

ПЭТ/КТ С ¹⁸F-ДОФА ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМЕГубаева Д.Н.¹, Меликян М.А.¹, Рыжкова Д.В.², Никитина И.Л.²

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) является частой причиной гипогликемии у детей. По данным гистологического исследования, заболевание подразделяют на диффузную, фокальную и атипичную формы. Хирургическая тактика лечения зависит от формы ВГИ: при фокальной форме выполняют резекцию патологической области поджелудочной железы с последующим полным выздоровлением пациента, при диффузной форме с фармакорезистентным течением проводят резекцию 95-98% поджелудочной железы, что приводит к развитию сахарного диабета и экзокринной панкреатической недостаточности. Дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм по клиническим и рентгенологическим признакам невозможна. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм заболевания. Настоящая статья является обзором литературных данных за последние 10 лет и посвящена методологическим основам и оценке информативности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА у детей с ВГИ.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, ¹⁸F-ДОФА, позитронная эмиссионная томография, ПЭТ/КТ.

Контактный автор: Губаева Д.Н., e-mail: gubaevadn@gmail.com.

Для цитирования: Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме. REJR 2017; 7(3):144-152. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152.

Статья получена: 17.05.2017

Статья принята: 17.07.2017

1 - ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия.
2 - ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Санкт-Петербург, Россия.

THE USE OF ¹⁸F-DOPA PET/CT IMAGING IN CONGENITAL HYPERINSULINISMGubaeva D.N.¹, Melikyan M.A.¹, Ryzhkova D.V.², Nikitina I.L.²

Сongenital hyperinsulinism is the most common cause of hypoglycemia in children. Congenital hyperinsulinism is divided into diffuse, focal and atypical forms. The surgical management for each form of congenital hyperinsulinism is crucially different. Focal form of congenital hyperinsulinism is cured by selective resection of the pathologic area leading to patient's recovery. Medically unresponsive diffuse form of congenital hyperinsulinism requires the removal of 95-98% of pancreatic tissue, which may result in diabetes mellitus and exocrine pancreas insufficiency. Differential diagnosis of focal and diffuse forms according to clinical and radiological signs is impossible. Conducting with PET/CT with ¹⁸F-DOPA is currently the "gold standard" of differential diagnosis between diffuse and focal forms of the disease. This article is a review of scientific papers for last 10 years and dedicated of methodology and diagnostic accuracy of PET/CT with ¹⁸F-DOPA in children with congenital hyperinsulinism.

Keywords: congenital hyperinsulinism, ¹⁸F-DOPA, positron emission tomography, PET/CT.

Corresponding author: Gubaeva D.N., e-mail: gubaevadn@gmail.com.

For citation: Gubaeva D.N., Melikyan M.A., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L. The use of ¹⁸F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. REJR. 2017; 7 (3):144-152. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152.

Received: 17.05.2017

Accepted: 17.07.2017

1 - Endocrinology Research Centre. Moscow, Russia.
2 - Federal Almazov North-West Medical Research Centre. St. Petersburg, Russia.

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) характеризуется избыточной продукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к возникновению гипогликемии. Частота встречаемости заболевания по данным литературы варьирует от 1:30`000 до 1:50`000 новорожденных [1, 2]. К возникновению избыточной продукции инсулина приводят нарушения функции АТФ-зависимых K^+ -каналов, а также дефекты регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы. Наиболее частой генетической причиной ВГИ являются инактивирующие мутации генов KCNJ11 и ABCC8. В большинстве случаев клиника ВГИ возникает в первые месяцы жизни, заболевание обычно характеризуется наличием тяжелого гипогликемического синдрома с потерей сознания, судорогами, комой. Некоторые формы ВГИ возникают после первого года жизни и имеют более мягкое течение [3].

Гистологически врожденный гиперинсулинизм подразделяют на диффузную, фокальную и атипичную формы [4, 5]. При диффузной форме избыточная продукция инсулина происходит во всех β -клетках (60-70% пациентов). При фокальной форме ВГИ (30-40% пациентов) избыточная секреция инсулина обусловлена гиперфункцией ограниченного фрагмента ткани поджелудочной железы - аденоматозом, размер которого обычно не превышает 10 мм в диаметре, при этом вне фокуса аденоматоза определяется здоровая ткань железы [6]. Атипичная форма патоморфологически схожа с диффузной, однако зона аномальных клеток ограничена определенным участком [7]. Развитие фокальной формы ВГИ связано с унаследованной от отца мутацией в генах ABCC8 или KCNJ11 в сочетании со специфической потерей материнской аллели в регионе импринтинга 11p15.1 [8]. При этом у пациентов снижается экспрессия генов, являющихся супрессорами опухолевого роста, и увеличивается экспрессия гена, кодирующего фактор пролиферации, что приводит к формированию участка аденоматоза с избыточной секрецией инсулина.

Дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм по клиническим признакам невозможна. Однако для фокальных форм характерно тяжелое фармакорезистентное течение, тогда как диффузное поражение поджелудочной железы в некоторых случаях отличается более благоприятным течением на фоне медикаментозной коррекции патологического состояния.

При персистирующей гипогликемии у детей со временем развиваются тяжелые неврологические последствия, наиболее тяжелые из которых – это эпилепсия и слепота. Поэтому ранняя дифференциальная диагностика фокальной

и диффузной форм позволяет своевременно назначить оптимальную тактику лечения ВГИ, улучшая прогноз заболевания. Положительный эффект от медикаментозной терапии чаще отмечается при доминантных мутациях в генах KCNJ11 и ABCC8 [9, 10]. Фармакорезистентное течение характерно для гомозиготных и компаундных гетерозиготных мутаций данных генов [11, 12]. Хирургическая тактика лечения при разных формах ВГИ кардинально различается. Наличие фокальной формы гиперинсулинизма дает возможность проведения резекции патологической области поджелудочной железы с последующим полным выздоровлением пациента [13]. При диффузной форме ВГИ с фармакорезистентным течением проводят резекцию 95-98% поджелудочной железы, что впоследствии может приводить к развитию сахарного диабета и экзокринной панкреатической недостаточности [14, 15].

До недавнего времени в клинической практике для дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм ВГИ использовались методики, основанные на определении уровня инсулина в пробах крови, оттекающей от поджелудочной железы: чрескожно-чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены (ЧЧЗКВ) и забор крови из правой печеночной вены после внутриартериальной стимуляции (АСЗК) кальцием различных отделов поджелудочной железы [16, 17, 18]. Чувствительность ЧЧЗКВ и АСЗК составляет 87 и 71%, соответственно [16]. Специфичность данных методов варьирует в различных литературных источниках. Точность локализации фокуса гиперинсулинемии при АСЗК (82% (95% ДИ: 72-90%)) несколько выше, чем при проведении ЧЧЗКВ (76% (95% ДИ: 65-85%)) у пациентов с фокальной формой ВГИ [16]. Однако ввиду инвазивности и недостаточной точности этих исследований [16] не теряет актуальности поиск других диагностических подходов. Среди них наибольший интерес представляет технология совмещенной позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -L-флюоридигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОФА), которая позволяет провести дифференциальную диагностику гистологических форм ВГИ. Впервые о применении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с целью дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм гиперинсулинизма сообщили Riberio и соавт. в 2005 году [19]. Помимо большей информативности, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА обладает неоспоримыми преимуществами: малой инвазивностью и относительной безопасностью по сравнению с ЧЧЗКВ и АСЗК. Доказано, что другие методы визуализации (УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой) не обладают достаточной информативностью

для решения данной задачи [20].

Биохимические основы клинического применения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА.

¹⁸F -L-дигидроксифенилаланин (¹⁸F -ДОФА) – синтетический аналог предшественника норадреналина – фенилаланина, меченный позитронизлучающим изотопом ¹⁸F. В основе фармакодинамики этого радиофармацевтического препарата (РФП) лежит способность островковых клеток поджелудочной железы захватывать L-дигидроксифенилаланин с последующим его метаболическим превращением в допамин с помощью L-аминокислотной декарбоксилазы [21, 22]. Подобно своему биологическому аналогу (рис. 1), ¹⁸F -ДОФА транспорти-

Увеличенный захват ¹⁸F-ДОФА β-клетками поджелудочной железы обеспечивает позитивную радионуклидную визуализацию патологического очага. У детей захват ¹⁸F-ДОФА здоровой тканью поджелудочной железы ниже, чем у взрослых людей, что объясняется функциональной незрелостью системы L-декарбоксилазы ароматических аминокислот, благодаря чему улучшается визуализация участка с повышенным захватом радиофармпрепарата [27]. У взрослых пациентов с инсулиномой также возможно проведение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА, однако данный метод используется редко в связи с меньшей информативностью и дороговизной по сравнению с МРТ, трехфазной КТ с контраст-

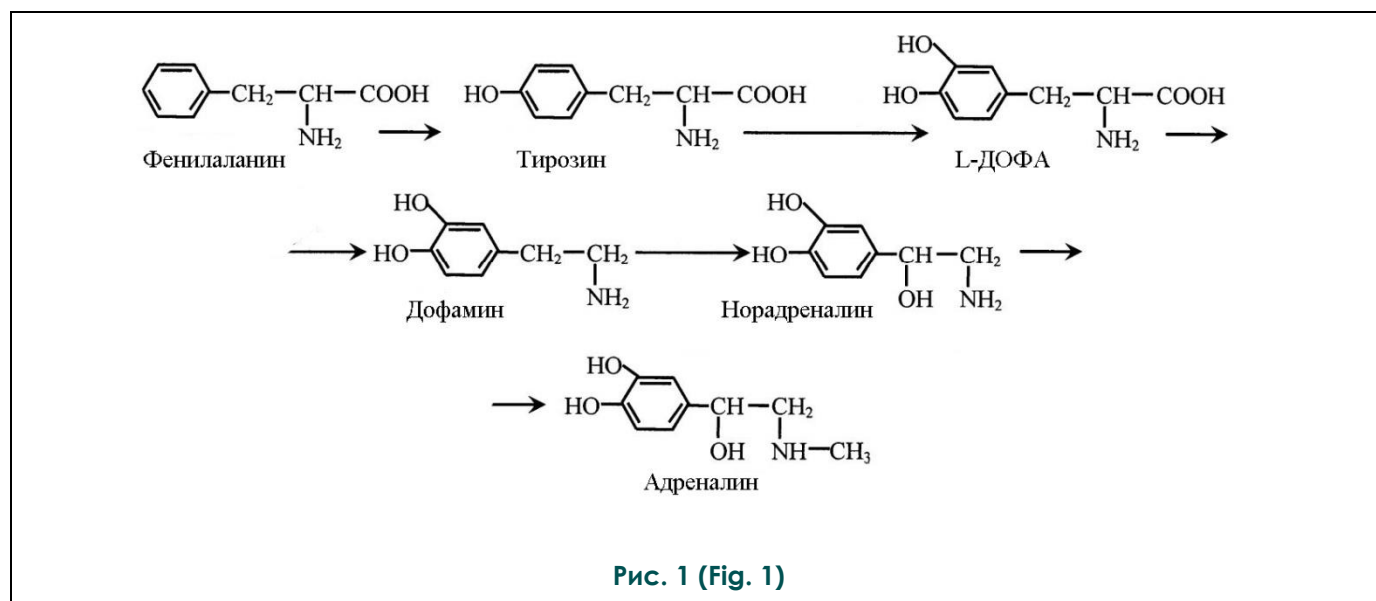


Рис. 1. Синтез дофамина.

Фенилаланин конвертируется в L-тирозин, затем L-тирозин превращается в L-ДОФА с помощью тирозингидроксилазы, после чего L-ДОФА посредством L-аминокислотной декарбоксилазы конвертируется в допамин.

Fig. 1. Synthesis of dopamine.

Phenylalanine is converted to L-tyrosine, then L-tyrosine is converted to L-DOPA by tyrosine hydroxylase, subsequently L-DOPA is converted to dopamine by L-amino acid decarboxylase.

руется в опухолевую клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа. Затем ¹⁸F-ДОФА претерпевает метаболическое превращение в ¹⁸F-фтордопамин под действием L-аминокислотной декарбоксилазы и депонируется в секреторных гранулах [21, 23].

Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что, помимо центральной нервной системы, синтез и хранение дофамина и L-ДОФА происходит в островках поджелудочной железы [24]. Следует отметить, что у человека β-клетки экспрессируют допаминовые рецепторы [25], с помощью которых допамин и L-ДОФА подавляют секрецию инсулина [24, 26]. В исследованиях отмечено, что в случае ВГИ активность фермента L-аминокислотной декарбоксилазы повышена.

ным усилением, эндоскопическим УЗИ [27].

Данные ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА дают представление о функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, что позволяет дифференцировать фокальную и диффузные формы ВГИ. В случае фокальной формы гиперинсулинизма аккумуляция ¹⁸F-ДОФА β-клетками гораздо интенсивнее в области очага поражения по сравнению с нормальной тканью поджелудочной железы [16, 21, 28]. При диффузной форме ВГИ захват РФП повышен во всей ткани поджелудочной железы с небольшим преобладанием активности в области головки [28, 29, 30]. Необходимо учитывать, что из организма ¹⁸F-ДОФА выводится через мочевыводящую систему, следовательно, физиологическое накопление РФП наблюдается в почках, мочеточни-

ках и мочевом пузыре. Физиологическое накопление РФП также наблюдается в желчном пузыре и желчевыводящих путях, а также в печени, миокарде и стриопаллидарной системе головного мозга [29, 30].

Методика проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА.

Детям младшего возраста ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА выполняют под наркозом. По различным данным, для получения наиболее достоверных результатов в качестве подготовки к процедуре пациентам рекомендуется отмена терапии октреотидом и глюкагоном за 48 часов до исследования [31]. Премедикация препаратом «Карбидопа» - ингибитором периферической L-аминокислотной декарбоксилазы, не требуется

10% раствора глюкозы, а контроль гликемии проводят каждые 30 минут. За 24 часа до проведения исследования рекомендуется установить назогастральный зонд без металлического наконечника, с помощью которого до проведения КТ пациенту в желудок вводится 20 мл воды с целью негативного контрастирования двенадцатиперстной кишки [29]. Инъекцию ^{18}F -ДОФА осуществляют внутривенно из расчета 4 МБк на 1 кг массы пациента [29, 32, 33]. Десятиминутные ПЭТ сканы выполняют через 10, 20, 30, 40, и 50 минут после инъекции РФП [29, 32].

Для топической диагностики очага поражения производится автоматическое совмещение трехмерных изображений ПЭТ и КТ, вы-

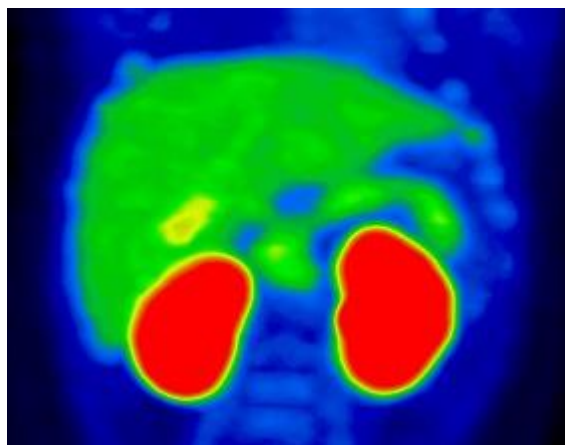


Рис. 2 а (Fig. 2 а).

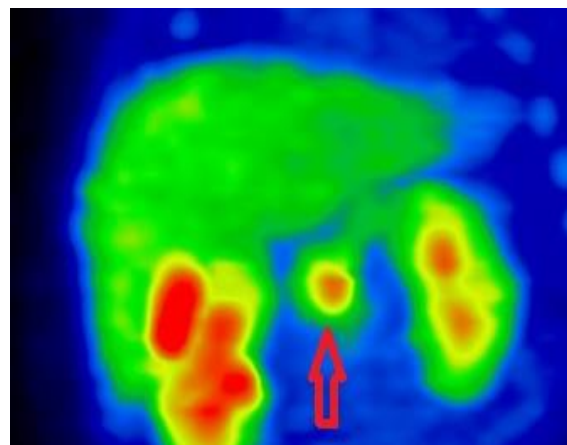


Рис. 2 б (Fig. 2 б).

Рис. 2. ПЭТ изображения брюшной полости с ^{18}F -ДОФА в режиме 3D.

Диффузная форма гиперинсулинизма (а), отмечается диффузная гиперфиксация РФП во всех отделах поджелудочной железы. Фокальная форма гиперинсулинизма (б), в крючковидном отростке головки поджелудочной железы визуализируется очаг повышенного накопления ^{18}F -ДОФА (стрелка) на фоне физиологического захвата РФП неизменной тканью поджелудочной железы. Физиологическое накопление ^{18}F -ДОФА в почках и желчном пузыре. Исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА выполнено в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова».

Fig. 2. Abdominal PET with ^{18}F -DOPA, 3D mode.

Diffuse form of hyperinsulinism (A), diffuse uptake of ^{18}F -DOPA is observed in pancreas. Focal form is presented at fig. 2B, focal lesion is seen in the head of pancreas (arrow), and physiological uptake is in the normal pancreatic tissue. Physiological ^{18}F -DOPA uptake in gallbladder and kidney. PET/CT examinations with ^{18}F -DOPA were performed in Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

[31]. Однако некоторые авторы утверждают, что медикаментозную терапию перед процедурой отменять необязательно [19, 32].

Если процедура ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА включает в себя КТ ангиографию сосудов брюшной полости, то ее следует проводить натощак, при этом период голода должен составлять не менее 6 часов с целью профилактики аспирации рвотных масс вследствие возможной реакции на йодсодержащий контрастный препарат [29]. Для предотвращения гипогликемии выполняют внутривенную инфузию

полненной с контрастным усилением [31].

Интерпретация результатов ПЭТ/КТ с использованием количественных показателей.

В первую очередь производится визуальная оценка ПЭТ данных: равномерная гиперфиксация ^{18}F -ДОФА во всех отделах поджелудочной железы характерна для диффузного ВГИ (рис. 2 а), а очаговое накопление РФП свидетельствует о фокальной форме заболевания (рис. 2 б).

Для точности интерпретации результатов

Таблица №1. Результаты расчетов поглощения ¹⁸F-ДОФА поджелудочной железой и печенью по данным Meintjes M. и соавт. в зависимости от типа ВГИ [29].

Номер пациента	Форма ВГИ	SUV max головки ПЖ	SUV max тела ПЖ	SUV max хвоста ПЖ	SUV max печени	Панкреатический индекс
1.	Диффузная	3,7	3,3	2,6	2,0	1,1
2.	Диффузная	2,4	2,1	2,1	1,8	1,1
3.	Диффузная	4,8	4,5	4,8	2,8	1,0
4.	Диффузная	2,0	1,9	1,9	2,3	1,1
5.	Диффузная	2,8	2,5	2,7	1,8	1,0
6.	Фокальная, в головке ПЖ	7,0	2,5	2,2	2,5	2,8
7.	Фокальная, в головке ПЖ	8,5	2,8	2,2	1,8	3,0
8.	Фокальная, в головке ПЖ	4,0	1,8	1,2	1,7	2,2
9.	Диффузная	4,2	3,3	2,5	2,5	1,3
10.	Фокальная, в теле ПЖ	4,2	6,1	2,5	2,7	1,5
11.	Диффузная	4,5	3,8	3,6	2,5	1,2
12.	Диффузная	2,3	2,1	1,9	2,0	1,1
13.	Диффузная	3,4	4,1	3,2	2,3	1,2
14.	Диффузная	2,2	1,9	2,2	1,4	1,2
15.	Диффузная	4,0	3,2	3,3	2,0	1,3
16.	Диффузная	4,2	4,3	5,8	2,6	1,3
17.	Диффузная	3,9	3,5	3,7	2,2	1,1

исследования, помимо визуальной оценки, также используются количественные показатели. В клинической практике широко применяется стандартизированный показатель накопления (standardized uptake value, SUV), который отражает концентрацию РФП в очаге, выраженную в Бк/мл к общему значению введенной в организм пациента активности РФП и нормированный на площадь поверхности тела, массу тела или «безжировую» массу тела пациента. Как правило, в расчет принимают максимальное значение показателя SUV - SUV_{max}. По мнению различных исследователей, для интерпретации результатов следует сочетать визуальную оценку с расчётом SUV_{max}. [19, 32, 33]. У пациентов с фокальной формой ВГИ в области аденоматоза SUV_{max} на 50% больше, чем этот показатель в здоровой ткани поджелудочной железы [29, 33]. Для большей наглядности Meintjes M. и соавт. рассчитали панкреатический индекс (pancreatic ratio, PR) как соотношение SUV_{max} и следующего, меньшего по значению SUV_{max} в головке, теле и хвосте поджелудочной железы (таблица 1). Оказалось, что у пациентов с диффузной формой ВГИ панкреатический индекс не превышал 1,3. В то время как у всех детей с фокальной формой заболевания панкреатический индекс был более 1,5. В последующем диагностированные формы

ВГИ были подтверждены результатами послеоперационного гистологического исследования [29]. Панкреатический индекс равен отношению SUV_{max} на следующий меньший по значению SUV_{max}; ПЖ – поджелудочная железа; SUV_{max} максимальное значение стандартизованного показателя накопления.

Безопасность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА.

До настоящего времени не было зафиксировано каких-либо осложнений после проведения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА у детей с ВГИ. Наибольший риск при использовании данной методики представляет ионизирующее облучение. Радиационное облучение при совмещенном использовании ПЭТ и КТ и использовании силы тока 80 мАм в секунду с пиковым напряжением в 140 кВ составляет примерно от 3 до 5 мЗв [16]. Подсчитанный риск потенциальной смерти от радиационно-индуцированной онкологии в педиатрии при эффективной дозе 10 мЗв равен 1 к 1000 [37, 38]. В целях безопасности рекомендуется снижать дозу лучевой нагрузки до минимально эффективной.

Показания к проведению ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА.

Совмещенная ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА должна выполняться всем пациентам с персистирующим гиперинсулинизмом [31], которым планируется хирургическое лечение [16]. В данную

группу входят лица с генетически подтвержденной фокальной формой ВГИ (так как резекция патологического участка может привести к выздоровлению ребенка), а также пациенты с фармакорезистентным течением заболевания [39, 40]. Также при необходимости возможно проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА пациентам с доказанным диагнозом ВГИ, но без выявленных патогенных генетических мутаций для уточнения гистологической формы заболевания.

Диагностическая точность метода.

По данным литературы, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА при ВГИ находится в пределах 89% (95% ДИ: 81-95%), специфичность – 98% (95% ДИ: 89-100%) [34]. Подсчитано, что диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА для определения локализации аденоматоза при фокальной форме ВГИ соответствует 82% [16].

Для лучшей интерпретации исследования следует учитывать возможные причины ложноположительных результатов: физиологическая гиперфиксация РФП головкой поджелудочной железы, различный градиент аденоматоза с большим поглощением ^{18}F -ДОФА в области панкреатической головки при диффузной форме ВГИ [35]. Ряд обстоятельств, которые могут привести к ложноотрицательным результатам: малые размеры очага гиперинсулинемии (менее 1 см) или мультифокальность, особенности формы аденоматоза (плоский очаг), суперпозиция левой почки, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки на патологический фокус [36]. По данным литературы, наименьший размер фокуса, который был идентифицированный при ПЭТ, составил 5x4 мм [33]. Захват РФП поджелудочной железой при ВГИ остается неизменно выше, чем его физиологическое накопление в печени. Интенсивность панкреатического захвата ^{18}F -ДОФА незначительно снижается после 30 минуты от введения РФП, однако в целом остается примерно на одном уровне в течение последующих 50 минут [29].

Идентификация эктопированной ткани поджелудочной железы при помощи ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА.

Поджелудочная железа развивается из дорсального и вентрального зачатков кишечной трубки. Вентральный зачаток образуется в углу между двенадцатиперстной кишкой и выпячиванием кишечной трубки, дающим начало печени и желчному пузырю. На 7-й неделе гестации оба зачатка поджелудочной железы срастаются, формируя единый орган. В ходе формирования поджелудочной железы возможно возникновение эктопических панкреатических очагов, что объясняется ее тесной связью с мезогастрием. Гетеротопия ткани поджелудочной железы встречается достаточно часто, примерно в 2% случаев (по данным аутопсии) [41].

Наиболее типичным расположением эктопической поджелудочной железы является гастроинтестинальный тракт. Эктопированную ткань поджелудочной железы можно обнаружить в области желудка, двенадцатиперстной кишки, желчных путей, тонкой и толстой кишках, и гораздо реже – в средостении [41-44].

Hussain K. и соавт. опубликовали клиническое наблюдение с описанием эктопированной ткани поджелудочной железы у ребенка с ВГИ. В связи с фармакорезистентным течением заболевания пациенту было проведено три оперативных вмешательства с панкреатэктомией (95% ткани железы), холедоходуоденостомией и холецистэктомией без положительного эффекта. По данным исследования, удаленная ткань гистологически соответствовала здоровой поджелудочной железе без признаков диффузного гиперинсулинизма. По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у ребенка была обнаружена эктопированная панкреатическая ткань в области двенадцатиперстной кишки, находящаяся, наиболее вероятно, в толще стенки или в просвете двенадцатиперстной кишки. Учитывая высокий риск повторного хирургического вмешательства, в дальнейшем ребенку было рекомендовано продолжить медикаментозную терапию [45].

Peranteau и соавт. описали похожий клинический случай: четырехмесячного ребенка с гиперинсулинизмом и мультифокальной эктопированной тканью поджелудочной железы. Изначально пациенту была проведена субтотальная панкреатэктомия с резекцией 80% ткани поджелудочной железы, однако в послеоперационном периоде состояние ребенка не улучшилось. Гистологическое исследование не подтвердило наличие диффузной формы гиперинсулинизма в удаленной ткани. В последующем, по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА были выявлены 4 участка, гистологически соответствующих фокальной форме гиперинсулинизма: один участок – в головке поджелудочной железы, три – в двенадцатиперстной кишке. После проведения повторного оперативного вмешательства объемные образования были удалены. Ребенок был выписан с сахарным диабетом и с рекомендациями по инсулинотерапии [46].

В обоих случаях ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА были выполнены после хирургического вмешательства в связи с сохранением персистирующей гипогликемии. В случае выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у данных пациентов перед хирургическим вмешательством возможно было сохранить здоровую ткань поджелудочной железы и резецировать исключительно участки аденоматоза, что могло бы привести к выздоровлению пациентов без риска возникновения ятрогенного сахарного диабета. Описанные клинические наблюдения подтверждают возможность обна-

ружения опухоли при фокальной форме ВГИ, находящейся как в толще поджелудочной железы, так и в эктопированной панкреатической ткани.

Помимо практической пользы применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с ВГИ для дифференциальной диагностики гистологической формы заболевания, данный метод помогает лучше понять патофизиологические аспекты заболевания, которые пока еще недостаточно изучены. Например, доказано, что в случае ВГИ возможно спонтанное выздоровление и тяжесть заболевания может смягчаться с возрастом. На настоящий момент нет точного обоснования причин развития спонтанной ремиссии. Yorigi¹ и соавт. опубликовали клиническое наблюдение [47]. У ребенка с установленным диагнозом (фокальная форма ВГИ) по результатам молекулярно-генетического анализа была выявлена гетерозиготная мутация с.4186G 1T (p.D1396Y) в гене AVCS8 по отцовской линии. При проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у мальчика визуализирован очаг фокального накопления в области тела поджелудочной железы. Впоследствии ребенок получал консервативную терапию, а в возрасте 1 года и 10 месяцев была констатирована ремиссия заболевания. Повторные результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА были абсолютно идентичны первому исследованию. Для уточнения диагноза ребенку было проведено АСЗК, которое выявило низкий уровень базального и стимулированного инсулина, что подтвердило отсутствие гиперинсулинемии на момент исследования. Данный случай демонстрирует, что захват РФП при проведении ПЭТ с ^{18}F -ДОФА не коррелирует с гиперсекрецией инсулина β -клетками. Также можно предположить, что ремиссия в случае ВГИ обусловлена не гибелью аномальных β -клеток, а функциональной перестройкой клеток аденоматоза [39].

Современные подходы к лечению ВГИ.

Своевременная установка диагноза у детей с ВГИ необходима для предупреждения развития неврологических нарушений и умственной отсталости. Выбор тактики лечения определяется по клинической картине, результатам генетического исследования, наличию ответа на медикаментозную терапию, гистологической форме заболевания и результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. В половине случаев пациенты с диффузной формой ВГИ хорошо отвечают на терапию [16], препаратами выбора являются диазоксид, октреотид, глюкагон, нифедипин [48]. Хирургическое вмешательство при диффузной форме заболевания проводится только при фармакорезистентном течении заболевания. В таких случаях единственным эффективным методом является субтотальная панкреатэктомия с удалением 95-98% железы,

так как удаление меньших объемов органа не приводит к ухудшению клинического течения заболевания [48, 49]. После субтотальной панкреатэктомии у детей с диффузной формой ВГИ может сохраняться потребность в дополнительной терапии диазоксидом, октреотидом и/или соблюдение диеты с дополнительным докармливанием [49]. В случае фокальной формы ВГИ выполнение успешного хирургического лечения приводит к полному выздоровлению пациента [50]. Во время оперативного вмешательства визуализация очага гиперпродукции инсулина может быть затруднена в связи с глубоким расположением в паренхиме или малыми размерами. Данные, полученные с помощью КТ, дают хирургу возможность оценить взаиморасположение важных топографо-анатомических ориентиров и играют значимую роль при планировании хирургического вмешательства. Окончательный диагноз подтверждается гистологическим заключением. Типичная диффузная форма характеризуется обильным распределением β -клеток с увеличенными, гиперхроматическими ядрами по всей поджелудочной железе [51]. При фокальной форме участок аденоматозной гиперплазии с гигантскими ядрами окружен нормальной тканью поджелудочной железой [7, 51].

Учитывая высокую информативность и достаточную безопасность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, данный метод признан «золотым стандартом» для дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм ВГИ [48, 52]. Перспективной технологией исследования является совмещенная ПЭТ/МРТ с ^{18}F -ДОФА, которая позволит существенно снизить лучевую нагрузку на пациентов с ВГИ, т.к. выполнение МРТ не сопряжено с воздействием на организм ребенка ионизирующего излучения [53].

Заключение.

Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА является высоко чувствительным и специфичным методом для дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм врожденного гиперинсулинизма. Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА показано в случае фармакорезистентного течения заболевания ВГИ и/или при наличии молекулярно-генетических характеристик фокальной формы. Сочетание ПЭТ с КТ позволяет оценить локализацию фокуса аденоматоза, что является необходимой информацией для планирования объема хирургического вмешательства.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

References:

1. Otonkoski T., Ammala C., Huopio H., Chapman J., Cosgrove K., Ashfield R. et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes*. 1999; 48: 408-415.
2. De Leon D.D., Stanley C.A. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3: 57-68. DOI: 10.1038/ncpendmet0368.
3. Palladino A.A., Bennett M.J., Stanley C.A. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009; 67 (3): 245-254. DOI: 10.1684/abc.2009.0330.
4. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 450-457. DOI: 10.1136/adc.2008.148171.
5. Kapoor R.R., James C., Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009; 5 (2): 101-112. DOI: 10.1038/ncpendmet1046.
6. James C., Kapoor R.R., Ismail D., Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet*. 2009; 46: 289-299. DOI: 10.1136/jmg.2008.064337.
7. Delonlay P., Simon A., Galmiche-Rolland L., Giurgea I., Verkarre V., Aigrain Y. et al. Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol*. 2007; 38: 387-399. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.12.007.
8. Ryan F., Devaney D., Joyce C., Nestorowicz A., Permutt M.A., Glaser B. et al. Hyperinsulinism: molecular aetiology of focal disease. *Arch Dis Child*. 1998; 79: 445-447.
9. Pinney S.E., MacMullen C., Becker S., Lin Y.W., Hanna C., Thornton P. et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2877-2886. DOI: 10.1172/JCI35414.
10. Huopio H., Reimann F., Ashfield R., Komulainen J., Lenko H.L., Rahier J. et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest*. 2000; 106: 897-906. DOI: 10.1172/JCI9804.
11. Thomas P.M., Cote G.J., Wohlk N., Haddad B., Mathew P.M., Rabl W. et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science*. 1995; 268: 426-429.
12. Kane C., Shepherd R.M., Squires P.E., Johnson P.R., James R.F., Milla P.J. et al. Loss of functional KATP channels in pancreatic beta-cells causes persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Nat Med*. 1996; 2: 1344-1347.
13. Damaj L., le Lorch M., Verkarre V., Werl C., Hubert L., Ni-houl-Fékété C. et al. Chromosome 11p15 Paternal Isodisomy in Focal Forms of Neonatal Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4941-4947. DOI: 10.1210/jc.2008-0673.
14. Fekete C.N., de Lonlay P., Jaubert F., Rahier J., Brunelle F., Saudubray J.M. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg*. 2004; 39: 267-269.
15. Greene S.A., Aynsley-Green A., Soltesz G., Baum J.D. Management of secondary diabetes mellitus after total pancreatectomy in infancy. *Arch Dis Child*. 1984; 59: 356-359.
16. Blomberg B.A., Moghbel M.C., Saboury B., Stanley C.A., Alavi A. 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 Feb; 15(1): 97-105. DOI: 10.1007/s11307-012-0572-0.
17. Dubois J., Brunelle F., Touati G., Sebag G., Nuttin C., Thach T. et al. Hyperinsulinism in children - diagnostic-value of pancreatic venous sampling correlated with clinical, pathological and surgical outcome in 25 cases. *Pediatr Radiol*. 1995; 25: 512-516.
18. Ferry R.J. Jr, Kelly A., Grimberg A., Koo-McCoy S., Shapiro M.J., Fellows K.E. et al. Calcium-stimulated insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2000; 137: 239-246. DOI: 10.1067/mpd.2000.107386.
19. Ribeiro M.J., De Lonlay P., Delzescaux T., Boddaert N., Jaubert F., Bourgeois S. et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med*. 2005; 46: 560-566.
20. Hussain K., Seppänen M., Nääntö-Salonen K., Adzick N.S., Stanley C.A., Thornton P. et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2839-2842. DOI: 10.1210/jc.2006-0455.
21. de Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M.J., Boddaert N., Giurgea I., Laborde K. et al. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 933-940. DOI: 10.1210/jc.2005-1713.
22. Koopmans K.P., Neels O.N., Kema I.P., Elsinga P.H., Links T.P., de Vries E.G. et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 71: 199-213. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.02.009.
23. Lindstrom P. Aromatic-L-amino-acid decarboxylase activity in mouse pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta*. 1986; 884: 276-281.
24. Ericson L.E., Hakanson R., Lundquist I. Accumulation of dopamine in mouse pancreatic B-cells following injection of L-DOPA. Localization to secretory granules and inhibition of insulin secretion. *Diabetologia*. 1977; 13: 117-124. DOI: 10.1007/BF00745138.
25. Rubi B., Ljubic S., Pournourmohammadi S., Carobbio S., Armanet M., Bartley C. et al. Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. *J Biol Chem*. 2005; 280: 36824-36832. DOI: 10.1074/jbc.M505560200.
26. Ustione A., Piston D.W. Dopamine synthesis and D3 receptor activation in pancreatic β -cells regulates insulin secretion and intracellular [Ca(2+)] oscillations. *Mol Endocrinol*. 2012; 26: 1928-1940. DOI: 10.1210/me.2012-1226.
27. Santhanam P., Taieb D. Role of 18F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(6): 789-798. DOI: 10.1111/cen.12566.
28. Yang J., Hao R., Zhu X. Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013; 34: 347-353. DOI:

10.1097/MNM.0b013e32835e6ac6.

29. Meintjes M., Endozo R., Dickson J., Erlandsson K., Hussain K., Townsend C. 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: 601-608. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32836069d0.

30. Chondrogiannis S., Grassetto G., Marzola M.C., Rampin L., Massaro A., Bellan E. et al. 18F-DOPA PET/CT biodistribution consideration in 107 consecutive patients with neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun.* 2012; 33 (2): 179-84. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834e0974.

31. Mohnike K., Blankenstein O., Christesen H.T., De Lonlay J., Hussain K., Koopmans K.P. et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res.* 2006; 66: 40-42. DOI: 10.1159/000093471.

32. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R., Scheurmann J.S., Ernst L.M., Freifelder R. et al. Accuracy of (18F) fluoroDOPA positron emission tomography for diagnosis and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4706-4711. DOI: 10.1210/jc.2007-1637.

33. Otonkoski T., Nääntö-Salonen K., Seppänen M., Veijola R., Huopio H., Hussain K. et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes.* 2006; 55 (1): 13-18.

34. Treglia G., Mirk P., Giordano A., Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol.* 2012; 42: 1372-1379. DOI: 10.1007/s00247-012-2459-2.

35. Barthlen W., Blankenstein O., Mau H., Koch M., Hohne C., Mohnike W. 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: 869-875. DOI: 10.1210/jc.2007-2036.

36. Yang J., Yuan L., Meeks J.K., Zhang N., Li C., Hao R. 18F-DOPA positron emission tomography/computed tomography application in congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25: 619-622. DOI: 10.1515/jpem-2012-0114.

37. Brenner D., Elliston C., Hall E., Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176: 289-296. DOI: 10.2214/ajr.176.2.1760289.

38. Fahey F.H., Treves S.T., Adelstein S.J. Minimizing and communicating radiation risk in pediatric nuclear medicine. *J Nucl Med.* 2011; 52: 1240-1251. DOI: 10.2967/jnumed.109.069609.

39. Gopal-Kothandapani J.S., Hussain K. Congenital hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine positron emission tomography scanning. *World J Radiol.* 2014; 6 (6): 252-260. DOI: 10.4329/wjr.v6.i6.252.

40. Arnoux J.B., Verkarre V., Saint-Martin C., Montravers F., Brassier A., Valayannopoulos V. et al. Congenital hyperinsulin-

ism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63.

41. De Castro Barbosa J.J., Dockerty M.B., Waugh J.M. Pancreatic heterotopia; review of the literature and report of 41 authenticated surgical cases, of which 25 were clinically significant. *Surg Gynecol Obstet.* 1946; 82: 527-42.

42. Ormarsson O.T., Gudmundsdottir I., Mårvik R. Diagnosis and treatment of gastric heterotopic pancreas. *World J Surg.* 2006; 30(9): 1682-9. DOI: 10.1007/s00268-005-0669-6.

43. Perez-Ordóñez B., Wesson D.E., Smith C.R., Asa S.L. A pancreatic cyst of the anterior mediastinum. *Mod Pathol.* 1996; 9: 210-214.

44. Cagirici U., Ozbaran M., Veral A., Posacioglu H. Ectopic mediastinal pancreas. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19: 514-515.

45. Hussain K., Seppanen M., Nanto-Salonen K., Adzick N.S., Stanley C.A., Thornton P. et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2839-2842. DOI: 10.1210/jc.2006-0455.

46. Peranteau W.H., Bathaui S.M., Pawel B., Hardy O., Alavi A., Stanley C.A. et al. Multiple ectopic lesions of focal islet adenomatosis identified by positron emission tomography scan in an infant with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 188-192. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.09.046.

47. Yorifuji T., Hosokawa Y., Fujimaru R., Kawakita R., Doi H., Matsumoto T. et al. Lasting 18F-DOPA PET uptake after clinical remission of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76: 286-290. DOI: 10.1159/000328056.

48. Roženková K., Guemes M., Shah P., Hussain K. The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; 7 (2): 86-97. DOI:10.4274/jcrpe.1891.

49. Fekete C.N., de Lonlay P., Jaubert F., Rahier J., Brunelle F., Saudubray J.M. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 267-269.

50. Bax K.N., van der Zee D.C. The laparoscopic approach toward hyperinsulinism in children. *Semin Pediatr Surg.* 2007; 16: 245-251. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2007.06.006.

51. Rahier J., Guiot Y., Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82 (2): F108-12.

52. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R., Suchi M., Ruchelli E., Zhuang H. et al. Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by 18F-fluorodopa PET scan. *J Pediatr.* 2007; 150(2): 140-145. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.08.028.

53. Jodal A, Schibli R, Béhé M. Targets and probes for non-invasive imaging of β -cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(4): 712-727. DOI: 10.1007/s00259-016-3592-1.