Дифференциальная диагностика морфологических форм врожденного гиперинсулинизма методом ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА

© Д.Н. Губаева^{1*}, М.А. Меликян¹, Д.В. Рыжкова², Л.Б. Митрофанова², И.Л. Никитина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В основе врожденного гиперинсулинизма (ВГИ) лежит гиперпродукция инсулина β -клетками поджелудочной железы. Из-за высокого риска осложнений хронической гипогликемии у пациентов с ВГИ приоритетной задачей является своевременная диагностика заболевания и незамедлительное начало терапии. Выбор тактики лечения во многом зависит от морфологической формы заболевания. Клинико-лабораторная картина заболевания, данные УЗИ, МРТ, компьютерной и позитронной-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [18F]-фтордезоксиглюкозой не позволяют установить морфологическую форму заболевания. Ранее для дифференциальной диагностики применялись стимуляционный тест с кальцием и чресочно-чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены, однако эти инвазивные исследования дают недостаточно точные результаты. В настоящий момент дифференциальная диагностика диффузной и фокальной форм ВГИ на предоперационном этапе базируется на данных молекулярно-генетической и радионуклидной диагностики (ПЭТ с [18F]-фторДОФА). В статье представлены первые результаты применения ПЭТ с [18F]-фторДОФА у пациентов с ВГИ в России. Радионуклидное исследование было выполнено 17 пациентам с фармакорезистентным течением ВГИ. В дальнейшем результаты ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА сопоставлялись с гистологической картиной препаратов поджелудочной железы, полученных интраоперационно («золотой стандарт» дифференциальной диагностики морфологических форм ВГИ).

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, [18F]-фторДОФА, позитронная эмиссионная томография.

Differential diagnosis of morphological forms of congenital hyperinsulinism using [18F]-DOPA PET/CT

© Diliara N. Gubaeva^{1*}, Maria A. Melikyan¹, Daria V. Ryzhkova², Lubov B. Mitrofanova², Irina L. Nikitina²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia

Congenital hyperinsulinism (CHI) is caused by insulin hyperproduction by β -pancreatic cells. CHI is associated with high risk of complications of chronic hypoglycemia, and therefore timely diagnosis of the disease and immediate initiation of therapy is a top-priority task. The choice of treatment tactics largely depends on the morphological form of the disease. Morphological form cannot be established based on clinical and laboratory presentation of the disease, ultrasound, MRI, computed and positron emission tomography (PET) with [18F]-fluorodeoxyglucose. Calcium stimulation test and percutaneous transhepatic blood sampling from the portal vein were previously used for differential diagnosis, but the results provided by these invasive studies are imprecise. At present, preoperative differential diagnosis of diffuse and focal forms of CHI is based on the data of genetic testing and radionuclide diagnosis ([18F]-DOPA PET). The article presents the first results of the use of [18F]-DOPA PET in CHI patients in the Russian Federation. Radionuclide study was performed in 17 patients with pharmacoresistant CHI followed by comparative analysis of the results of 18F-FDG PET/CT and histological picture of intraoperative pancreatic tissue samples, which is known as the gold standard for the differential diagnosis of HI histological forms.

Keywords: congenital hyperinsulinism, [18F]-DOPA, positron emission tomography.

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это заболевание, характеризующееся персистирующей гипогликемией, обусловленной повышенной секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы. ВГИ является наиболее частой причиной гипогликемии у детей младшего возраста, частота возникновения заболевания в популяции составляет 1:30 000—1:50 000 живых новорожденных, а в популяциях с высоким уровнем близкородственных браков — 1:2500 [1, 2].

Основными клиническими проявлениями гипогликемии у детей первых месяцев жизни являются слабость, потеря сознания и судороги. Учитывая высокую вероятность развития осложнений при хронической гипогликемии (отставание в психомоторном развитии, эпилепсия, слепота), пациенты с ВГИ нуж-

даются в своевременной диагностике и незамедлительном лечении.

Наиболее частой причиной развития ВГИ являются патогенные мутации в генах, кодирующих АТФ-зависимые калиевые каналы (*ABCC8*, *KCNJ11*) [3]. Нарушение функционирования АТФ-зависимых K^+ -каналов приводит к деполяризации мембраны, повышенному поступлению кальция в клетки и соответственно гиперсекреции инсулина. Также к развитию ВГИ могут привести мутации в генах *GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF4a*, *INSR*, *UCP2*. Выделяют диффузную и фокальную гистологические формы ВГИ, которые детерминируются генетическими нарушениями. Так, диффузная форма, при которой чрезмерная продукция инсулина происходит во всех β -клетках, наибо-

лее часто возникает при наличии гомозиготных мутаций или компаундных гетерозиготных мутаций в генах *ABCC8*, *KCNJ11*. У большинства пациентов с диффузной формой ВГИ отмечается положительная динамика на фоне медикаментозной терапии, однако в случае отсутствия эффекта требуется выполнение субтотальной панкреатэктомии (резекция 95—98% ткани поджелудочной железы) [4].

Фокальная форма ВГИ возникает спорадически и обусловлена наличием патологической мутации на отцовской аллели в генах *ABCC8* или *KCNJ11* в сочетании со специфической потерей материнской аллели в регионе импринтинга 11p15.15 [5]. У пациентов с фокальной формой ВГИ гиперсекреция инсулина наблюдается в ограниченном участке аденоматоза. У 96,2% пациентов с фокальной формой ВГИ отмечается фармакорезистентное течение заболевания [6]. Оптимальным вариантом лечения у данной категории пациентов является резекция патологического фокуса с сохранением оставшейся интактной ткани поджелудочной железы [7].

Учитывая различия в хирургической тактике, высокий риск развития сахарного диабета вследствие субтотальной панкреатэктомии [8] и возможность полного выздоровления пациентов с фокальной формой ВГИ после резекции патологического очага аденоматоза, чрезвычайно важной является предоперационная дифференциальная диагностика морфологической формы ВГИ.

Морфологическую форму при фармакорезистентном течении заболевания не представляется возможным установить, основываясь лишь на данных клинико-лабораторной картины. Предположить наличие той или иной формы ВГИ можно по результатам молекулярно-генетического исследования. Такие методы исследования, как УЗИ, МРТ, КТ и ПЭТ с [18F]-фтордезоксиглюкозой, не дают возможности визуализировать фокус аденоматоза. Ранее для дифференциальной диагностики применялись кальций-стимулированный тест и чрескожно-чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены, однако высокая инвазивность и малая точность данных методов привели к поискам других способов диагностики гистологической формы ВГИ [9].

В настоящее время наиболее точным методом дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм ВГИ является проведение ПЭТ с [18F]-фторДОФА (чувствительность 89%, специфичность 98%) [10]. Диагностическая эффективность данного метода основана на высокой аккумуляции [18F]-фторДОФА β -клетками, характеризующимися гиперпродукцией инсулина. В ходе проведения ПЭТ с [18F]-фторДОФА визуально оценивают равномерность накопления радиофармпрепарата (РФП) в ткани поджелудочной железы и проводят расчет панкреатического индекса (ПИ), на основе значения которого предполагается диффузная или фокальная

формы ВГИ у обследуемого пациента [11, 12]. Согласно международным рекомендациям [13], по результатам ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА диффузная форма ВГИ констатируется при ПИ менее 1,30, фокальная — при ПИ более 1,50.

Описание серии клинических случаев

Стандарты обследования и описание группы пациентов

В ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» 17 пациентам (11 женского пола и 6 мужского пола) с ВГИ проведена ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА. У всех пациентов диагноз ВГИ был установлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на основании персистирующей гипокетотической гипогликемии с первых дней жизни без снижения уровня инсулина. Также в стационаре было проведено молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций, ответственных за развитие заболевания. Несмотря на проводимую инсулиностатическую терапию (диазоксид, соматостатин, глюкагон), у всех обследованных сохранялись частые эпизоды гипогликемии, что позволило констатировать фармакорезистентную форму ВГИ.

Возраст детей на момент проведения ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА колебался от 2 мес до 2 лет 9 мес (медиана 3,45 мес). Все пациенты находились на стационарном наблюдении до и после проведения исследования. Согласно международным рекомендациям [13], за 48—72 ч до проведения ПЭТ с [18F]-фторДОФА у всех пациентов была прекращена медикаментозная терапия инсулиностатическими препаратами. Нормальные показатели гликемии поддерживались внутривенной инфузией раствора глюкозы с контролем гликемии каждые 20 мин. Учитывая необходимость общей анестезии, у пациентов был выдержан голодный промежуток 5—6 ч для введения радиофармпрепарата (РФП) устанавливали периферический внутривенный катетер. Для общей анестезии использовался препарат Пропофол. Доза препарата рассчитывалась в зависимости от массы тела пациента. В ходе выполнения ПЭТ пациенты лежали на спине и были иммобилизованы. Исследование проводилось на совмещенной системе ПЭТ/КТ Discovery 710 («General Electric»). Препарат [18F]-фторДОФА синтезирован в отделении производства радиофармацевтических лекарственных препаратов в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Инъекцию [18F]-фторДОФА выполняли внутривенно струйно из расчета 4 МБк на 1 кг массы тела пациента. КТ выполняли в низкодозовом режиме (40 мА, 80 кВ) для коррекции поглощения фотонной энергии. Сбор данных ПЭТ осуществляли в статическом режиме: 10-минутные сканы регистрировались также через 10, 30, 40, 50 и 60 мин после инъекции. После окончания исследования дети направлялись в терапевтическое отделение для динамического наблюдения.

Оценку ПЭТ-изображений осуществляли в трех плоскостях: аксиальной, фронтальной и сагиттальной, а также в режиме 3D-реконструкции. При наличии фокуса гиперфиксации [18F]-фторДОФА в поджелудочной железе рассчитывали панкреатический индекс на 10-минутном скане, выполненном на 50–60-й минуте от момента введения РФП: отношение максимального значения стандартизованного показателя накопления РФП (SUV_{max}) в фокусе гиперфиксации [18F]-фторДОФА к следующему меньшему по значению SUV_{max} в условно интактной паренхиме поджелудочной железы. При равномерном распределении РФП в паренхиме поджелудочной железы SUV_{max} оценивали в головке, теле и хвосте органа. По результатам ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА заключение о морфологической форме ВГИ формировалось на основании визуальных данных и показателя ПИ.

После хирургического вмешательства у 16 детей было выполнено морфологическое исследование ткани поджелудочной железы. У 1 пациента с предполагаемой диффузной формой ВГИ хирургическое лечение и морфологическое исследование не проводились ввиду относительно стабильных показателей гликемии на фоне применения аналога соматостатина длительного действия и частого кормления.

Результаты обследования

По данным молекулярно-генетического анализа, у 7 детей предполагалась диффузная форма ВГИ: у этой группы пациентов обнаружены гомозиготные, компаундные гетерозиготные, а также доминантные мутации в генах *ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF4a* (табл. 1). У 10 пациентов предполагалась фокальная форма заболевания; у них обнаружены гетерозиготные мутации на отцовской аллели в генах, кодирующих АТФ-зависимые калиевые каналы.

По результатам проведения ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА у 7 из 17 пациентов выявлена диффузная форма ВГИ, у оставшихся 10 — фокальная форма заболевания. Физиологическое накопление РФП наблюдалось в поджелудочной железе, печени, желчном пузыре, почках и мочевыводящих путях. В ходе исследования у всех детей отмечалось повышенное накопление РФП в области головки поджелудочной железы, что рассматривалось как вариант нормы, учитывая различия в плотности β -клеток в различных отделах органа.

У 10 пациентов с фокальной формой заболевания медиана ПИ на 50–60-й минуте исследования составила 1,64 (1,14–3,51), также визуально было зафиксировано значительное повышение локального накопления РФП на изображениях ПЭТ (рис. 1, а, на цв. вклейке). У всех пациентов этой группы был выявлен единичный очаг повышенного накопления РФП: у 7 пациентов в головке поджелудочной железы, у 1 — в теле, у 1 — в хвосте, у 1 пациента очаг располагался между головкой и телом поджелудочной

железы. Минимальный скинтиграфический размер выявленного очага гиперфиксации [18F]-фторДОФА составлял 1,32 мм, максимальный — 22 мм.

У 7 пациентов с диффузной формой ВГИ медиана ПИ на 50–60-й минуте ПЭТ с [18F]-фторДОФА составила 1,15 (1,02–1,42) (см. рис. 1, б, на цв. вклейке). Помимо поджелудочной железы, патологических очагов накопления РФП у обследованных пациентов обнаружено не было.

Обсуждение

Вопрос о дифференциальной диагностике морфологической формы ВГИ особенно остро стоит у пациентов с фармакорезистентным течением заболевания. Первым этапом в определении формы ВГИ является молекулярно-генетическое исследование в силу его информативности и минимального риска для здоровья пациента. Хотя у наших пациентов предполагается на основании молекулярно-генетического исследования форма ВГИ полностью совпала с окончательным гистологическим заключением, данный метод может давать ошибочные результаты. Так, например, у пациента 12 патологическая гетерозиготная мутация на отцовской аллели была обнаружена только после повторного молекулярно-генетического исследования (см. таблицу). Более того, по данным зарубежной литературы [14–16], генетические мутации не обнаруживаются у 21% пациентов с фармакорезистентным течением заболевания, а у 26–31% пациентов с гетерозиготными мутациями на отцовской аллели отмечается диффузный захват [18F]-фторДОФА при ПЭТ.

Более точно определить морфологическую форму ВГИ и получить визуальные данные помогает ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА. Основным расчетным параметром при таком исследовании является ПИ; при его значении менее 1,3 наиболее вероятна диффузная форма ВГИ, при значении более 1,5 — фокальная форма. В нашем исследовании диффузная форма ВГИ была заподозрена у пациента с ПИ, превышающим 1,30. У данного ребенка было зафиксировано повышение захвата РФП в области головки поджелудочной железы (пациент 3, ПИ 1,42), что может быть связано с повышенным физиологическим захватом [18F]-фторДОФА в данной области. На диффузную форму заболевания указывало также отсутствие патологических мутаций в генах, кодирующих АТФ-зависимые K^+ -каналы.

При проведении ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА фокальная форма ВГИ была установлена не только у пациентов с ПИ, превышающим 1,50 на 50–60-й минуте исследования, но и у пациентов с ПИ, равными 1,15 (пациент 6), 1,14 (пациент 7) и 1,40 (пациент 12). Такое решение было продиктовано усиленным накоплением РФП в определенных участках поджелудочных желез пациентов (оценивалось визуально)

Результаты ПЭТ с [18F]-фторДОФА у пациентов с ВГИ

Пациент	Пол	Возраст мани- фестаций, дни	Возраст диа- гноза, мес	Возраст ПЭТ, мес	Терапия до операции	Генетика <i>ABCC8</i> NM_000352 <i>KCNJ11</i> NM_000525	SUV max	SUV пред max	ПИ	ПЭТ: заключение
Пациент 1	Жен	1	0,7	2,87	Глюк + окт	<i>ABCC8</i> с. T259C>р. C87R, гомозиг	2,22	2,17	1,02	Дифф
Пациент 2	Жен	1	0,24	7,39	Диаз + окт	<i>ABCC8</i> с. C211T>р. R705X, гетерозиг, на отц аллели	3,17	1,99	1,59	Фок хвост
Пациент 3	Жен	1	0,57	2,06	Глюк + окт + глюкагон	<i>hNF4a</i> с. C387T>р. A129A, гетерозиг	4,32	3,04	1,42	Дифф
Пациент 4	Муж	2	0,7	3,3	Глюк + окт	<i>ABCC8</i> с. 1332+1delG, гетерозиг, на отц аллели	2,56	1,51	1,70	Фок головка
Пациент 5	Муж	1	0,25	3,45	Глюк + окт	<i>ABCC8</i> с. C4154G>р. S1385C, гетеро- зиг, на мат аллели	2,32	1,91	1,21	Дифф
Пациент 6	Жен	2	1	6,81	Окт	<i>ABCC8</i> с. C4306G>р. R1436G, гетеро- зиг, на отц аллели	2,59	2,24	1,15	Фок голов-тело 8,2×7,1×6,0 мм
Пациент 7	Муж	3	0,5	8,15	Окт	<i>KCNJ11</i> с. A680G>р. E227G, гетерозиг, на отц аллели	4,7	4,18	1,14	Фок тело 12,3×6×9,7 мм
Пациент 8	Жен	3	0,2	2,86	Окт + еда	<i>ABCC8</i> с. 2521C>T>р. R841X, гетеро- зиг, на отц аллели	1,51	1,01	1,50	Фок голов 11,9×12×9,3 мм
Пациент 9	Муж	6	1	3,13	Окт + диета	<i>ABCC8</i> , с. G1705C>р. A569P гетерозиг, на отц аллели	2,66	1,28	2,08	Фок голов 9,410×12,4 мм
Пациент 10	Муж	1	0,2	2,46	Окт + глюк	<i>KCNJ11</i> с. 1096G>A>р. G366R, <i>ABCC8</i> с. 1038C>G>р. Y344X, с. 4055-9G>A, компануд гетерозиг	3,15	2,99	1,05	Дифф
Пациент 11	Жен	2	4	33,2	Сир + окт + диета	<i>ABCC8</i> с. C3858A>р. Y1286X/ с. 2356_2358del>р. 786_786del, компа- унд гетерозиг	4,38	3,81	1,15	Дифф
Пациент 12	Жен	1	2	5	Окт + диета	<i>ABCC8</i> с. 3324dupC>р. M1109fs, гетеро- зиг, на отц аллели	1,75	1,25	1,40	Фок голов 1,32×11,4×12,94 мм
Пациент 13	Муж	1	0,5	3,4	Окт с глюк или без него	<i>KCNJ11</i> с. G617A>р. R206H, гетерозиг, на мат аллели	3,74	2,99	1,25	Дифф
Пациент 14	Жен	2	2	5,46	Окт	<i>ABCC8</i> с. T3629C>р. L1210P, гетерозиг, на отц аллели	3,34	1,78	1,88	Фок голов 11×10,4×11 мм
Пациент 15*	Жен	1	0,03	4,53	Соматулин	<i>KCNJ11</i> с. C761T>р. P254L с. G868A: р. V290M, гетерозиг, на отц аллели, доминантная	3,02	2,81	1,07	Дифф
Пациент 16	Жен	1	1	3,3	Окт + глюк	<i>ABCC8</i> с. 1923+2T>A, гетерозиг, на отц аллели	4,96	1,67	2,97	Фок голов 12,8×15,56×22 мм
Пациент 17	Жен	2	0,5	4,39	Окт + диета	<i>KCNJ11</i> с. G1332T>р. Q444H, гетеро- зиг, на отц аллели	5,93	1,69	3,51	Фок голов 12×12×10 мм

Примечание. ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА проведено 17 пациентам (медиана возраста на время исследования 3,9 мес). По результатам ПЭТ с [18F]-фторДОФА у 10 из 17 пациентов диагностирована фокальная форма заболевания (фок) и у 7 — диффузная (дифф), что было подтверждено гистологическим исследованием послеоперационного материала.

*Данному пациенту не проводилось гистологическое исследование в связи с отсутствием достаточных показаний к оперативному лечению. Глюк — внутривенные инфузии растворов глюкозы. Окт — соматостатин короткого действия. Диаз — диазоксид. Глюкагон — инфузионная терапия глюкагоном. Диета — кормление каждые 2–3 ч. Гетерозиг — гетерозиготная мутация. Сир — Сиролимус. На отц аллели — гетерозиготная мутация на отцовской аллели. На мат аллели — гетерозиготная мутация на материнской аллели. SUV_{max} и ПИ — параметры, рассчитанные через 50–60 мин после введения [18F]-фторДОФА.

и наличием мутаций в генах *ABCC8* и *KCNJ11* с отцовской стороны соответственно. Мы полагаем, что заниженный показатель ПИ связан с повышенным поглощением РФП головкой поджелудочной железы; отношение SUV_{max} в патологическом фокусе к SUV_{max} в области головки давало меньшее значение. В приведенных примерах отношение SUV_{max} в патологическом фокусе и в области хвоста поджелудочной железы (ПИ) превысило 1,50. Более того, при расчете ПИ у пациентов 6 и 7 на 10-й минуте исследования данный показатель составлял 1,60 и 1,83 соответственно, что связано с меньшим SUV в области головки поджелудочной железы в указанный отрезок времени. Результаты ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА были подтверждены гистологическим исследованием операционного материала. Полученные результаты указывают на необходимость комплексного использования как визуальных, так и расчетных данных ПЭТ с [18F]-фторДОФА, совместно с результатами молекулярно-генетического исследования.

Данные ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА позволили заранее определить объем хирургического вмешательства у пациентов с фармакорезистентным течением ВГИ и выявить локализацию участка аденоматоза в поджелудочной железе при фокальной форме заболевания. По результатам ряда исследований, ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА признаны достаточно точным и эффективным методом в дифференциальной диагностике гистологических форм ВГИ [10, 17–19]. Мы предлагаем проводить ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА следующим категориям пациентов с ВГИ: пациентам с фармакорезистентным течением ВГИ и предполагаемой фокальной формой ВГИ (унаследованная от отца или *de novo* гетерозиготная мутация в гене *KCNJ11* или *ABCC8*); пациентам с фармакорезистентным течением ВГИ без выявленных патологических мутаций в генах, характерных для ВГИ; пациентам с фармакорезистентным течением заболевания и наличием компаундных гетерозиготных мутаций в генах *KCNJ11* или *ABCC8*, а также в случае персистенции гиперинсулинемических гипогликемий у детей с ВГИ после частичной

резекции поджелудочной железы или субтотальной панкреатэктомии.

Заключение

Пациентам с фармакорезистентными формами ВГИ необходимо проведение своевременной дифференциальной диагностики морфологической формы заболевания, что в дальнейшем позволяет определить тактику и объем хирургического вмешательства. Для решения поставленной задачи ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА является достаточно чувствительным и специфичным методом. При анализе результатов ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА следует ориентироваться как на визуальные, так и на расчетные параметры. Разработка единого протокола проведения ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА у пациентов с ВГИ повысит точность данного метода исследования.

Дополнительная информация

Дополнительные материалы к статье

Рис. 1, а. Результаты позитронно-эмиссионной томографии с [18F]-фторДОФА: фокальная форма ВГИ.
Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет:
<https://doi.org/10.14341/probl9726-2820>

Рис. 1, в. Результаты позитронно-эмиссионной томографии с [18F]-фторДОФА: диффузная форма ВГИ.
Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет:
<https://doi.org/10.14341/probl9726-2821>

Источник финансирования. Молекулярно-генетическое исследование и ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА были проведены при содействии Фонда поддержки и развития филантропии КАФ.

Этическая экспертиза. Проведение ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА в качестве метода предоперационной дифференциальной диагностики морфологической формы ВГИ одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (протокол №18 от 11.10.17). Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию медицинских данных в журнале «Проблемы эндокринологии».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Otonkoski T, Ammala C, Huopio H, et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes*. 1999;48(2):408–415. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.2.408>
- De Leon DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(1):57–68. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0368>
- Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med*. 1997;336(10):703–706. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199703063361005>
- De Lonlay P, Fournet J-C, Touati G, et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr*. 2001;161(1):37–48. doi: <https://doi.org/10.1007/s004310100847>
- Verkarre V, Fournet JC, De Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (Sur1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1286–1291. doi: <https://doi.org/10.1172/jci4495>
- Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(2):57–68. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2014.19.2.57>

7. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet.* 2009;46(5):289-299. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.064337>
8. Ismail D, Hussain K. Role of 18f-Dopa PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(3): 165-169. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9145-1>
9. Barthlen W, Blankenstein O, Mau H, et al. Evaluation of [18f]Fluoro-L-Dopa positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):869-875. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2036>
10. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and metaanalysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:852681. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/852681>
11. Otonkoski T, Nanto-Salonen K, Seppanen M, et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18f]-Dopa positron emission tomography. *Diabetes.* 2005;55(1):13-18. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1128>
12. Meintjes M, Endozo R, Dickson J, et al. 18f-Dopa PET and enhanced CT imaging for congenital hyperinsulinism: initial UK experience from A technologist's perspective. *Nucl Med Commun.* 2013;34(6):601-608. doi: <https://doi.org/10.1097/Mnm.0b013e32836069d0>
13. Shield JP. Fluorine-18 L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: improving surgery and outcome in focal hyperinsulinism. Commentary to Mohnike et al.: Proposal for a standardized protocol for F-Dopa-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism (*Horm Res* 2006;66:40-42). *Horm Res.* 2006;66(1):43-44. doi: <https://doi.org/10.1159/000093472>
14. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, et al. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(4):557-564. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-12-0673>
15. Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, et al. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):733-740. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-10-1136>
16. Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E355-E363. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2169>
17. Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, et al. The value of radiologic interventions and (18)F-Dopa PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol.* 2013;15(1):97-105. doi: <https://doi.org/10.1007/s11307-012-0572-0>
18. Yang J, Hao R, Zhu X. Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a metaanalysis. *Nucl Med Commun.* 2013;34(4):347-353. doi: <https://doi.org/10.1097/Mnm.0b013e32835e6ac6>
19. Christiansen CD, Petersen H, Nielsen AL, et al. 18f-Dopa PET/CT and 68Ga-Dotanoc PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(2):250-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3867-1>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Губаева Дилара Наилевна [Dilira N. Gubaeva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3922-2869>; eLibrary SPIN: 3431-3323; e-mail: gubaevadn@gmail.com
Меликян Мария Арменаковна, к.м.н. [Maria A. Melikyan, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1491-2460>; eLibrary SPIN: 4184-4383; e-mail: melikyan.maria@gmail.com

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор [Daria V. Ryzhkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>; eLibrary SPIN: 7567-6920; e-mail: d_ryzkova@mail.ru

Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н. [Lubov B. Mitrofanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>; eLibrary SPIN: 9552-8248; e-mail: lubamitr@yandex.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор [Irina L. Nikitina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; eLibrary SPIN: 7707-4939; e-mail: nikitina0901@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 19.06.2018. Одобрена к публикации: 07.08.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Никитина И.Л. Дифференциальная диагностика морфологических форм врожденного гиперинсулинизма методом ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА. // *Проблемы эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — № 5. — С. 306-311. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9726>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gubaeva DN, Melikyan MA, Ryzhkova DV, Mitrofanova LB, Nikitina IL. Differential diagnosis of congenital hyperinsulinism histological form using [18F]-DOPA PET/CT. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(5):306-311. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9726>

а

Рис. 1, а. Результаты позитронно-эмиссионной томографии с [18F]-фторДОФА: фокальная форма ВГИ.

Локус повышенного накопления РФП в области тела и головки поджелудочной железы у пациента 7 с фокальной формой ВГИ. ПИ на 50—60-й минуте исследования составил 1,14, тогда как на 10—20-й минуте он был равен 1,6.

б

Рис. 1, б. Результаты позитронно-эмиссионной томографии с [18F]-фторДОФА: диффузная форма ВГИ.

Равномерное накопление РФП у пациента с диффузной формой ВГИ. ПИ на 50—60-й минуте исследования — 1,15.