

Виртуальная диагностика в педиатрии: интерактивный клинический случай сочетания двух наследственных заболеваний

А.Н. Путинцев, В.Ю. Воинова, З.К. Горчханова, Д.А. Никольский, К.Я. Гусев

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Virtual diagnosis in pediatrics: an interactive clinical case of a combination of two hereditary diseases

A.N. Putintsev, V.Yu. Voinova, Z.K. Gorchkhanova, D.A. Nikolsky, K.Ya. Gusev

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Цель исследования — демонстрация возможности применения кейс-метода для обучения диагностике редких (орфанных) заболеваний на конкретном примере. В статье представлены возможности виртуальной диагностики редкого клинического случая — сочетания двух наследственных заболеваний: синдромов Ангельмана и Видемана—Штейнера. Авторами разработано веб-приложение, позволяющее воспроизвести процесс дифференциальной диагностики с использованием мультимедийных технологий. На каждом этапе виртуальной диагностики необходимо проанализировать предоставленную информацию о пациенте, определить план дальнейшего обследования, «направить» пациента на консультации к специалистам и сформировать диагностические гипотезы. Для оценки правильности выбора действий врача предусмотрены вопросы. В результате прохождения кейса вычисляется и выводится на экран интегральная оценка — сумма баллов за правильные ответы. Повторное прохождение виртуальной диагностики, как правило, повышает количественный критерий, а главное, помогает закрепить знания, необходимые для правильной диагностики. Интерактивный клинический случай может быть использован в процессе обучения студентов медицинских вузов, ординаторов в качестве дополнительного инструментального средства, а также для повышения квалификации педиатров, которые в своей практике могут встретиться с данной патологией. Применение кейс-метода в учебном процессе позволяет не только провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики, но и оценить правильность выбора его действий, объяснить, в чем ошибка при неверном решении в той или иной ситуации.

Ключевые слова: дети, редкие болезни, наследственные заболевания, виртуальная диагностика, кейс-метод, дистанционное обучение.

Для цитирования: Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Горчханова З.К., Никольский Д.А., Гусев К.Я. Виртуальная диагностика в педиатрии: интерактивный клинический случай сочетания двух наследственных заболеваний. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2022; 67:(5): 103–108. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–103–108

The purpose of this work is to demonstrate the possibility of applying the case method for teaching the diagnosis of orphan diseases on a specific example. The article presents the possibilities of virtual diagnostics of a rare clinical case — a combination of two hereditary diseases: Angelman and Wiedemann—Steiner syndromes. The authors have developed a web application that allows you to reproduce the process of differential diagnostics using multimedia technologies. At each stage of virtual diagnostics, it is necessary to analyze the information received so far about the patient, determine the plan for further examination, refer the patient for consultations to specialists and form diagnostic hypotheses. To assess the correctness of the choice of the doctor's actions, questions are provided. As a result of passing the case, an integral score is calculated and displayed on the screen — the sum of points for correct answers. Repeated passage of virtual diagnostics usually increases the quantitative criterion, and most importantly helps to consolidate the knowledge necessary for proper diagnosis. An interactive clinical case can be used in the process of training students at medical universities as an additional tool, as well as to improve the skills of pediatricians who can meet with this pathology in their practice. The use of the case-based learning in the educational process allows not only to conduct the learning doctor through the stages of the virtual diagnostic process but also to assess the correctness of the choice of the option of their actions, to explain the wrong decision in a particular situation.

Key words: children, rare diseases, hereditary diseases, virtual diagnostics, case-based learning, eLearning.

For citation: Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Gorchkhanova Z.K., Nikolsky D.A., Gusev K.Ya. Virtual diagnosis in pediatrics: an interactive clinical case of a combination of two hereditary diseases. *Vestn Perinatol i Pediatr* 2022; 67:(5): 103–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–103–108

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–6080–7445
e-mail: pa@pedklin.ru

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–8491–0228
Горчханова Зарета Казбулатовна — к.м.н., врач-невролог Научно-ис-

следовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9286–7805,
Никольский Дмитрий Анатольевич — ведущий инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7352–7338
Гусев Кирилл Яковлевич — лаборант-исследователь Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9219–4313
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Пациенты с редкими (орфанными) заболеваниями — серьезный вызов для системы здравоохранения как в России, так и за рубежом. По данным Всероссийского общества орфанных заболеваний, в мире существует более 6 тыс. редких болезней, ими страдают около 7% всего населения Земли, в России таких больных более 2 млн [1]. Диагностика часто затруднена или недоступна, патогенетическое лечение разработано не более чем для 5% орфанных заболеваний, а в его отсутствие — неблагоприятный прогноз для жизни. Пациентам годами не может быть установлен корректный диагноз, средний возраст ребенка в момент его постановки 7 лет [2]. Причинами диагностических ошибок служат плохая осведомленность врачей о редких болезнях и недостаток знаний о том, как правильно проводить диагностику. Несвоевременная диагностика и лечение нередко приводят к инвалидности в детском возрасте.

Виртуальная диагностика в медицинском образовании. В настоящее время для обучения студентов медицинских колледжей за рубежом активно развивается и применяется кейс-метод [3]. Медицинские кейсы — интерактивные средства анализа конкретной клинической ситуации, проведения дифференциальной диагностики и выбора тактики ведения пациента. В российском медицинском образовании применение виртуальной диагностики определяется Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования, в котором предусмотрено обеспечение обучающихся «удаленным доступом к современным профессиональным базам данных и информационным справочным системам», а также «допускается замена оборудования его виртуальными аналогами» [4]. Использование мультимедийных технологий при реализации медицинских кейсов помогает обучающимся визуализировать клинические проявления редкого заболевания, достичь лучшего понимания сложного процесса патогенеза, что важно при дифференциальной диагностике [5]. Современные информационные технологии предоставляют возможность пользователям проводить виртуальную диагностику в режиме дистанционного доступа. Растет популярность интерактивных учебных кейсов, представленных в виде веб-приложений на медицинских порталах, а также на сайтах некоторых образовательных учреждений и медицинских журналов [6–8]. Виртуальная диагностика отражает последовательный процесс реальной диагностики. Через определенное количество шагов имеется возможность выбрать то или иное действие — назначить обследование, «направить» пациента на консультацию к специалисту, предложить диагностическую гипотезу. Обучающая система способна дать оценку действиям пользователя, пошагово отображая верные и неверные ответы.

Цель работы — продемонстрировать возможность применения кейс-метода для обучения диагностике орфанных заболеваний на конкретном примере.

Разработанная интерактивная программа позволяет провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики сложного клинического случая, когда имеется сочетание двух наследственных заболеваний, оценить правильность выбора варианта его действий, а также дать более глубокое представление о синдромах Ангельмана и Видемана—Штейнера.

Клинический случай. Нами наблюдалась девочка 13 лет с яркими фенотипическими особенностями. Родители предъявляли жалобы на грубое нарушение психоречевого развития, приступы с задержкой дыхания и гипервентиляцией. Первые эпилептические приступы появились в возрасте 5 лет: во сне отмечался билатеральный тонико-клонический приступ, повторный через 2 мес. Затем присоединились ежедневные приступы в виде замиранья с остановкой дыхания, цианозом лица и подергивания глаз, головы, мышц живота. По данным видео-электроэнцефалографического мониторинга, регистрировалась независимая региональная эпилептическая активность в височно-центральных областях с усилением слева с диффузным распространением. Во сне эпилептиформная активность принимала диффузный продолженный характер и имела высокий индекс представленности, занимая до 85% записи. В дальнейшем произошел регресс развития ребенка, девочка перестала ходить, стоять (позднее эти навыки частично восстановились). После консультации невролога был установлен диагноз генетическая фокальная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия и назначена противосудорожная терапия. В возрасте 11 лет при осмотре неврологом отмечены умственная отсталость, отсутствие экспрессивной речи, выраженное нарушение осанки по типу сколиоза, разгибательные установки пальцев кистей, легкие сгибательные установки голеней, эквино-вальгусные стопы, неустойчивость при ходьбе. Были отмечены низкий рост ребенка (<3-го перцентиля), микроцефалия (окружность головы <3-го перцентиля), гипертрихоз в области предплечий и спины, особенности лица — синофриз, толстые брови, длинные ресницы, тонкая верхняя губа. К 13 годам наблюдалось ухудшение состояния девочки, приступы изменились — отмечались эпизоды задержки дыхания с посинениями губ, носогубного треугольника и кончиков пальцев с последующими приступами гипервентиляции, появилась агрессия по отношению к матери. ТанDEMная масс-спектрометрия не выявила данных в пользу нарушения обмена аминокислот и ацилкарнитинов, определен нормальный женский кариотип — 46, XX. Хромосомный микроматричный анализ выявил сегментную потерю гетерозиготности в участке 15q11.2 (геномная локализация 24251567–25253314; размер 1001747 пн) — сегментную унипарентальную дисомию в длинном плече хромосомы 15. Указанные нарушения могут наблюдаться при синдромах Прадера—Вилли или Ангельмана [9]. Фенотип девочки в большей степени соответствовал синдрому Ангель-

мана (микроцефалия, специфическая ходьба «механическая кукла», отсутствие ожирения и выраженной гипотонии). По данным секвенирования экзона в гене *KMT2A* (локализован на хромосоме 11, в локусе 11q23), выявлена мутация с.3518G>A (p.Cys1173Tyr) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в 5-м экзоне гена). Согласно критериям Американского колледжа медицинской генетики (ACMG) мутация определена как вероятно патогенная. Данная мутация может наблюдаться при синдроме Видемана–Штейнера. Таким образом, у ребенка установлен двойной диагноз: сочетание синдромов Ангельмана и Видемана–Штейнера, что представляет собой редкую клиническую ситуацию, сложную для диагностики.

В учебных целях был разработан сценарий виртуальной диагностики, содержащий последовательность этапов, на каждом из которых необходимо проанализировать полученную информацию о пациенте и принять решение по дальнейшим действиям. В процессе разработки интерактивного клинического случая были использованы результаты обследования ребенка, взятые из истории болезни, сделаны фотографии клинических проявлений, сняты видеозаписи консультаций специалистов на различных этапах наблюдения за пациентом. Было получено информированное добровольное согласие родителей на использование фото и видео данного ребенка. Кроме того, был разработан обучающий блок по различным аспектам синдромов Ангельмана и Видемана–Штейнера — сочетания редких болезней, которое должно быть установлено в процессе виртуальной диагностики. Для программной реализации обсуждаемого клинического случая было разработано веб-приложение, которое представляет собой

интерактивную обучающую программу, позволяющую провести виртуальную диагностику в режиме дистанционного доступа.

Результаты и обсуждение

Интерактивный клинический случай опубликован на образовательном портале НИКИ педиатрии, доступен для свободного просмотра и содержит видео-, текстовую и графическую информацию, анимацию, тестовые задания, а также оценку действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики [10]. На первом этапе лечащий врач в режиме видеосообщения представляет сведения о пациенте, обращая внимание на жалобы и данные анамнеза. В интерактивном режиме обучающийся врач знакомится с клиническими проявлениями патологии: сросшиеся брови, гипертрихоз туловища; деформации верхних и нижних конечностей (рис. 1). На странице «Данные осмотра» с помощью видео демонстрируются аутистические черты поведения и особенности движения пациента — неустойчивость при ходьбе. Перед тем как перейти к плану обследования, предлагается ответить на вопрос: «Определите тип походки» (рис. 2).

В процессе виртуальной диагностики обучающийся знакомится с результатами проведенных исследований, может воспроизвести видеоролик с комментариями врача. Так, во время видео ЭЭГ-мониторинга, проводимого по назначению невролога, зарегистрированы приступы в виде задержки дыхания, остановки двигательной активности с выраженным цианозом губ с последующим частым глубоким дыханием (гипервентиляцией), которые не сопровождались регистрацией икctalной активности



Рис. 1. Симптомы заболевания: гипертрихоз (а), деформации конечностей (б–г).

Fig. 1. Symptoms of the disease: hypertrichosis (a), deformities of the limbs (b–g).

и расценены как неэпилептические события. На межиктальной электроэнцефалограмме регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность в лобно-центрально-вертексных областях с разной степенью билатеральной синхронизации, иногда с диффузным распространением, а также в правой лобной области и в центрально-теменных областях без устойчивой латерализации, с низким индексом представленности (рис. 3).

На каждом этапе необходимо проанализировать полученную к данному моменту информацию о пациенте и определить план дальнейшего обследования. После ознакомления с результатами исследований обучающийся «направляет» пациента на консультацию к специалистам для установления предположительного диагноза. После ознакомления с заключениями специалистов предлагается выбрать класс предполагаемого заболевания. Варианты ответа: рахитоподобные заболевания, наследственные аминокислотопатии и органические ацидемии, хромосомные болезни, микроделеционный синдром, моногенный синдром с умственной отсталостью. Если обучающийся отвечает неправильно, он получает объяснения, в чем ошибка, и возвращается, чтобы повторить попытку. Например, в случае выбора варианта «наследственные аминокислотопатии и органические ацидемии» выводится объяснение, что по результатам тандемной масс-спектрометрии нет данных в пользу нарушения обмена аминокислот и ацилкарнитинов. После повторной консультации генетика и получения результатов хромосомного микроматричного анализа обучающийся принимает во внимание, что выявлен-

ная сегментная потеря гетерозиготности (унипарентальная дисомия) в участке 15q11.2 может наблюдаться при синдроме Ангельмана, а также при синдроме Прадера–Вилли. Однако клинических данных в пользу синдрома Прадера–Вилли не получено. В соответствии с рекомендациями генетика проведено секвенирование экзона и в результате выявлена мутация в гене *KMT2A* с.3518G>A (p.Cys1173Tyr) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в 5-м экзоне гена). Согласно критериям ACMG мутация определена как вероятно патогенная. Данная мутация может наблюдаться при синдроме Видемана–Штейнера. При обследовании родителей пробанда эта мутация не определена.

Таким образом, на основании результатов обследования у девочки имеются два генетических заболевания (двойной диагноз):

- синдром Ангельмана. На это указывают умственная отсталость, микроцефалия, симптоматическая эпилепсия, атаксия при ходьбе, движение «механической куклы» и наличие сегментной потери гетерозиготности в участке 15q11.2, критическом для этого заболевания. Клинические данные в пользу синдрома Прадера–Вилли не определены;
- синдром Видемана–Штейнера, для которого типичны низкий рост и нарушение питания, плоское лицо, низко расположенные дизморфичные ушные раковины, толстые брови, синофриз, длинные ресницы, широкий нос, тонкая верхняя губа, клинодактилия пятых пальцев кистей, гипертрихоз, умственная отсталость и наличие гетерозиготной мутации в гене *KMT2A*.

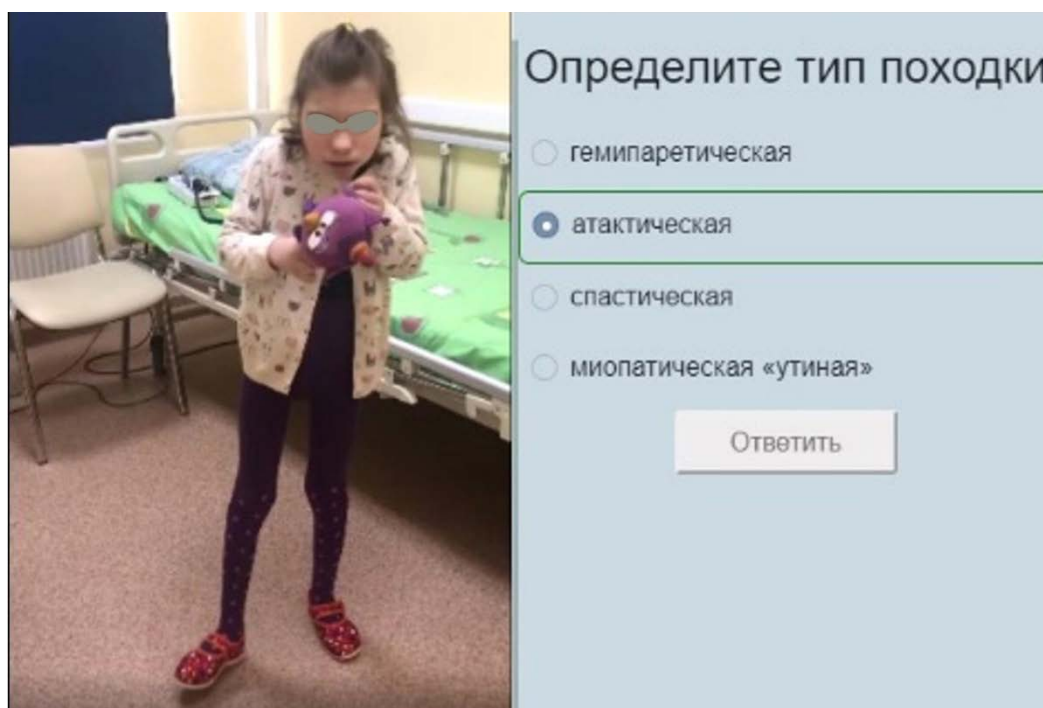


Рис. 2. Экранная страница «Данные осмотра».
Fig. 2. Screenshot «Inspection data».

Для того, чтобы получить более глубокое представление о названных орфанных заболеваниях, в интерактивной программе предусмотрены обучающие модули, в которых в полной мере использованы мультимедийные компоненты: видео, звук, анимация. Наличие анимационных роликов помогает наглядно показать обучающимся сложные для восприятия явления; при этом достигается большая эффективность усвоения

материала. Анимационная графика используется прежде всего для визуализации процессов, которые невозможно записать на видеокамеру или воспроизвести с помощью других средств. Анимационные ролики дают возможность показать, например, молекулярные механизмы развития синдрома Ангельмана (рис. 4).

При завершении работы с интерактивным клиническим случаем на экран выводится интегральная

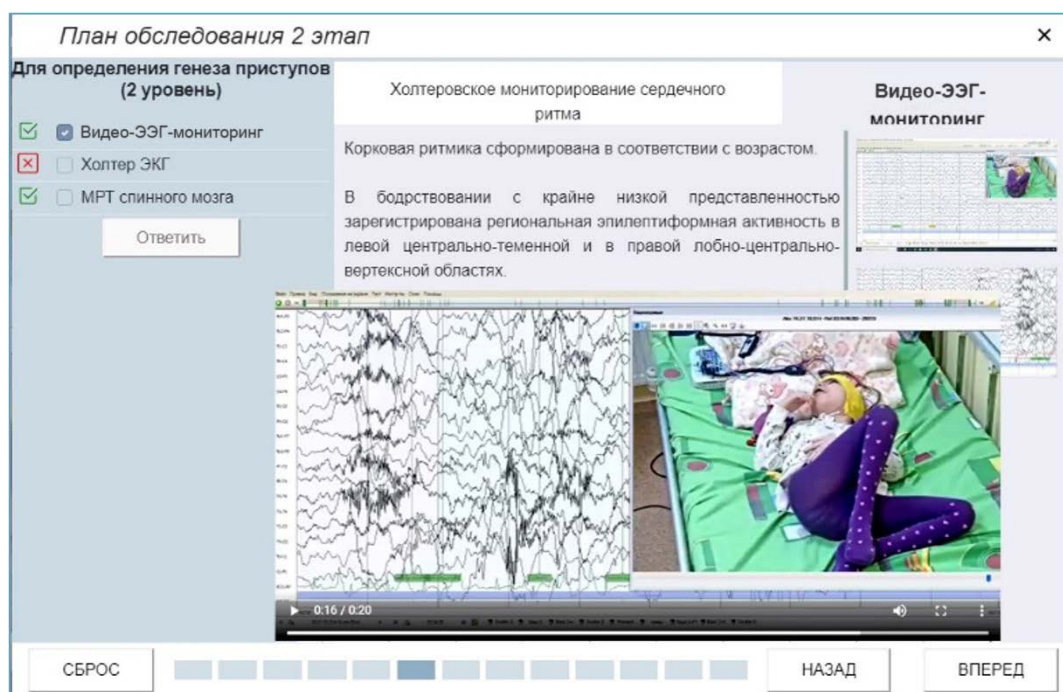


Рис. 3. Обучающийся знакомится с результатами видео-ЭЭГ-мониторинга.

Fig. 3. The student gets acquainted with the results of the video EEG monitoring.

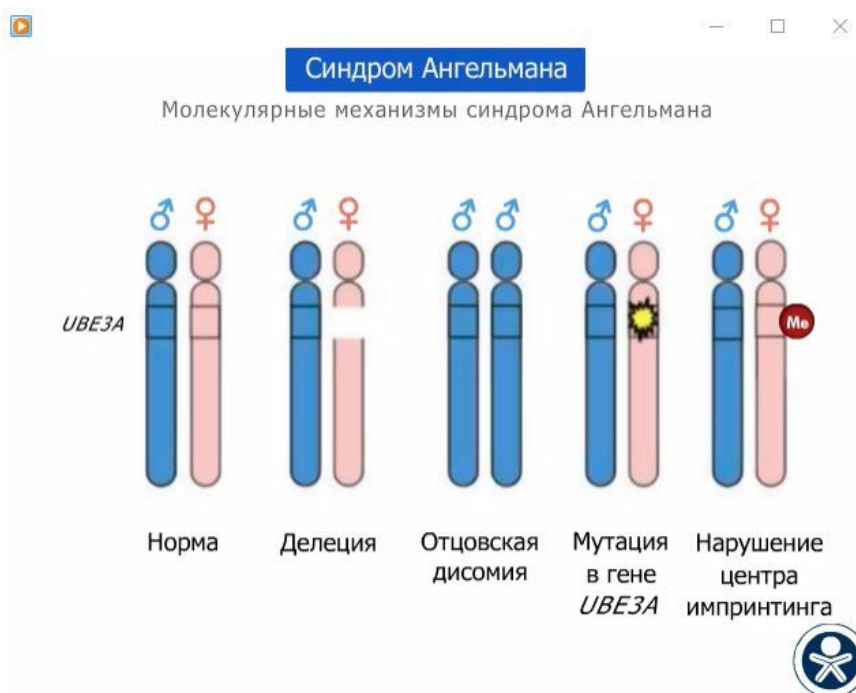


Рис. 4. Фрагмент анимационного ролика.

Fig. 4. Animation clip.

оценка — суммарное количество рациональных действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики и правильных ответов на вопросы. По нашему мнению, целесообразно повторно проводить виртуальную диагностику интерактивного клинического случая с целью улучшения интегральной оценки. Это важно для закрепления знаний, необходимых для дифференциальной диагностики сложных клинических случаев, которые могут встретиться в практической работе врача.

Заключение

Диагностика редких (орфанных) заболеваний часто затруднена в связи с полиморфизмом фенотипических признаков наследственной патологии. Это особенно ярко проявляется при сочетании двух генетических заболеваний, поскольку симптомы смешиваются в фенотипе ребенка, формируя сложные сочетания, которые трудно распознать даже опытному специалисту. В таких случаях на помощь

приходят высокоразрешающие генетические технологии, такие как секвенирование нового поколения и молекулярное кариотипирование (хромосомный микроматричный анализ). При этом важное значение имеет умение лечащего врача правильно и своевременно предположить генетические нарушения и направить пациента к генетику, а также провести необходимые исследования для уточнения диагноза. Интерактивный клинический случай может быть использован в процессе обучения студентов медицинских вузов, ординаторов в качестве дополнительного инструмента, а также для повышения квалификации педиатров, которые в своей практике могут встретиться с этой патологией. Применение кейс-метода в учебном процессе позволяет не только провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики, но и оценить правильность выбора варианта его действий, объяснить, в чем ошибка при неверном решении в той или иной ситуации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Всероссийское общество орфанных заболеваний [All-Russian Society of Orphan Diseases (in Russ.)] <http://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/o-redkikh-zabolevani-yakh/> Ссылка активна на 15.04.2022
2. Воинова В.Ю., Школьников М.А., Найговзина Н.Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. Доктор.Ру 2018; 4(148): 6–13. [Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Naigovzina N.B. Resources for providing medical care to patients with orphan diseases in various countries. Doktor.Ru 2018; 4(148): 6–13. (in Russ.)]
3. Crowe S., Cresswell K., Robertson A., Huby G., Avery A., Sheikh A. The case study approach. BMC Med Res Methodol 2011; 11: 100. DOI: 10.1186/1471-2288-11-100
4. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования — специалист по специальности 31.05.02 Педиатрия [Federal state educational standard of higher education — specialist in the specialty 31.05.02 Pediatrics (in Russ.)] https://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/31.05.02_C_3_14092020.pdf Ссылка активна на 15.04.2022
5. Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Дживанширян Г.В. Виртуальная диагностика редких болезней: интерактивный клинический случай детской формы гипофосфатазии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2021; 9: 26–31. [Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Jivanshiryann G.V. Virtual Diagnosis of Rare Diseases: An Interactive Clinical Case of Childhood Hypophosphatasia. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy 2021; 9: 26–31. (in Russ.)]
6. Международный медицинский портал Univadis. Онлайн обучение [International medical portal Univadis. Online learning (in Russ.)]. <http://www.univadis.ru/e-learning#?f1=-1> (Ссылка активна на 15.04.2022)
7. Interactive cases. University of Minnesota Medical School. <https://med.umn.edu/dom/education/global-medicine/courses-certificates/online/interactive-cases/> Ссылка активна на 15.04.2022
8. Interactive Medical Case: The New England Journal of Medicine. <http://www.nejm.org/multimedia/interactive-medical-case/> Ссылка активна на 15.04.2022
9. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Васин К.С., Куринная О.С., Коростелев С.А., Юров Ю.Б. Эпигеномные вариации в виде потери гетерозиготности, затрагивающей импринтированные гены, как молекулярный механизм расстройств аутистического спектра и умственной отсталости у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019; 119(5): 91–97. [Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Zelenova M.A., Vasin K.S., Kurinnaia O.S., Korostelev S.A., Yurov Yu.B. Epigenomic variations manifesting as a loss of heterozygosity affecting imprinted genes represent a molecular mechanism of autism spectrum disorders and intellectual disability in children. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova 2019; 119(5): 91–97. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201911905191
10. Образовательный портал НИКИ педиатрии [Educational portal NIKI Pediatrics (in Russ.)]. <http://edu.pedklin.ru/> Ссылка активна на: 15.04.2022

Поступила: 04.07.22

Received on: 2022.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.