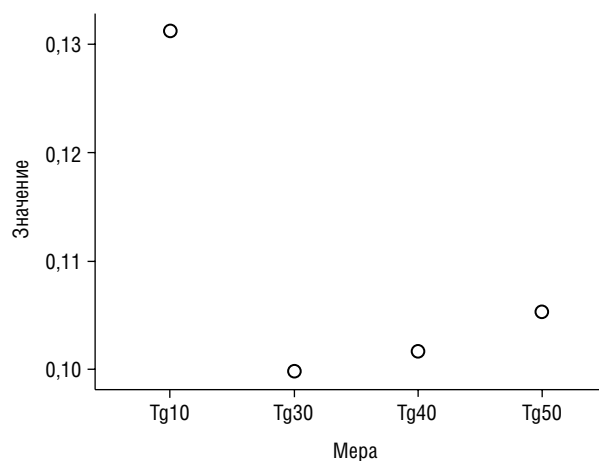


**Рис. 8.** Сравнительный ROC-анализ показателей панкреатического цветового коэффициента и панкреатического индекса при диффузной и атипичной форме врожденного гиперинсулинизма

Аналогичный анализ был проведен в отношении дифференциальной диагностики фокальной и атипичной форм ВГИ. По результатам статистической обработки данных было установлено, что количественные характеристики ПЭТ-изображений при фокальной и атипичной формах достоверных различий не имеют ( $p=0,249$ ). 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-изображения на всех минутах исследования. Методом анализа повторных измерений ANOVA было установлено статистически достоверное различие в значении показателей панкреатического цветового коэффициента на

10-й минуте (1-й кадр) в сравнении с изображениями, полученными на 30-й минуте (2-й кадр), на 40-й минуте (3-й кадр) и на 50-й минуте (4-й кадр) ( $p < 0,001$ ). Полученный результат представлен на рис. 9.

Таким образом, наиболее информативным и показательным для определения формы ВГИ является анализ ПЭТ-изображения, полученной на 10-й минуте



**Рис. 9.** Медиана значений панкреатического цветового коэффициента (тангенса) на различных минутах сканирования.

**Примечание:** Tg10 — ПЦК на 10-й минуте; Tg30 — ПЦК на 30-й минуте; Tg40 — ПЦК на 40-й минуте; Tg50 — ПЦК на 50-й минуте сканирования

Таблица 3

**Результаты применения нового метода интерпретации ПЭТ-изображений в неоднозначных случаях**

Пациент	Генетика	Панкреатический индекс	Панкреатический цветовой коэффициент	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 <i>ABCC8</i> 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 <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1,49	0,093	Фокальная	Выздоровление
7	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1,43	0,107	Фокальная	Выздоровление
8	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1,45	0,101	Фокальная	Выздоровление
9	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1,4	0,095	Фокальная	Выздоровление
10	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии	1,36	0,172	Фокальная	Выздоровление
11	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии	1,36	0,153	Фокальная	Выздоровление
12	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии	1,41	0,106	Фокальная	Выздоровление
13	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии	1,32	0,103	Фокальная	Выздоровление

**Примечание:** цветом выделены пациенты, у которых применение новой технологии позволило корректно установить форму ВГИ проспективно.



сканирования; параметры ПЭТ-изображения на данном временном промежутке статистически достоверно отличаются от таковых, определенных на более поздних минутах сканирования. Новая технология интерпретации результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА была применена в ретроспективном и проспективном определении формы ВГИ. В ряде спорных случаев с помощью нового метода диагностики была корректно установлена форма ВГИ, что было подтверждено по результатам гистологического исследования и по клиническому исходу заболевания. Результаты применения новой технологии программной обработки ПЭТ изображений с расчетом ПЦК представлены в табл. 3.

## Заключение

Определение формы ВГИ на предоперационном этапе в настоящее время все еще представляет диагностическую сложность. Неоднозначность существующих методов интерпретации результатов радиоизотопного исследования в некоторых случаях приводит к удлинению диагностического этапа ведения пациентов с ВГИ, увеличивая риск развития тяжелых гипогликемий у детей раннего возраста. Это определяет важность

исследований, направленных на совершенствование подходов к дифференциальной диагностике морфологических форм ВГИ, в том числе с помощью внедрения интеллектуальных систем диагностики, 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. По результатам проведенного исследования установлено, что определение ПЦК на 10-й минуте сканирования является точным диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать формы ВГИ, в частности, дифференцировать диффузную форму от фокальной и атипичной. Значение ПЦК  $\geq 0,093$  соответствует фокальной или атипичной форме ВГИ, при значении ПЦК  $\geq 0,093$  диагностируют диффузную форму ВГИ.

На основании полученных результатов был разработан новый алгоритм интерпретации результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА с применением программного модуля на основе искусственного интеллекта, который может быть внедрен в клиническую практику для определения формы врожденного гиперинсулинизма, при этом наиболее информативным является анализ ПЭТ-изображения, полученной на 10-й минуте исследования.

## Список литературы

- Güemes M., Rahman S.A., Kapoor R.R., Flanagan S., Houghton J.A.L., Misra S., Oliver N., Dattani M.T., Shah P. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020 Dec; 21 (4): 577–597. doi: 10.1007/s11154-020-09548-7; PMID: 32185602; PMCID: PMC7560934.
- Giri D., Hawton K., Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2021 Sep 21; 35 (3): 279–296. doi: 10.1515/jpem-2021-0369. PMID: 34547194.
- Thornton P.S., Stanley C.A., De Leon D.D. Congenital Hyperinsulinism: An Historical Perspective. *Horm Res Paediatr* 2022; 95 (6): 631–637. doi: 10.1159/000526442. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36446321.
- States L.J., Saade-Lemus S., De Leon D.D. 18-F-L 3,4-Dihydroxyphenylalanine PET/Computed Tomography in the Management of Congenital Hyperinsulinism. *PET Clin.* 2020 Jul; 15 (3): 349–359. doi: 10.1016/j.cpet.2020.03.004. PMID: 32498990.
- States L.J., Davis J.C., Hamel S.M., Becker S.A., Zhuang H.  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-L-Dopa PET/CT Imaging of Congenital Hyperinsulinism. *J. Nucl. Med.* 2021 Jul; 62 (Suppl. 2): 51S–56S. doi: 10.2967/jnumed.120.246033. PMID: 34230074.
- Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дис. ... д-ра мед. наук. 2019: 311 [Melikjan M.A. Congenital hyperinsulinism: molecular basis, clinical features and personalized treatment. Dissertacija doktora medicinskih nauk. 2019: 311 (In Russ.)].
- Christiansen C.D., Petersen H., Nielsen A.L., Detlefsen S., Brusgaard K., Rasmussen L., Melikyan M., Ekström K., Globa E., Rasmussen A.H., Hovendal C., Christesen H.T.  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018 Feb; 45 (2): 250–261. doi: 10.1007/s00259-017-3867-1. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29116340; PMCID: PMC5745571.
- Губаева Д.Н. Фокальная форма врожденного гиперинсулинизма: клиническая, молекулярно-генетическая, радиоизотопная (ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА) и гистологическая диагностика: дис. ... канд. мед. наук. 2020: 118 [Gubaeva D.N. Focal form of congenital hyperinsulinism: clinical, molecular genetic, radioisotope (PET with  $^{18}\text{F}$ -DOPA) and histological diagnosis. Dissertacija kandidata medicinskih nauk. 2020: 118 (In Russ.)].
- Garg P.K., Putegnat B., Truong L., Reynolds C., Sanchez I., Nedre-low J.K., Uffman J., Lokitz S.J., Nazih R., Garg S., Thornton P.S. 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. *PLoS One* 2020 Oct 27; 15 (10): e0241243. doi: 10.1371/journal.pone.0241243. PMID: 33108363; PMCID: PMC7591017.
- Sitek A., Ahn S., Asma E., Chandler A., Ihsani A., Prevrhal S., Rahmim A., Saboury B., Thielemans K. Artificial Intelligence in PET: An Industry Perspective. *PET Clin.* 2021 Oct; 16 (4): 483–492. doi: 10.1016/j.cpet.2021.06.006. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34353746.
- Wei L., El Naqa I. Artificial Intelligence for Response Evaluation With PET/CT // *Semin. Nucl. Med.* 2021 Mar; 51 (2): 157–169. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.10.003. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33509372; PMCID: PMC8099153.
- Veziroglu E.M., Farhadi F., Hasani N., Nikpanah M., Roschewski M., Summers R.M., Saboury B. Role of Artificial Intelligence in PET/CT Imaging for Management of Lymphoma. *Semin. Nucl. Med.* 2023 May; 53 (3): 426–448. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.11.003. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36870800.

Поступила в редакцию 28.01.2024 г.

**Сведения об авторах:**

*Климшина Лейла Рамзановна* — ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета, врач — детский эндокринолог ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: sarale723@gmail.com; ORCID 0000-0002-2752-861X; SPIN 5536-4623;

*Санарова Ксения Евгеньевна* — магистр по направлению «Инфокоммуникационные технологии и системы связи» кафедры радиотехнических систем ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” им. В.И. Ульянова (Ленина)»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5, лит. Ф; лаборант-исследователь ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: kse.sanarova@gmail.com; ORCID 0000-0002-2311-7338; SPIN 5186-6212;

*Сухоцкая Анна Андреевна* — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением детской хирургии пороков развития для новорожденных и детей раннего возраста ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID 0000-0002-8734-2227; e-mail: dxirurgia@mail.ru;

*Никитина Ирина Леоровна* — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой Института медицинского образования, заведующая НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: nikitina0901@gmail.com; ORCID 0000-0003-4013-0785; SPIN 7707-4939;

*Митрофанова Любовь Борисовна* — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ патоморфологии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: lubamitr@yandex.ru; ORCID 0000-0003-0735-7822; SPIN 9552-8248;

*Баиров Владимир Гиреевич* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии с клиникой, руководитель и главный научный сотрудник НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: vbairov@gmail.com; ORCID 0000-0002-8446-830X;

*Кельмансон Игорь Александрович* — профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: iakelmanson@hotmail.com; ORCID 0000-0002-4449-2786; SPIN 4694-7664;

*Красичков Александр Сергеевич* — доктор технических наук, профессор кафедры радиотехнических систем ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” им. В. И. Ульянова (Ленина)»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5, лит. Ф; e-mail: krass33@mail.ru; ORCID 0000-0002-8120-329; SPIN 5778-3332;

*Рыжкова Дарья Викторовна* — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий Института медицинского образования, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики Института онкологии и гематологии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: d\_ryjkova@mail.ru; ORCID 0000-0002-7086-9153; SPIN 7567-6920.