

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616-053.2-07

**ВИРТУАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ:
ИНТЕРАКТИВНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ДЕТСКОЙ ФОРМЫ ГИПОФОСФАТАЗИИ****Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Дживанширян Г.В.***ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Москва, e-mail: niki@pedklin.ru*

Диагностика орфанных заболеваний приобретает все большее значение в связи с появлением инновационных методов эффективного лечения для ряда из них. Одним из редких заболеваний является гипофосфатазия – жизнеугрожающее наследственное заболевание, проявляющееся нарушением минерализации костей скелета и зубов, а также системными осложнениями, включая нарушение дыхания, судороги, мышечную слабость, боли в костях и нефрокальциноз. В отсутствие своевременного лечения прогноз неблагоприятный. Диагностика этого заболевания часто затруднена, однако чрезвычайно важна, поскольку для него разработана высокоэффективная ферментозаместительная терапия препаратом асфотазы альфа. В статье приводится описание клинического случая детской формы гипофосфатазии и представлены возможности дистанционного обучения диагностики и выбору терапии. Авторами разработано веб-приложение, позволяющее воспроизвести процесс дифференциальной диагностики с использованием мультимедийных технологий. На каждом этапе виртуальной диагностики необходимо проанализировать полученную к данному моменту 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, лечения и профилактики заболевания. Цель данной работы – продемонстрировать возможность применения кейс-метода для обучения диагностике редких болезней на конкретном примере.

Ключевые слова: редкие болезни, гипофосфатазия, диагностика, кейс-метод, дистанционное обучение**VIRTUAL DIAGNOSIS OF RARE DISEASES: INTERACTIVE
MEDICAL CASE OF A PEDIATRIC FORM OF HYPOPHOSPHATASIA****Putintsev A.N., Voinova V.Y., Dzhivanshiryann G.V.***The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, Moscow, e-mail: niki@pedklin.ru*

Diagnosis of orphan diseases is becoming increasingly important due to the emergence of innovative methods of effective treatment for a number of them. One of the rare diseases is hypophosphatasia – a life-threatening hereditary disease manifested by impaired mineralization of the bones of the skeleton and teeth, as well as systemic complications, including respiratory failure, convulsions, muscle weakness, bone pain and nephrocalcinosis. In the absence of timely treatment, the prognosis is unfavorable. Diagnosis of this disease is often difficult, but extremely important, since highly effective enzyme replacement therapy with asfotase alfa has been developed for it. The article describes the clinical case of the children's form of hypophosphatasia and presents the possibilities of distance learning in the diagnosis and choice of therapy. The authors have developed a web application that allows you to virtually reproduce the process of differential diagnosis. 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, «direct» the patient to consultations with specialists and formulate 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 assessment is calculated and displayed on the screen – the sum of points for correct answers. As a rule, the passage of virtual diagnostics increases the quantitative criterion, and helps to consolidate the knowledge necessary for the correct diagnosis, treatment and prevention of the disease. The purpose of this work is to demonstrate the possibility of using the case study method to teach the diagnosis of rare diseases on a specific example.

Keywords: rare diseases, hypophosphatasia, diagnostics, case based learning, eLearning

Пациенты с редкими (орфанными) заболеваниями – большая проблема 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 человек [1]. Диагностика часто затруднена или недоступна, патогенетическое лечение разработано не более чем для 5% орфанных заболеваний, а в его отсутствие прогноз неблагоприятен.

ятный. Пациентам годами не может быть установлен корректный диагноз, средний возраст ребенка в момент его постановки – 7 лет. Среднее число специалистов, к которым обращается больной до достижения диагноза, – около 8 [2]. Причинами диагностических ошибок являются плохая осведомленность врачей о редких болезнях и недостаток знаний о том, как правильно проводить диагностику.

В связи с тем, что в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева поступают дети из разных регионов России в основном с редкими болезнями, врачи отделений имеют богатый опыт диагностики и лечения, который важно передать врачам из регионов. Современные информационные технологии позволяют проводить виртуальную диагностику сложных клинических случаев в интерактивном режиме, предоставляя врачу инструментальное средство анализа конкретной ситуации, отражающей нарушения в состоянии здоровья.

Кейс-метод в медицинском образовании

В настоящее время для обучения студентов-медиков и повышения квалификации врачей за рубежом активно развивается и применяется кейс-метод [3]. Медицинские кейсы являются интерактивным средством анализа конкретной клинической ситуации, проведения дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения. В российском медицинском образовании актуальность применения 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, пункт 4.3]. Применение кейс-метода направлено не столько на получение новых знаний, сколько на «формирование профессиональной компетентности, умений и навыков мыслительной деятельности» [5, с. 2]. Кейс-метод дополняет традиционные методы обучения – лекции и практические занятия. 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. Медицинский кейс, как правило, включает объективные данные пациента: фото- и видеоматериалы осмотра с комментариями лечащего врача и других

специалистов, результаты проведенных исследований, а также формулировки вопросов, возникающих в процессе диагностики. Важными составляющими кейс-метода являются оценка действий пользователя и объяснение допущенных ошибок. Как правило, вычисляется интегральная оценка, которая отображается по мере прохождения виртуальной диагностики.

Web-технологии предоставляют возможность пользователям проводить виртуальную диагностику в режиме дистанционного доступа. Растет популярность интерактивных учебных кейсов, представленных в виде web-приложений на медицинских порталах [6, 7], а также на сайтах некоторых образовательных учреждений и медицинских журналов [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, выдвинуть гипотетический диагноз. Обучающая система способна дать оценку действиям пользователя, пошагово отображая верные и неверные ответы.

Цель данной работы – продемонстрировать возможность применения кейс-метода для обучения диагностике редких болезней на конкретном примере. Целью исследования является разработка интерактивной программы, позволяющей провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики, оценить правильность выбора варианта его действий, а также дать более глубокое представление о гипопаратиреозе – тяжелом прогрессирующем заболевании, часто приводящем к жизнеугрожающим состояниям и инвалидизации.

Клинический случай

Мальчик 4 лет поступил с жалобами на выпадение молочных зубов с 1,5 лет, утомляемость, болезненность в нижних конечностях, двигательные нарушения, костные деформации (увеличение в объеме и X-образное искривление в области коленных суставов). С 1,5 лет отмечалась постепенная деформация нижних конечностей с формированием вальгусной деформации, появилась неуклюжесть, часто спотыкался и падал. В 1,5–2,5 года наблюдалось выпадение 6 зубов. Активность щелочной фосфатазы крови в возрасте 3 лет была снижена и составила 33 Ед/л (референсные значения 93–309). Уровень кальция в крови был повышен – 2,88 ммоль/л (при норме 2,15–2,57). Рентгенограмма коленных суставов выявила костные дефекты в об-

ласти метафизов, описанные как участки, «изъеденные молью», регионарный остеопороз. При поступлении в клинику состояние пациента расценено как средней тяжести по основному заболеванию. Выявлены умеренное увеличение в объеме коленных и голеностопных суставов, вальгусная деформация нижних конечностей, плосковальгусная деформация стоп, нарушение осанки по сколиотическому типу. Движения в коленных и голеностопных суставах были ограничены. Отмечалась «утиная» походка с опорой на пятки. В результате прямого секвенирования гена *ALPL* выявлен ранее описанный патогенный генетический вариант с.984_986delCTT (p.Phe328del), NM_000478 в гетерозиготном состоянии. Также были выявлены, вероятно, патогенный гетерозиготный вариант с.371A>G (p.Asn124Ser), NM_000478 и не описанные ранее варианты сайта сплайсинга с.62-3T>C и с.62-2A>C.

На основе клинических, биохимических и генетических данных ребенку был установлен основной диагноз: детская форма гипофосфатазии. Пациенту назначена патогенетическая ферментозаместительная терапия генно-инженерным препаратом асфотаза альфа. На фоне лечения отмечены улучшение двигательной активности, улучшение походки, появление новых двигательных навыков: мальчик научился бегать и прыгать. Однако в связи с нарушением поставки препарата в регион ферментозаместительная терапия была временно приостановлена. Через 2 месяца после вынужденной отмены патогенетического лечения ребенок повторно поступил в НИКИ педиатрии с целью комплексного клиничко-лабораторно-инструментального обследования. Было отмечено, что уровень щелочной фосфатазы снизился до 35 МЕ/л. Наблюдались повышенная утомляемость, ухудшение моторных навыков – мальчик поднимался по лестнице только при поддержке, вновь появилась «утиная» походка. По данным УЗИ голеностопного сустава отмечены признаки синовита справа. Отрицательная динамика в состоянии ребенка указывала на необходимость срочного возобновления терапии.

Материалы и методы исследования

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 гипофосфатазии – редкого заболевания, которое должно быть установлено в процессе виртуальной диагностики.

Для программной реализации интерактивного клинического случая была использована платформа Open Labyrinth [9] с открытым исходным кодом. Данное инструментальное средство содержит упрощенный вариант дизайна с возможностью последующего изменения, поэтому был разработан оригинальный дизайн медицинского кейса с учетом удобства визуализации.

Результаты исследования и их обсуждение

Интерактивный клинический случай опубликован на сайте НИКИ педиатрии [10], доступен для свободного просмотра и содержит видео, текстовую информацию, изображения пациентов с признаками заболеваний, а также оценку действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики.

На первом этапе лечащий врач представляет сведения о пациенте, обращая внимание на жалобы и данные анамнеза, в особенности на симптомы заболевания: выпадение молочных зубов; очаговые краевые участки остеопороза в метафизах костей на рентгенограмме коленных суставов (рис. 1).

На странице «Данные осмотра» демонстрируются особенности движения пациента при поступлении: подчеркиваются клинические особенности заболевания – «утиная» походка, опора на пятки, ограничения движений в коленных и голеностопных суставах. Перед тем как перейти к плану обследования предлагается ответить на вопрос: «Каковы особенности походки пациента?» (рис. 2).

В процессе виртуальной диагностики обучающийся знакомится с результатами проведенных исследований, может воспроизвести видеоролик с комментариями специалистов. На каждом этапе необходимо проанализировать полученную к данному моменту информацию о пациенте, определить план дальнейшего обследования, «направить» пациента на консультацию к специалистам и установить предположительный диагноз, требующий уточнения.

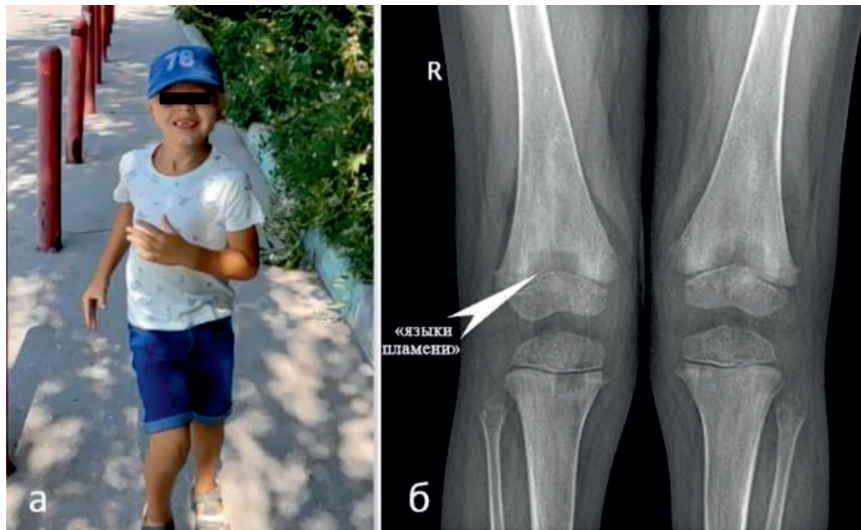


Рис. 1. Симптомы заболевания: выпадение молочных зубов на фото (а), рентгенограмма коленных суставов (б)

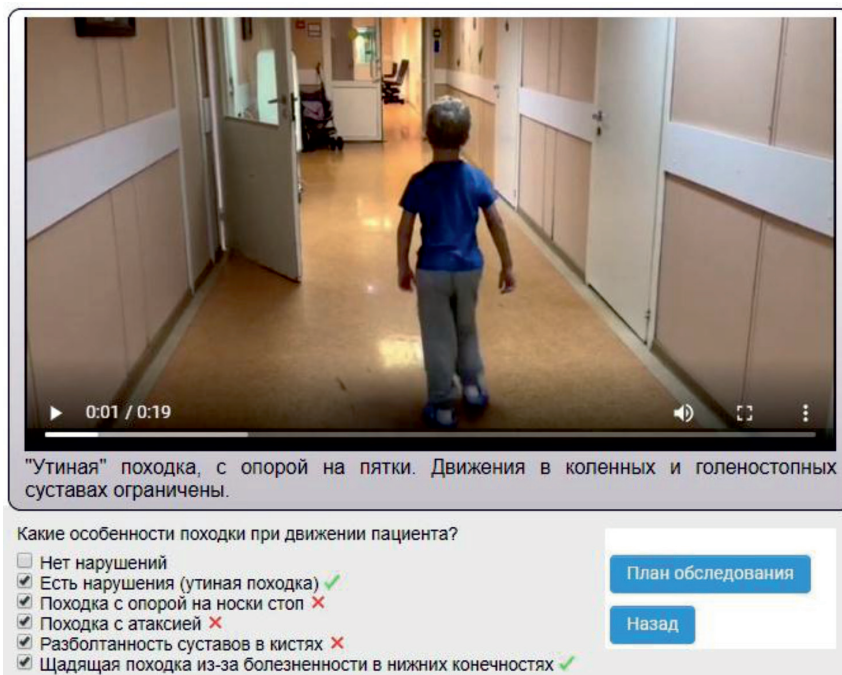


Рис. 2. Экранная страница «Данные осмотра»

После ознакомления с результатами исследований и заключениями специалистов предлагается выбрать класс предполагаемого заболевания. Варианты ответа: рахитоподобные заболевания; врожденные пороки развития; наследственные метаболические заболевания; хромосомные заболевания. Если обучающийся отвечает неправильно, он получает объяснение, в чем заключается его ошибка, и возвращается, чтобы повторить попытку. Напри-

мер, в случае выбора варианта «Хромосомные заболевания» выводится объяснение, что у мальчика нет умственной отсталости, множественных аномалий и пороков развития. После получения результатов дополнительных исследований обучающийся уточняет предположительный диагноз, связанный с клиническим дефицитом щелочной фосфатазы, и приходит к окончательному диагнозу – детская форма гипофосфатазии.

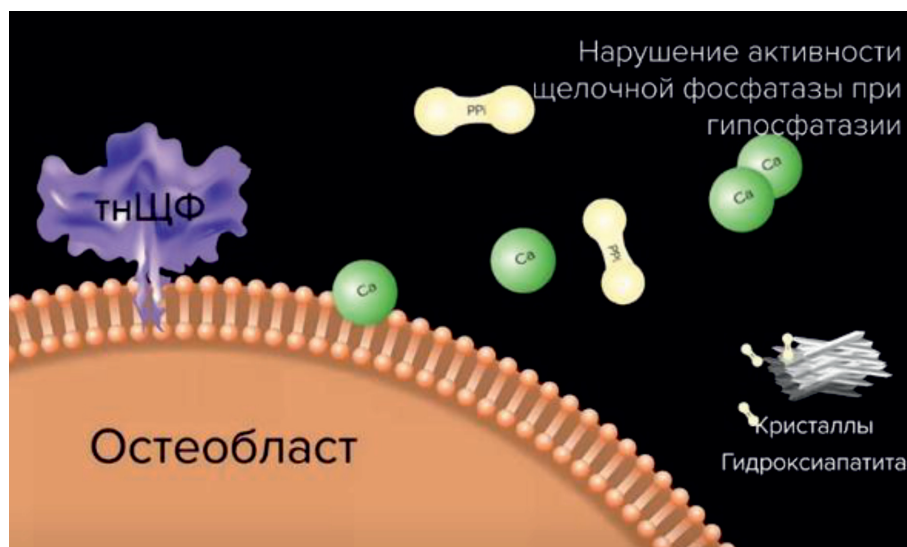


Рис. 3. Мультимедийные возможности визуализации информации: анимация

Для того чтобы получить более глубокое представление о данном орфанном заболевании, в интерактивной программе предусмотрен обучающий блок, состоящий из 12 коротких видеолекций по разным аспектам гипофосфатазии: этиологии, распространенности, патогенезу, клиническим проявлениям, классификации, диагностике, прогнозу и лечению. В полной мере использованы мультимедийные компоненты: видео, звук, анимация (рис. 3).

На следующем этапе виртуальной диагностики предлагается определить схему лечения данного пациента. Перед назначением высокоэффективной ферментозаместительной терапии обучающемуся предлагается просмотреть видеоролик о критериях ее назначения, а затем ответить на ряд уточняющих вопросов.

Для ознакомления с результатами терапии через полгода после начала применения препарата асфотаза альфа имеется возможность просмотра видеоролика: ребенок стал хорошо передвигаться и даже бегать, отмечалось улучшение самочувствия и выносливости. Однако лечение было прервано на 6 месяцев по причине отсутствия препарата. Ухудшение состояния пациента после вынужденной отмены терапии детально иллюстрируется видеоматериалами и доступными для просмотра результатами клинико-биохимического и инструментального обследования. Учитывая отрицательную динамику состояния при прерывании лечения, врачебный консилиум принял решение о возобновлении патогенетической терапии в прежней дозировке по жизненным показаниям.

При завершении работы с интерактивным клиническим случаем на экран выводится интегральная оценка – суммарное количество рациональных действий обучающегося на каждом шаге виртуальной диагностики и правильных ответов на вопросы. На наш взгляд, целесообразно повторно проводить виртуальную диагностику интерактивного клинического случая с целью улучшения интегральной оценки. Это важно для закрепления знаний, необходимых для дифференциальной диагностики, лечения и профилактики редкого заболевания – гипофосфатазии, которое может встретиться в практике работы врача.

Выводы

1. Гипофосфатазия – тяжелое прогрессирующее заболевание, часто приводит к жизнеугрожающим состояниям и инвалидизации, однако выявленное вовремя поддается коррекции.

2. Ферментозаместительная терапия гипофосфатазии высокоэффективна, приводит к уменьшению и даже полному исчезновению симптомов болезни, однако прерывание терапии ведет к регрессу двигательных функций и ухудшению состояния больного.

3. Интерактивный клинический случай детской формы гипофосфатазии может быть использован в процессе обучения студентов медицинских вузов в качестве дополнительного инструментального средства, а также для повышения квалификации врачей-педиатров, которые в своей практике могут встретиться с данной патологией.

4. 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 заключается ошибка при неверном решении в той или иной ситуации.

Список литературы

1. Всероссийское общество орфанных заболеваний. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/o-redkikh-zabolevaniyakh> (дата обращения: 15.08.2021).
2. Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Найговзина Н.Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах // Доктор.Ру. 2018. № 4(148). С. 6–13.
3. Crowe S., Cresswell K., Robertson A., Huby G., Avery A., Sheikh A. The case study approach. BMC Med. Res. Methodol. 2021. V. 11. P. 100. DOI: 10.1186/1471-2288-11-100.
4. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования – специалитет по специ-

альности 31.05.02 Педиатрия. [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/74561322/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#ixzz74dUUYMnM> (дата обращения: 15.08.2021).

5. Долгоруков А. Метод case-study как современная технология профессионально-ориентированного обучения. [Электронный ресурс]. URL: <http://evolkov.net/case/case.study.html> (дата обращения: 15.08.2021).

6. Международный медицинский портал Univadis. Онлайн обучение. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.univadis.ru/e-learning#?f1=-1> (дата обращения: 15.08.2021).

7. Interactive cases. University of Minnesota Medical School [Электронный ресурс]. URL: <https://med.umn.edu/dom/education/global-medicine/courses-certificates/online/interactive-cases> (дата обращения: 15.08.2021).

8. Интерактивный медицинский кейс / Interactive Medical Case: The New England Journal of Medicine [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nejm.org/multimedia/interactive-medical-case> (дата обращения: 15.08.2021).

9. Open Labyrinth/ Virtual patients and education research [Электронный ресурс]. URL: <http://openlabyrinth.ca> (дата обращения: 15.08.2021).

10. Кейсы на основе платформы OpenLabyrinth в НИКИ педиатрии [Электронный ресурс]. URL: <http://olab.pedklin.ru> (дата обращения: 15.08.2021).