

**БЛАГОСКЛОНОВ Н.А.,**

ФИЦ ИУ РАН, г. Москва, Россия, e-mail: nblagosklonov@frccsc.ru

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОНТОЛОГИЧЕСКОЙ БАЗЫ ЗНАНИЙ

DOI: 10.25881/18110193\_2022\_3\_44

**Аннотация.**

Проблема ранней и своевременной постановки точного диагноза при редких болезнях наследственной природы является общемировой. Использование ассистирующих врачу компьютерных систем может позволить решить данную проблему. Существуют различные зарубежные системы поддержки принятия решений в медицине. Однако, отечественные функционирующие системы в данной проблемной области в настоящее время отсутствуют.

Цель настоящего исследования — повышение своевременности и точности постановки верного диагноза больным, имеющим признаки наследственных лизосомных болезней накопления с использованием интеллектуальной компьютерной системы поддержки принятых решений.

Материалы и методы. Для наполнения базы знаний были проанализированы разнородные источники медицинской информации, содержащие описания фенотипических проявлений группы лизосомных болезней накопления. Извлеченные из литературы знания были дополнены тремя экспертными оценками — коэффициентом модальности, факторами уверенности манифестации и выраженности. Для клинической апробации системы использовались описания 35 клинических случаев из литературы и деперсонифицированные выписки из электронных медицинских карт 75 пациентов из четырёх специализированных медицинских организаций Российской Федерации. Результаты. Разработана экспертная система поддержки принятия решений по дифференциальной диагностике орфанных наследственных заболеваний ГенДиЭС. База знаний системы реализована на облачной платформе IASaaS в виде онтологической сети. Это позволило описывать заболевания с учётом экспертных оценок по четырём выделенным возрастным периодам и вносить данные пациентов с подозрением на наследственное заболевание. Алгоритм сопоставительного анализа использован для оценки сходства клинической картины пациента с экспертными описаниями. Точность по результатам тестирования составила 88,18% для дифференциально-диагностического ряда из пяти гипотез.

Заключение. Реализация базы знаний в виде онтологической модели обеспечила экспертной системе ГенДиЭС высокую эффективность на этапе формирования гипотез на долабораторном этапе диагностики.

**Ключевые слова:** экспертная система; Система поддержки принятия решений; Наследственные заболевания; Дифференциальная диагностика; Онтологическая модель представления знаний.

**Для цитирования:** Благодклонов Н.А. Дифференциальная диагностика лизосомных болезней накопления с использованием онтологической базы знаний. Врач и информационные технологии. 2022; 3: 44-53. doi: 10.25881/18110193\_2022\_3\_44.

**BLAGOSKLONOV N.A.,**

FRC CSC RAS, Moscow, Russia, e-mail: nblagosklonov@frccsc.ru

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LYSOSOMAL STORAGE DISEASES USING THE ONTOLOGICAL KNOWLEDGE BASE

DOI: 10.25881/18110193\_2022\_3\_44

**Abstract.**

*The problem of early and timely accurate diagnosis of rare hereditary diseases is global. The use of physician-assisted computer systems could solve it. There are various foreign medical decision support systems. However, there are currently no domestic functioning systems to resolve these issues.*

*The aim of this study is to improve the timeliness and accuracy of making a correct diagnosis in patients with signs of hereditary lysosomal storage diseases using an intelligent computer decision support system.*

*Materials and methods. To fill the knowledge base, various sources of medical information containing descriptions of the phenotypic manifestations of a group of lysosomal storage diseases were analyzed. The knowledge extracted from the literature was supplemented by three expert assessments — the coefficient of modality, the confidence measures of manifestation and degree of expression. For clinical approbation of the system, 35 clinical cases from the literature and depersonalized extracts from the electronic health records of 75 patients treated at four specialized medical organizations of the Russian Federation were used.*

*Results. The GenDiES expert decision support system for the differential diagnosis of orphan hereditary diseases has been developed. The knowledge base of the system is implemented on the IACPaaS cloud platform in the form of an ontological network. This made it possible to describe diseases considering expert assessments for four selected age periods and entering data from patients with suspected hereditary diseases. The comparative analysis algorithm was used to assess the similarity of the patient's clinical features with expert descriptions. The accuracy of the test results was 88.18% for the differential diagnostic series of five hypotheses.*

*Conclusion. Implementation of the knowledge base in the form of an ontological model provided the GenDiES expert system with high efficiency at the stage of forming hypotheses at the pre-laboratory stage of diagnosis.*

**Keywords:** expert system; Decision support systems; Hereditary diseases; Differential diagnosis; Ontological model of knowledge representation.

**For citation:** Blagosklonov N.A. Differential diagnosis of lysosomal storage diseases using the ontological knowledge base. Medical doctor and information technology. 2022; 3: 44-53. doi: 10.25881/18110193\_2022\_3\_44.

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка и последующее применение интеллектуальных систем поддержки принятия решений (СППР) в медицине, особенно в области дифференциальной диагностики, является актуальным направлением [1]. Медицинские СППР — это компьютерные системы, которые могут структурировать, хранить и применять медицинские знания, необходимые для постановки диагноза и выбора лечения. Их применение для диагностики в клинической практике служит трем основным целям: (1) ускорить диагностику; (2) исправить ошибочный диагноз; (3) выявить ранее не диагностированных пациентов [2]. Однако лишь немногие относятся к системам искусственного интеллекта [3; 4].

Наследственные болезни генетической природы являются одним из классов болезней, вызывающих особые трудности распознавания на долабораторном этапе [5]. Это объясняется тем, что большинство генетических заболеваний являются редко встречаемыми в популяции. Другое название этих болезней — орфанные, или «болезни-сироты». В Российской Федерации заболевание считается редким, если оно встречается в популяции с частотой менее 10 случаев на 100 000 населения (в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 N323-ФЗ) [6]. Отдельные клинические формы могут встречаться с частотой 1 случай на 300 000 населения и реже [7]. Такая редкая распространенность приводит к тому, что даже у многих практикующих врачей-генетиков может отсутствовать личный опыт по распознаванию большинства клинических форм по фенотипическим проявлениям [8].

Дополнительную сложность для дифференциальной диагностики наследственных заболеваний создаёт, с одной стороны, большая вариативность клинических проявлений, то есть обширное признаковое пространство. Ввиду этого врачу необходимо помнить даже о достаточно уникальных и специфических проявлениях. С другой стороны, заболевания в рамках одной группы, например, лизосомные болезни накопления [9], могут иметь сходные признаки, отличающиеся некоторыми нюансами, такими как сила выраженности, возраст манифестации, частота встречаемости отдельно взятой нозологической единицы. Таким образом,

добавляется дополнительная сложность для врача: необходимо помнить про болезни со схожими проявлениями при формировании дифференциально-диагностического ряда и на основе общего «портрета» заболевания расширять или сокращать перечень гипотез о диагнозе пациента.

Процесс дифференциальной диагностики продолжается врачом до выделения нескольких наиболее вероятных гипотез на этапе долабораторной диагностики. После этого пациент направляется на молекулярно-генетическое тестирование для подтверждения диагноза. Ввиду высокой стоимости такого исследования врач не может назначить проведение множества тестов. При направлении на лабораторное подтверждение необходимо сформировать максимально узкий ряд наиболее вероятных дифференциально-диагностических гипотез.

Все эти трудности ведут к тому, что врачи-педиатры не всегда подозревают наследственное заболевание (вследствие чего пациент не направляется на консультацию к врачу-генетику), а врачи-генетики не всегда ставят верный диагноз. В Российской Федерации на первой (ранней) стадии диагностируются лишь 5% редких заболеваний, на второй — 10–12%, на третьей — 60–70% и на четвёртой терминальной стадии — все остальные [10]. В отечественной литературе отсутствуют детальные данные по количеству неточных и несвоевременно поставленных диагнозов пациентам с редкими заболеваниями, однако такие исследования проводились в зарубежных странах. Например, по данным фонда короля Бодуэна в Бельгии 44% пациентов первоначально был поставлен неправильный диагноз [11]. Исследование компании Shire, проведенное среди пациентов с редкими заболеваниями в Великобритании и Соединенных Штатах Америки, показало, что среднее время для правильной постановки диагноза колеблется от 5,6 до 7,6 лет [12]. Время постановки диагноза для пациентов с мукополисахаридозами, являющимися одной из подгрупп лизосомных болезней накопления, не изменилось в период между 1988 и 2017 годами в Нидерландах [13].

С учётом того, что для наследственных заболеваний имеются специфические методы лечения, например, ферментозаместительная

терапия при ряде лизосомных болезней накопления, своевременная и точная постановка диагноза являются залогом успешного лечения, способного предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания и повысить качество жизни больного. Это обосновывает актуальность разработки и внедрение компьютерных систем дифференциальной диагностики для поддержки принятия решений при наследственных заболеваниях. Необходимо отметить, что крайне низкая частота встречаемости в популяции отдельных клинических форм не позволяет применять методы машинного обучения для построения интеллектуальных систем. В связи с этим в рамках настоящей работы был использован экспертный подход.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Количество генетически-обусловленных заболеваний с исследованной взаимосвязью генотип-фенотип по данным всемирной базы «Менделевское наследование у человека» (“Mendelian Inheritance in Man”) составляет более 7 000 [14] и постоянно увеличивается. Первую версию системы было решено создавать для дифференциальной диагностики ряда заболеваний из группы лизосомных болезней накопления [9]: мукополисахаридозов (МПС), ганглиозидозов (ГЗ) и муколипидозов (МЛП). Всего в дифференциальную диагностику системы включено 30 клинических форм. В соответствии с этим были сформированы критерии применения системы: дети в возрасте с рождения до восемнадцати лет, обоих полов, с подозрением на наличие одной из лизосомных болезней накопления из-за наличия нескольких характерных фенотипических проявлений. Разработанная система ориентирована на второе звено в диагностическом процессе — врача-генетика, задачей которого является проведение дифференциальной диагностики между наследственными болезнями на долабораторном этапе с последующим направлением на молекулярно-генетическое тестирование для окончательного подтверждения.

При формировании базы знаний системы использовались отечественные и зарубежные литературные источники, посвящённые диагностике лизосомных болезней накопления. Дополнительно рассматривались онлайн-базы

данных. Извлеченные знания из литературы подвергались экспертному анализу с выставлением коэффициента модальности (важности для диагностики), факторов уверенности выраженности и манифестации. Знания, полученные путём двухэтапного извлечения, в формализованном виде были представлены в виде матрицы «болезни — признаки». Данные этапы извлечения и методы инженерии знаний были подробно изложены в предшествующей работе [15]. Для формирования базы знаний использовались методы онтологического инжиниринга. Разработка системы осуществлялась с учетом последующего размещения на облачной платформе IACPaas [16].

Апробация системы ГенДиЭС, как комплексная проверка, проводилась на ретроспективных данных 110 пациентов с верифицированными диагнозами лизосомных болезней накопления. В валидационную выборку включались только пациенты положительного класса с наличием одной из исследуемых в рамках данной работы тридцати клинических форм. Дифференциальная диагностика с использованием разработанной интеллектуальной системы проводилась только между наследственными заболеваниями. Это обусловлено тем, что на консультацию врачу-генетику направляются пациенты с явным подозрением на наследственное заболевание, при этом орфанные болезни (как из разных групп, так и рамках одной группы, но относящиеся к разным клиническим формам) могут рассматриваться как отрицательные примеры. Набор данных включал 35 клинических случаев из литературы (МПС — 27, ГЗ — 5, МЛП — 3) и 75 деперсонифицированных выписок из электронных медицинских карт пациентов специализированных клиник (МПС — 64, ГЗ — 4, МЛП — 7). При анализе литературных источников отбирались только публикации клинических случаев (в дизайне case report или случай из практики). Основной массив при верификации системы составили выписки пациентов, которые были получены из четырёх российских медицинских организаций: НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва) — 35 МПС и 6 МЛП; Медико-генетический центр МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**Таблица 1 — Характеристика валидационной выборки**

Параметр	Данные из литературы	Данные из клиники	Данные общие
Количество случаев	35	75	110
Возраст (средний)	4,95	6,29	5,87
Пол (М)	22	55	77
Количество МПС	27	64	91
Количество МЛП	3	7	10
Количество ГЗ	5	4	9

(г. Москва) — 11 МПС; ГАУЗ СО «КДЦ «ОЗМР» (г. Екатеринбург) — 16 МПС, 1 МЛП и 3 ГЗ; Институт педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (г. Нижний Новгород) — 2 МПС и 1 ГЗ. Характеристика собранного набора данных представлена в таблице 1.

Тестирование на литературных данных было открытым — верифицированный диагноз был известен до получения решения системы. Апробация на данных из медицинских организаций осуществлялась слепым методом — выписки из электронных медицинских карт содержали только идентификатор, дату рождения, дату осмотра, пол и признаки пациентов. После внесения данных пациентов в систему и получения решения сформированный дифференциально-диагностический ряд из пяти гипотез возвращался врачам. Врачи определяли присутствует ли среди ответов системы подтвержденный молекулярно-генетическим тестированием диагноз. Если верный диагноз присутствовал, то такой случай считался истинно положительным (True Positive — TP), если отсутствовал — ложноотрицательным (False Negative — FN). С учётом исходной постановки задачи и описанной выборки не представлялось возможным использовать классическое представление о выделении классов истинно отрицательных (True Negative — TN) и ложноположительных (False Positive — FP) результатов. В связи с этим за критерий эффективности системы по итогам тестирования принималась оценка чувствительности (sensitivity или recall), которая рассчитывалась как соотношение истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложноотрицательных:  $TP/(TP+FN)$ . В текущей постановке задачи её можно рассматривать как точность

(accuracy) — отношение правильно диагностированных пациентов к общему количеству пациентов.

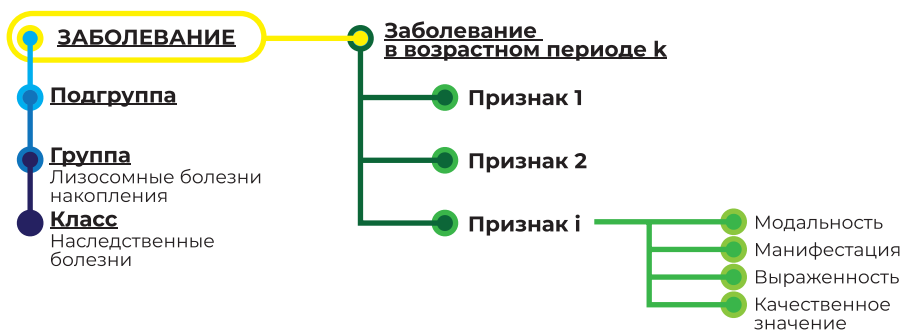
## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты построения интеллектуальной дифференциально-диагностической системы

Разработана экспертная СППР по дифференциальной диагностике орфанных наследственных заболеваний (на модели лизосомных болезней накопления) ГенДиЭС. Основу системы составляет база знаний, включающая релевантные признаки МПС, МЛП и ГЗ, сопровождающиеся тремя экспертными оценками для модальности, манифестации и выраженности признаков. В ходе тестирования системы отдельные экспертные оценки были подвергнуты корректировке экспертами, что позволило повысить точность системы.

Разработана интегральная модель заболевания в двух модификациях [17]. «Эталонная» рассчитывается как сумма произведений экспертных оценок по всем признакам в рамках одной возрастной группы. Модель «случая» включает сумму произведений экспертных оценок только по тем признакам, что присутствуют у пациента. Для количественного определения уровня сходства клинической картины пациента («случая») с описанными экспертами «эталонными» вариантами заболеваний был разработан алгоритм сопоставительного анализа.

База знаний реализована на облачной онтологической платформе IASaaS [16; 18], в программном обеспечении которой была осуществлена модификация, обеспечившая возможность внесения трех экспертных и четырех возрастных интервальных оценок.



**Рисунок 1 — Онтологическое представление описания наследственного заболевания на платформе IACPaaS.**

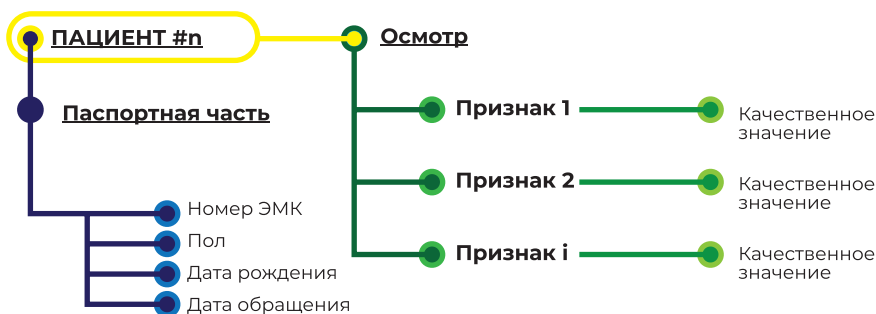
Онтологическая сеть в виде схемы представлена на рисунке 1.

При необходимости внесения в базу знаний нового заболевания когнитолог последовательно выбирает класс, группу, подгруппу заболеваний, внутри которой создаёт новую клиническую форму. Далее он вносит признаки, характеризующие заболевание в каждом из четырех возрастных периодов. Для признака необходимо ввести экспертные оценки модальности, факторы уверенности манифестации и выраженности, указать качественное значение признака «имеется» или «отсутствует».

С онтологической сетью взаимодействует модель заболевания: в рамках возрастной

группы рассчитываются произведения экспертных оценок ненулевых признаков (с качественными значениями «имеется» и коэффициентами модальности больше нуля) — комплексные оценки признаков, затем находится их сумма — интегрированная оценка заболевания. Для реализации этой процедуры алгоритм «проходит» по сети, «забирая» значения экспертных оценок в соответствующих слотах.

Структура формализованного представления заболевания позволяет описывать проявления болезни у каждого нового пациента. Описание пациента с подозрением на наследственное заболевание в виде онтологической сети схематически представлено на рисунке 2.



**Рисунок 2 — Онтологическое представление описания пациента с подозрением на наследственное заболевание на платформе IACPaaS.**

При вводе данных пациента в систему указываются дата рождения и дата обращения, что даёт возможность рассчитать возраст. При наличии у пациента определенного признака врачу необходимо отметить его качественное значение «имеется» или «отсутствует».

Дифференциальная диагностика в системе происходит после завершения ввода признаков больного на основе сравнения онтологического описания пациента с каждой из возможных гипотез, реализованных на онтологической сети. Вначале алгоритм группирует признаки нового пациента в три подмножества в соответствии с их ролью в рассматриваемой гипотезе:

- признаки «за» — это фенотипические проявления, которые есть и у пациента, и в эталонном описании клинической формы заболевания;
- признаки «против» — это фенотипические проявления, которые есть у пациента, но в эталонном описании отмечена их невозможность для конкретной клинической формы;
- признаки «вне эталона» — это фенотипические проявления, которые есть у пациента, но в эталонном описании не указано, что они присутствуют / отсутствуют при данной клинической форме.

Если при сопоставлении с гипотезой есть хотя бы один признак «против», то такая гипотеза отвергается и в дальнейших расчетах не участвует.

Затем осуществляется группировка гипотез в кластеры по количеству признаков «вне эталона» и упорядочивание кластеров по принципу — чем меньше таких признаков, тем более значим кластер. Внутри каждого кластера осуществляется ранжирование гипотез по сходству клинической картины с эталонным описанием в базе знаний на основе имеющихся признаков и экспертных оценок модальности, манифестации и выраженности. Из получившегося ранжированного перечня гипотез с учетом упорядоченных кластеров врачу-пользователю системы выводится список наиболее вероятных диагнозов заданного объёма (по умолчанию пять гипотез).

В качестве объяснения система предоставляет для каждой гипотезы, включенной в

дифференциально-диагностический ряд, три группы признаков: (1) послужившие основанием для обоснования выдвинутой гипотезы, (2) присутствовавшие у пациента, но отсутствующие в эталонном описании заболевания, (3) отсутствовавшие у пациента, но являющиеся частью эталонного варианта.

### Результаты апробации интеллектуальной дифференциально-диагностической системы

Данные пациентов из литературы и из медицинских организаций были загружены в систему ГенДиЭС через web-интерфейс. Критерием для оценки эффективности распознавания болезни было вхождение верифицированного диагноза в перечень из пяти гипотез, выдаваемых системой. На выборке, сформированной на основе случаев из литературных источников, точность (чувствительность) системы составила 91,42% (32 TP из 35 TP+FN), а на данных пациентов из четырёх специализированных клиник — 86,66% (65 TP из 75 TP+FN). По итогам апробации в 97 из 110 случаев верный диагноз (соответствующий верифицированному — истинно положительный результат) был в числе первых пяти гипотез на основе анализа симптоматики до проведения лабораторных исследований. Таким образом, общая точность (чувствительность) системы — включения диагнозов в узкий дифференциально-диагностический ряд, составила 88,18%. 95% доверительный интервал [80,69; 93,09]. В то же время следует отметить, что 11 случаев, не включенных в перечень из 5 гипотез, были представлены в расширенном до 10 списке ранжированных гипотез. Это объясняется их меньшим сходством с эталонными описаниями.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрим функционирующие в настоящее время аналогичные СППР по дифференциальной диагностике наследственных болезней на долабораторном этапе постановки диагноза: британская Face2Gene [19], немецкая Ada DX [20], испанская Rare Disease Discovery (RDD) [21]. Ada DX и RDD, как и ГенДиЭС, при выдаче решения врачу придерживаются ограниченно дифференциально-диагностического ряда, состоящего из нескольких ранжированных

гипотез. В то время как в Face2Gene специалист получает неограниченный перечень ранжированных гипотез.

Сравнивать точность разработанной системы ГенДиЭС возможно только на основе публикаций, в которых авторы описывают свои разработки. При этом сравнение точности основано на разных наборах данных, но в то же время общим является использование в качестве входной информации признаков заболевания у пациента.

При тестировании экспертной системы Ada DX [20] для редких заболеваний авторами был получен результат в 53,8% правильной постановки диагноза для дифференциального ряда из пяти возможных болезней. В системе RDD [21] для орфанных болезней в 60% случаев правильный диагноз при недостаточно полном описании был среди первых десяти гипотез. Для скорректированных описаний клинической картины в системе RDD точность возрастала до 80% в ряду из 50 гипотез [21].

Система ГенДиЭС в процессе клинической апробации продемонстрировала достаточно высокую точность (чувствительность) распознавания наследственных лизосомных болезней по фенотипическим проявлениям, равную 88,18%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная экспертная СППР по дифференциальной диагностике орфанных наследственных заболеваний обеспечивает формирование ранжированного перечня гипотез с объяснением роли признаков, отмеченных у пациента, что позволяет уменьшить ошибки диагностики и содействует раннему выявлению заболеваний на долабораторном этапе обследования.

Использование облачной онтологической платформы IACPaaS позволяет в рамках единого признакового пространства формировать базу знаний системы ГенДиЭС описаниями клинических форм наследственных заболеваний, дополненных экспертными оценками, и вносить данные новых пациентов.

Апробация системы на ретроспективных данных больных с верифицированным диагнозом продемонстрировала высокую эффективность долабораторной дифференциальной диагностики лизосомных болезней накопления. Точность (чувствительность) экспертной системы для ряда из пяти выводимых врачу гипотез составила 88,18%.

**Источники финансирования.** Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Системы искусственного интеллекта, извлечение знаний и анализ текстов 2019-2023» (№ 0063-2019-0001).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Малых В.Л. Системы поддержки принятия решений в медицине // Программные системы: теория и приложения. — 2019. — Т.10. — №2(41). — С.155-184. [Malykh VL. Decision support systems in medicine. Program Systems: Theory and Applications. 2019; 10(2): 155-184. (In Russ.)] doi: 10.25209/2079-3316-2019-10-2-155-184.
2. Conejar RJ, Kim H-K. A Medical Decision Support System (DSS) for Ubiquitous Healthcare Diagnosis System. Int. J. Softw. Eng. Its Appl. 2014; 8(10): 237-244. doi: 10.14257/ijseia.2014.8.10.2.
3. Brasil S, Pascoal C, Francisco R, Dos Reis Ferreira V, Videira PA, Valadão AG. Artificial Intelligence (AI) in Rare Diseases: Is the Future Brighter? Genes (Basel). 2019; 10(12): 978. doi: 10.3390/genes10120978.
4. Кобринский Б.А. Системы искусственного интеллекта в медицинской практике: состояние и перспективы // Вестник Росздравнадзора. — 2020. — №3. — С.37-43. [Kobriniskii BA. Artificial intelligence systems in medical practice: condition and prospects. Vestnik Roszdravnadzora. 2020; (3): 37-43. (In Russ.)] doi: 10.35576/2070-7940-2020-3-37-43.
5. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения // Терапевтический архив. — 2014. — Т.86. — №12. — С.3-12. [Novikov PV. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: Medical and normative legal aspects of its solution. Terapevticheskii Arkhiv. 2014; 86(12): 3-12. (In Russ.)]
6. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-FZ of 21



- November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.) Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>. Ссылка активна на 26.08.2022.
7. Съемщикова Ю.П., Козлов Ю.А., Яковлев А.Б., Шинкарева В.М., Барзунова Т.В., Манькова Н.И., Балакирев Е.А. Редкий случай синдрома Моркио (мукополисахаридоз IVA типа): трудности диагностического поиска и лечения // Педиатрическая фармакология. — 2022. — Т.19. — №1. — С.39-44. [Semschikova YuP, Kozlov YuA, Yakovlev AB, Shinkareva VM, Barzunova TV, Manjkova NI, Balakirev EA. Rare Case of Morquio Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA): Difficulties of Diagnostic Search and Management. Pediatric pharmacology. 2022; 19(1): 39-44. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v19i1.2352.
  8. Шашель В.А., Фирсова В.Н., Трубилина М.М., Подпорина Л.А., Фирсов Н.А. Орфанные заболевания и связанные с ними проблемы // Медицинский вестник Юга России. — 2021. — Т.12. — №2. — С.28-35. [Shashel VA, Firsova VN, Trubilina MM, Podporina LA, Firsov NA. Orphan diseases and associated problems. Medical Herald of the South of Russia. 2021; 12(2): 28-35. (In Russ.)] doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35.
  9. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. — 2021. — Т.12. — №2. — С.73-83. [Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. Pediatrician (St. Petersburg). 2021; 12(2): 73-83. (In Russ.)] doi: 10.17816/PED12273-83.
  10. Кравчук Ж.П., Румянцева О.А. Орфанные заболевания: определение, проблемы, перспективы // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — №4. — С.7-11. [Kravchuk ZP, Rumyantseva OA. Orphan diseases: diagnosis, problems, prospects. Health and Ecology Issues. 2013; (4): 7-11. (In Russ.)] doi: 10.51523/2708-6011.2013-10-4-1.
  11. Koning Boudewijnstichting (KBS). ZOOM zeldzame ziekten: nieuwe perspectieven op gelijke kansen. 2014. Available at: <https://en.calameo.com/read/001774295050dd649b312?authid=bVhUQGUPkXoR>. Accessed August 23, 2022.
  12. Shire Human Genetic Therapies. Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community. April 2013. Available at: <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf>.
  13. Kuiper G-A, Meijer OLM, Langereis EJ, Wijburg FA. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13(1): 2. doi: 10.1186/s13023-017-0733-y.
  14. OMIM.org [Internet]. OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man, Johns Hopkins University 1966-2022. Available at: <https://omim.org/statistics/geneMap>. Accessed August 26, 2022.
  15. Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. Разработка основанной на знаниях системы диагностики орфанных заболеваний // Врач и информационные технологии. — 2019. — №4. — С.72-78. [Blagosklonov NA, Kobrinskii BA. Knowledge-based diagnostic system for orphan diseases development. Medical doctor and IT. 2019; (4): 72-78. (In Russ.)] doi: 10.37690/1811-0193-2019-4-72-78.

16. Gribova V, Kleshev A, Moskalenko P, Timchenko V, Fedorisdiev L, Shalfeeva E. The IACPaaS cloud platform: Features and perspectives. Proceedings of Second Russia and Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC); 25-29 September 2017; Vladivostok, Russia. IEEEExplore; 2017. doi: 10.1109/RPC.2017.8168073.
17. Blagosklonov NA, Kobrinskii BA. Model of integral evaluation of expert knowledge for the diagnosis of lysosomal storage diseases. CEUR Workshop Proceedings; 2020; 2648: 250-264.
18. Blagosklonov NA, Gribova VV, Kobrinskii BA, Shalfeeva EA. Knowledge-Based Diagnostic System With a Precedent Library. Lecture Notes in Computer Science. 2021; 12948LNAI:289-302. doi: 10.1007/978-3-030-86855-0\_20.
19. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: Standard terminology for the head and face. Am J Med Genet A. 2009; 149A: 6-28. doi: 10.1002/ajmg.a.32612.
20. Ronicke S, Hirsch MC, Türk E, Larionov K, Tientcheu D, Wagner AD. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. Orphanet J Rare Dis. 2019; (14): 69. doi: 10.1186/s13023-019-1040-6.
21. Alves R, Piñol M, Vilaplana J, Teixidó I, Corella J, Comas J, Vilaprinyo E, Sorribas A, Solsona F. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases. PeerJ. 2016;4: e2211. doi:10.7717/peerj.2211.