

# Экспертная система для диагностики наследственных болезней обмена, сопровождающихся нарушениями психического развития у детей

Б.А. Кобринский<sup>1</sup>, Н.А. Благосклонов<sup>1</sup>, Н.С. Демикова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Expert system for the diagnosis of hereditary metabolic diseases accompanied by mental disorders in children

В.А. Kobrinskiy<sup>1</sup>, N.A. Blagosklonov<sup>1</sup>, N.S. Demikova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**Цель исследования.** Создание системы компьютерной поддержки принятия решений по долабораторной диагностике наследственных болезней обмена с патологией психической сферы.

**Материал и методы.** Извлечение знаний для построения интеллектуальной системы осуществлялось из многочисленных литературных источников. Первоначально сформированная база знаний дополнена экспертными оценками для отдельных категорий возрастных групп детей.

**Результаты.** Экспертами определены модальность, факторы уверенности для сроков манифестации и выраженности признаков для каждой клинической формы в определенные возрастные периоды. В процессе исследования построены модели для комплексной оценки признаков и интегральной оценки заболеваний. Созданный с их использованием алгоритм диагностики включен в базу знаний. На его основе осуществляется сравнение выдвигаемых гипотез. Реализован прототип экспертной диагностической системы на модели мукополисахаридозов, показавший на контрольной выборке из 20 больных эффективность 90%.

**Ключевые слова:** дети, умственная отсталость, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридозы, долабораторная диагностика, фактор уверенности, коэффициент модальности признака, экспертная диагностическая система, проектирование системы компьютерной поддержки.

**Для цитирования:** Кобринский Б.А., Благосклонов Н.А., Демикова Н.С. Экспертная система для диагностики наследственных болезней обмена, сопровождающихся нарушениями психического развития у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 85–91. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–85–91

**Objective.** To create a computer support system for pre-laboratory diagnosis of hereditary metabolic diseases with mental pathology. **Material and methods.** The authors used numerous literary sources to extract data for intelligent system. The initially formed database was supplemented by expert assessments for certain categories of age groups of children.

**Results.** The experts determined the modality, confidence factors for the timing of manifestation and severity of signs for each clinical form at certain age periods. In the course of the study the authors built the models for a comprehensive assessment of signs and an integral assessment of diseases. The diagnostic algorithm is included in the database. It is used to compare the proposed hypotheses. The authors implemented a prototype of an expert diagnostic system based on a mucopolysaccharidosis model, which demonstrated 90% efficiency in a control sample of 20 patients.

**Key words:** children, mental retardation, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidoses, pre-laboratory diagnostics, certainty factor, sign modality coefficient, expert diagnostic system, computer-aided design.

**For citation:** Kobrinskiy B.A., Blagosklonov N.A., Demikova N.S. Expert system for the diagnosis of hereditary metabolic diseases accompanied by mental disorders in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 85–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–85–91

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич — д.м.н., зав. отделом систем поддержки принятия клинических решений ФИЦ Информатика и управление, ORCID: 0000-0002-3459-8851  
e-mail: kba\_05@mail.ru

Благосклонов Николай Алексеевич — мл. науч. сотр. отдела систем поддержки принятия клинических решений ФИЦ Информатика и управление, ORCID: 0000-0002-5293-8469

119333 Москва, ул. Вавилова, д. 44, кор. 2

Демикова Наталия Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-0623-0301

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

По данным Национальной ассоциации США, 3% новорожденных детей впоследствии имеют умственную отсталость, вызванную разными причинами и в значительной части случаев генетическими. Примерно в 20% случаев умственная отсталость обусловлена моногенными заболеваниями с различным характером наследования [1, 2]. В то же время основная причина умственной отсталости остается неизвестной почти у 80% пациентов [3].

Примером заболеваний с нарушением умственного развития служат лизосомные болезни накопления, характеризующиеся ранней задержкой психо-

моторного развития и последующим формированием тяжелых изменений внутренних органов. Нейродегенеративные нарушения, вызванные дефицитом лизосомного фермента, имеют следствием предотвращение деградации и утилизации макромолекул. Этот первичный метаболический дефект определяет каскад вторичных событий. Со временем накопление макромолекул приводит к поражению различных органов и систем организма, включая центральную нервную систему [4].

Для некоторых лизосомных болезней существуют специфические методы лечения [5]. Так, при мукополисахаридозах проводят лечение ферментными препаратами или с применением гемопоэтических стволовых клеток. Этим объясняется необходимость максимально раннего выявления заболеваний. Однако трудности их диагностики определяются наличием латентного периода, постепенным развитием болезни, возрастной динамикой изменений, сходством и перекрыванием клинических проявлений многих лизосомных болезней, а также недостаточным уровнем врачебных знаний клинических признаков этих заболеваний. Необходимо отметить, что, несмотря на разработку методов скрининга на мукополисахаридозы [6], проблема дифференциальной диагностики их и других лизосомных болезней остается актуальной во многих странах.

Существенная особенность клинических проявлений лизосомных болезней накопления – нечеткость манифестации и выраженности признаков. Причиной служит неравномерное прогрессивное накопление макромолекул с увеличением возраста. Это объясняет необходимость ориентированности компьютерных диагностических систем на ранний детский возраст. Однако недостатком ранее созданных и используемых в настоящее время систем является проблема позднего обнаружения первых признаков патологии (в младенческом возрасте) и недоучет динамики изменений по мере роста детей [7]. В то же время диагностика редких (орфанных) болезней с использованием экспертных систем на основе анализа фенотипических признаков превышает 80% [8].

Компьютерные системы по диагностике умственной отсталости у детей, ориентированные на наследственные болезни, немногочисленны. Система POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) обеспечивает дифференциальную диагностику многочисленных наследственных болезней, в том числе с умственной отсталостью [9]. В течение многих лет развивается Baraitser–Winter Neurogenetics Database (BWND) [10]. Она содержит более 3000 синдромов у детей и взрослых, при которых затронута центральная и периферическая нервная система. В настоящее время под названием LNDD (London Neurogenetics Database and Dysmorphology) она распространяется в web-версии (<https://www.face2gene.com/lmd-history>) через систему Face2Gene [11].

В BWND возможности поиска расширены за счет учета возраста манифестации неврологических и других клинических признаков, а также нейрорадиологических, электрофизиологических и биохимических данных. Однако использование специальных исследований, которые крайне редко проводятся в младенческом возрасте, приводит к запаздыванию диагностики задержки развития и своевременной нозологической идентификации патологии. Российская система по наследственным болезням обмена была реализована как информационно-диагностическая на основе статистической обработки клинических и лабораторных данных [12].

Следует учитывать, что трудности формирования базы знаний системы для лизосомных болезней накопления определяются нечеткостью и многообразием клинических симптомов, динамикой возрастных изменений [13, 14]. Поэтому основная цель разработки представленной нами экспертной системы заключается в обеспечении компьютерной поддержки решений врача в диагностике редких заболеваний с нарушением умственного развития на долабораторном этапе обследования детей разных возрастных групп.

**Цель исследования:** создание системы компьютерной поддержки принятия решений по долабораторной диагностике наследственных болезней обмена с патологией психической сферы.

## Материал и методы

Материалом для проведения исследования служили 12 типов мукополисахаридозов, ганглиозидозов и муколипидозов, включающих 30 клинических форм. В качестве исходных данных были использованы источники литературы на русском и английском языках, в которых описана клиническая картина этих лизосомных болезней накопления. Проанализированы ( $n=101$ ) монографии, научные публикации и онлайн-базы данных по мукополисахаридозам, ганглиозидозам и муколипидозам. Среди онлайн-информационных источников Orphanet (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM (<https://omim.org>), Genetic and Rare Diseases Information Center – GARD (<https://rarediseases.info.nih.gov>) и Human Phenotype Ontology – HPO (<https://hpo.jax.org/app>).

Клинические случаи из публикаций были разделены на обучающую и контрольную выборки. Контрольная выборка не использовалась при формировании базы знаний экспертной системы, а была необходима для проведения тестирования.

В целях извлечения знаний из источников литературы использовали комплексный подход, включавший семантический, текстологический и лингвистический методы анализа текстов. Семантический анализ был необходим для оценки смысла текстов. По результатам данного анализа была определена

частота использования терминов. Основные показатели, которые изучались в ходе семантического анализа, возраст проявления признаков, динамика их изменения и частота выявления.

Текстологический анализ применяли для сравнения признаков, использовавшихся в целях диагностики заболеваний. Лингвистический анализ был необходим для изучения различных аспектов заболеваний (этиология, патогенез, клинические проявления). Кроме того, осуществляли соотнесение разноязычных терминов, выявление терминов-метафор и др.

В качестве методов были использованы разработанные ранее в процессе исследования шкалы:

1. Шкала возрастных интервалов, состоящая из четырех периодов: 1-й год жизни, 1–3 года включительно, 4–6 лет включительно, 7 лет и старше.

2. Шкала присутствия признаков, представленная в виде «+» и «–», характеризующих наличие или отсутствие симптома.

3. Шкала уровней проявления признаков представлена пятью лингвистическими оценками: очень слабо выражен, слабо выражен, умеренно выражен, сильно выражен и очень сильно выражен.

4. Шкала частоты выявления признаков включала пять лингвистических градаций, сформулированных на основе частоты выявления признаков в источниках литературы при изучаемой патологии: очень редко (менее 15%), редко (15–30%), сравнительно часто (30–60%), часто (60–80%), очень часто (более 80%).

5. Шкала уровней модальности признака использовалась для определения уровня релевантности признаков и включала 3 уровня лингвистической и числовой характеристик: второстепенные признаки – 2, необходимые признаки – 4, главные признаки – 5.

6. Шкала экспертной оценки времени манифестации признака в интервале  $[-1; 1]$  как симметричная функция [15] использовалась для определения того, что признак впервые проявляется в конкретном возрасте. Невозможность манифестации по физиологическим причинам или ввиду особенностей заболевания характеризовалась значением  $-1$ . В то время как 0 означал либо норму, либо завершение реализации проявления признака в предыдущих возрастных группах. Значение в интервале  $[0, 1; 1]$  было мерой доверия экспертов к манифестации признака в данном возрасте.

7. Шкала уверенности в выраженности признака применялась для определения уровня доверия экспертов к величине проявления признака в конкретном возрасте и определялась в интервале  $[0; 10]$ , где 0 означал отсутствие признака, 10 – максимальный уровень проявления.

Шкала возрастных интервалов использовалась когнитологом при извлечении знаний из источников литературы. Шкалы 2–4 применялись на этапе извле-

чения знаний из литературы, шкалы 5–7 – для соответствующих экспертных оценок. Построение диагностической системы на принципах искусственного интеллекта осуществлялось с использованием экспертных знаний.

## Результаты

### Извлечение и анализ диагностически значимых признаков

Результатом комплексного анализа текстов стало формирование текстологических карт [16] по каждому типу заболевания, а также по отдельным клиническим формам при условии, что между ними имелись существенные фенотипические различия, зафиксированные в различных источниках. Соответствующие шкалы из перечисленных выше использовались при формировании структурированного описания болезней. Дополнительно указывались синонимичные названия признаков, в том числе на разных языках, и ссылки на источники литературы.

Следующим этапом после структурированного представления данных литературы была экспертная оценка модальности признаков и характеристики мер доверия (факторов уверенности) экспертов к манифестации признаков и их выраженности в каждом из 4 возрастных периодов – на первом году жизни детей, в интервале 1–3 лет включительно, в 4–6 лет включительно, в 7 лет и старше. Общая схема процесса извлечения знаний представлена на рис. 1.

Вначале был окончательно сформирован перечень признаков, входящих в клиническую картину заболеваний. Число признаков, выделенных экспертами, составило 22 для мукополисахаридозов, 32 для муколипидозов и 22 для ганглиозидозов. Предварительно на основании знаний экспертов-генетиков были исключены отдельные признаки, не специфичные

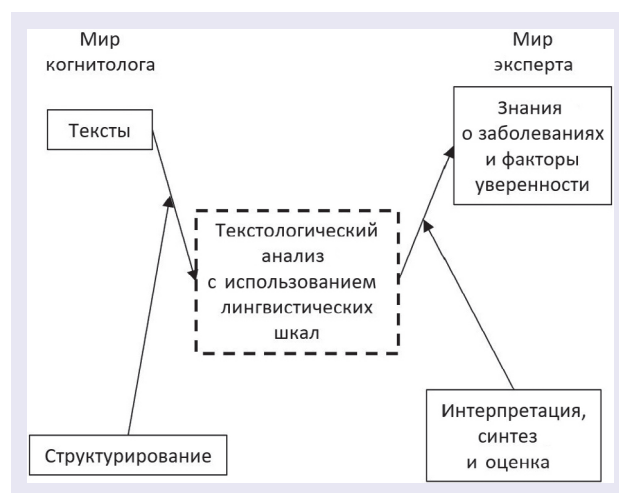


Рис. 1. Схема комплексного извлечения знаний когнитологом – из текстов и от экспертов [16].

Fig. 1. Scheme of complex knowledge extraction by a cognitive scientist – from texts and from an expert [16]

для мукополисахаридозов, ганглиозидозов и муколипидозов. Это объясняется тем, что информация, извлеченная из источников литературы когнитологом, представляла собой описание врачами различных специальностей наблюдавшихся ими больных с лизосомными болезнями. Поэтому наряду с существенными для диагностики симптомами, которые можно считать эталонными проявлениями определенных болезней, имелись второстепенные и случайные признаки.

Результатом этого этапа работы было выделение признаков, релевантных для каждой из исследуемых групп заболеваний. При сужении ряда признаков эксперты руководствовались следующими принципами:

- 1) учет вариации спектра патологических проявлений в клинических формах заболеваний;
- 2) возможность дифференциации заболеваний при нечеткости манифестации признаков и динамики нарастания симптоматики;
- 3) характер фенотипических особенностей в клинической картине больных различных этнических групп, представленных в источниках литературы.

Соответствующие решения экспертов опирались на их личный многолетний опыт наблюдения пациентов с умственными нарушениями при наследственных болезнях и анализ отечественных и зарубежных источников, а также на контакты с коллегами, наблюдавшими пациентов с лизосомными болезнями.

В процессе оценки модальности признаков эксперты использовали подготовленные когнитологом текстологические карты как обобщенное представление о клинической картине. Модальность предполагала три характеристики признаков: главные, необходимые и второстепенные. Они были определены с учетом возрастных групп для каждой клинической формы заболеваний экспертами при участии когнитолога.

Особое внимание было уделено признакам, характеризующим ментальное и моторное развитие детей раннего возраста. У более старших детей оценивался уровень умственной отсталости. Состояние психической сферы — важный дифференциально-диагностический критерий при большинстве лизосомных болезней накопления, позволяющий существенно сузить ряд возможных диагнозов, особенно в раннем возрасте. Так, в возрасте до 4 лет умственная отсталость может обнаруживаться в 5 из 15 клинических форм мукополисахаридозов. При этом в возрасте старше 7 лет умственная отсталость может наблюдаться уже в 12 из 15 клинических форм, хотя в некоторых из них в легкой форме.

*Экспертные оценки манифестации и выраженности признаков*

Экспертные оценки в виде факторов уверенности [17] использовались в модификации, позволяющей оценить более одной характеристики признаков [18]. В настоящем исследовании для каждого

признака каждой клинической формы заболевания по каждой из 4 возрастных групп эксперты выставляли два фактора уверенности. Фактор уверенности для манифестации показывал меру доверия к проявлению признака в этом возрастном периоде. Фактор уверенности для выраженности признака демонстрировал уровень его проявления. Факторы уверенности в отклонении в психомоторном развитии, а затем в умственной отсталости позволяют оценить вероятность возникновения и тяжести проявления ментальных нарушений в разные возрастные периоды детского возраста при лизосомных болезнях накопления.

Экспертные оценки были даны в виде матрицы «болезни—признаки», представляющей собой таблицу, в которой строки — это симптомы, а столбцы — экспертные оценки в 4 возрастных периодах по каждой из клинических форм заболеваний. Экспертные оценки в матрице включали коэффициент модальности и два фактора уверенности. Для каждого признака оба эксперта выдавали согласованные оценки. Всего экспертами были выставлены 8796 оценок для всех признаков рассматриваемых в настоящем исследовании клинических форм лизосомных болезней накопления.

#### *Модель заболевания*

На основе экспертных оценок были построены комплексная модель оценки признака и интегрированная модель заболевания. Комплексная оценка признака  $P_i$  является результатом перемножения коэффициента модальности и двух экспертных факторов уверенности. Такой подход позволяет учесть взаимодействие 3 экспертных оценок.

Интегральная оценка заболевания  $I$  рассчитывается как сумма комплексных оценок признаков. Рассмотрим два типа интегральных оценок: эталонную и персональную. Эталонная оценка  $I_e$  включает сумму всех признаков, для которых были получены экспертные оценки в пределах каждой возрастной группы. Персональная оценка  $I_p$  базируется только на тех признаках, которые имеются у пациента.

*Экспертная система дифференциальной диагностики лизосомных болезней накопления*

Экспертные оценки и модели заболеваний составили базу знаний по диагностике лизосомных болезней накопления.

Процесс формирования гипотез осуществляется на основе сопоставительного анализа персональной и эталонной интегральных оценок. Схема дифференциально-диагностического алгоритма представлена на рис. 2. Описание работы данного алгоритма выглядит следующим образом:

1. Поступают данные о пациенте: возраст и выявленные признаки.
2. Определяется возрастная группа пациента.
3. Для гипотезы каждого заболевания подсчитывается число признаков «за» и «против» в соответствии с выявленными у пациента симптомами.



4. Анализируется число заболеваний, у которых признаки «против» отсутствуют. Если таких заболеваний менее 5, то число допустимых признаков «против» увеличивается на единицу. Затем повторно проверяется число удовлетворяющих данному условию заболеваний. После того как число заболеваний, соответствующих требованиям алгоритма, становится 5 или более, осуществляется переход к следующему шагу.

5. Для каждого из отобранных в базе знаний заболеваний на основе имеющихся у пациента признаков рассчитывается персональная интегрированная оценка заболевания  $I_p$ .

6. Для отобранных заболеваний производится определение процента совпадения персональной оценки с эталонной.

7. Рассчитанные проценты для отобранных гипотез заболеваний передаются в решатель для ранжирования гипотез от максимально вероятной к минимально вероятной с последующим выводом списка из 5 возможных заболеваний врачу.

Работа данного алгоритма осуществляется в рамках функционирования компьютерной экспертной системы ГенДиЭС, схематическое изображение которой представлено на рис. 3. Врач вводит информацию о пациенте через интерфейс системы. Данные поступают в рабочую область. Затем информация анализируется в базе знаний системы согласно представленному на рис. 2 алгоритму. Диагнозы с рассчитанными отношениями персональных интегрированных оценок заболевания поступают из базы знаний в блок логического вывода (решатель). В решателе они ранжируются в последовательность от максимально к минимально вероятному диагнозу, а затем диагностические гипотезы (дифференциально-диагностический ряд) выводятся врачу.

#### Формирование дифференциально-диагностического ряда

В аналогичных зарубежных системах интеллектуальной поддержки принятия решений выдается ряд гипотез, включающий от 3 до 10 диагнозов или полный список по желанию пользователя. В системе, созданной на основе данных ORPHANET, которые хорошо организованы и тщательно курируются медицинскими экспертами, у 60% пациентов правильно идентифицированное по клиническим признакам заболевание при недостаточно полном описании было среди первых десяти диагнозов. Этот процент возрастал до 80% для скорректированных описаний клинической картины [3]. При тестировании прототипа экспертной системы Ada DX [19] верный диагноз среди пяти отобранных вариантов заболевания был в 53,8% случаев, а в качестве наиболее подходящего варианта заболевания — в 37,6%. В представленной в настоящем исследовании экспертной системе ГенДиЭС была реализована цель обеспечить обнаружение верного диагноза среди первых 5 предложенных системой гипотез.

#### Тестирование системы

Было проведено тестирование представленного в настоящей статье алгоритма сопоставительного анализа с последующим ранжированием отобранных гипотез. Тестирование осуществлялось на примере 20 больных мукополисахаридозами всех четырех

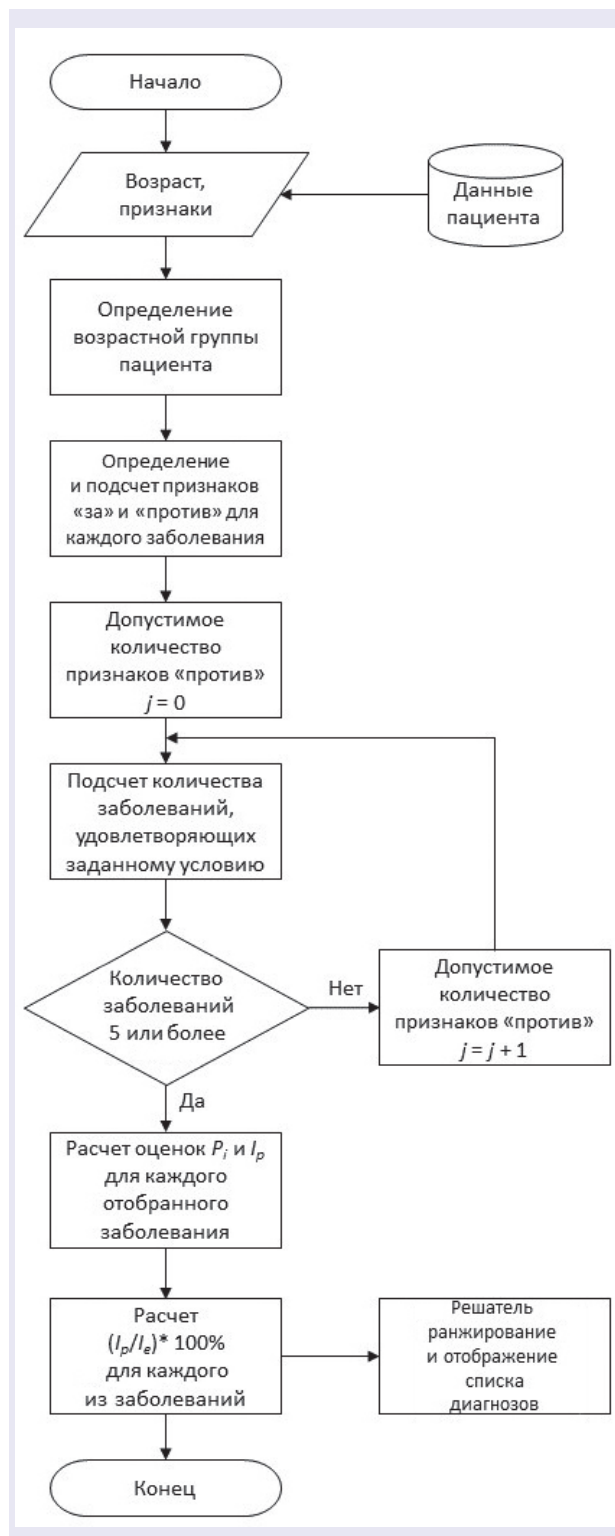


Рис. 2. Алгоритм сопоставительного анализа.  
Fig. 2. Comparative analysis algorithm.

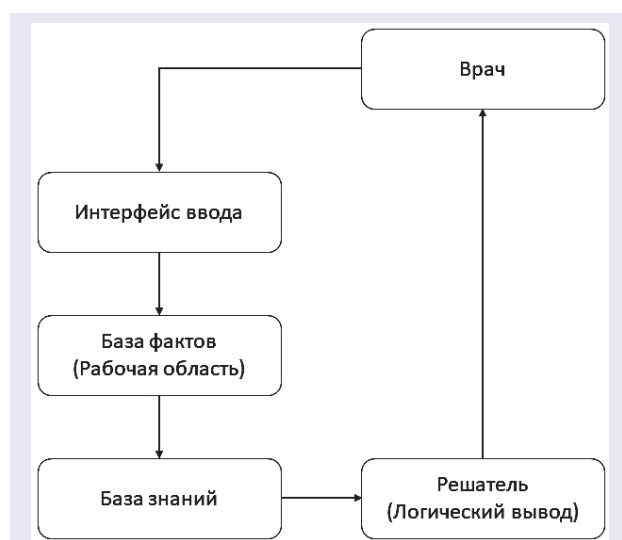


Рис. 3. Схема компьютерной диагностической системы.  
Fig. 3. System computer diagnostic scheme.

возрастных групп, начиная с первого месяца жизни. С использованием прототипа системы ГенДиЭС были получены рассчитанные соотношения персональных и эталонных интегрированных оценок  $I_p$  к  $I_e$ .

Заболевание, подтвержденное в описании случая генетическим тестированием, имелось среди первых 5 выданных диагнозов в 18 случаях. Таким образом, точность диагностики с использованием разрабатываемой системы составила 90%.

В 10 случаях (мукополисахаридозы: I типа (синдром Гурлер), I типа (синдром Гурлер–Шейе), II типа, III типа А, III типа В, III типа С, VI типа, VII типа) у пациентов из тестовой выборки наблюдалась

умственная отсталость разной степени выраженности. Во всех случаях наличия изменений со стороны психической сферы диагноз был поставлен верно.

### Заключение

Для построения базы знаний экспертной системы в целях диагностики генетически обусловленных нарушений психического развития у детей были использованы различные подходы инженерии знаний. Извлечены и структурированы знания из научной литературы о группе наследственных болезней обмена в виде текстологических карт. Проведена оценка извлеченных знаний с участием двух экспертов с использованием коэффициента модальности и факторов уверенности манифестации и выраженности признаков. Разработаны модели комплексной оценки признака и интегрированной оценки заболевания. Экспертные оценки и модели позволили сформировать базу знаний прототипа экспертной диагностической системы. В настоящее время реализован прототип экспертной системы ГенДиЭС для дифференциальной диагностики лизосомных болезней накопления. Тестирование прототипа экспертной системы на примере нозологической идентификации клинических форм мукополисахаридозов у детей раннего возраста показало точность диагностики на уровне 90%.

Таким образом, после клинической апробации ГенДиЭС будет создана основа для поддержки диагностических решений педиатров по раннему выявлению нарушений психомоторного развития (умственной отсталости) у детей с наследственными нарушениями обмена на этапе долабораторной диагностики.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Connor J.M. Genetics of mental handicap. *Curr Obstet Gynaecol* 1993; 3(2): 97–101. DOI: 10.1016/S0957-5847(06)80022-3
2. Stern J. Hereditary and acquired mental retardation. *Princ Med Biol* 2000; 14: 379–436. DOI: 10.1016/S1569-2582(00)80019-7
3. Rauch A., Hoyer J., Guth S., Zweier C., Kraus C., Becker C. et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006; 140(19): 2063–2074. DOI: 10.1002/ajmg.a.31416
4. Bellettato C.M., Scarpa M. Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(4): 347–362. DOI: 10.1007/s10545-010-9075-9
5. Николаева Е.А. Значение достижений медицинской генетики для решения проблемы нарушения развития у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(2): 5–11. [Nikolaeva E.A. Value of achievements in genetics in solving the problems of children with developmental disorders. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2): 5–11. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-5-11
6. Tomatsu S., Fujii T., Fukushi M., Oguma T., Shimada T., Maeda M. et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2013; 110(1–2): 42–53. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.06.007
7. Kawamoto K., Houlihan C.A., Balas E.A., Lobach D.F. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 2005; 330(7494): 765–772. DOI: 10.1136/bmj.38398.500764.8F
8. Alves R., Piñol M., Vilaplana J., Teixidó I., Cruz J., Comas J. et al. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases. *Peer J* 2016; 4: e2211. DOI: 10.7717/peerj.2211
9. Fryer A. POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations). *J Med Genet* 1991; 28(1): 66–67
10. Baraitser M., Winter R. London Dysmorphology Database, London Neurogenetics Database & Dysmorphology Photo Library on CD-ROM. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001. (Windows CD-ROM)
11. Allanson J.E., Cunliffe C., Hoyme H.E., McGaughan J., Muenke M., Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(1): 6–28. DOI: 10.1002/ajmg.a.32612
12. Краснополянская К.Д., Евдокименков В.Н., Тишканова С.В. Информационно-поисковая диагностическая система для наследственных болезней обмена веществ. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2000; 5: 11–19.

- [Krasnopol'skaja K.D., Evdokimenkov V.N., Tishkanina S.V. Information retrieval diagnostic system for hereditary metabolic diseases. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk 2000; 5: 11–19. (In Russ.)]
13. Bavisetty S., Grody W.W., Yazdani S. Emergence of pediatric rare diseases: Review of present policies and opportunities for improvement. Rare Dis 2013; 1: e23579. DOI: 10.4161/rdis.23579
14. Кобринский Б.А. Нечеткость в клинической медицине и необходимость ее отражения в экспертных системах. Врач и информационные технологии 2016; 5: 6–14. [Kobrin'skii B.A. Fuzzy in clinical medicine and the need to reflect in expert systems. Vrach i informatsionnye tekhnologii 2016; 5: 6–14. (In Russ.)]
15. Batyrshin I. Towards a general theory of similarity and association measures: similarity, dissimilarity and correlation functions. J Intell Fuzzy Syst 2019; 36(4): 2977–3004. DOI: 10.3233/JIFS-181503
16. Kobrin'skii B.A., Blagosklonov N.A. Hybrid approach to knowledge extraction: textual analysis and evaluations of experts. Open Semantic Technologies for Intelligent Systems: Materials of the International Scientific and Technical Conference. Minsk, 2018; 191–194
17. Shortliffe E.H., Buchanan B.G. A Model of Inexact Reasoning in Medicine. Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project. Reading, London, Amsterdam, Sydney: Addison-Wesley Publishing Company, 1984; 233–262
18. Кобринский Б.А. Триединство факторов уверенности в задачах медицинской диагностики. Искусственный интеллект и принятие решений 2018; 2: 62–72. [Kobrin'skii B.A. Certainty factor triunity in medical diagnostics tasks. Iskusstvennyi intellekt i prinyatie reshenii 2018; 2: 62–72. (In Russ.)] DOI:10.14357/20718594180205
19. Ronicke S., Hirsch M.C., Türk E., Larionov K., Tientcheu D., Wagner A.D. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. Orph J Rare Dis 2019; 14(1): 69. DOI: 10.1186/s13023-019-1040-6

Поступила: 23.10.20

Received on: 2020.10.23

*Источник финансирования:*

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

*Source of financing:*

The study was carried out within the framework of state Funding «Artificial Intelligence Systems, Knowledge Extraction and Text Analysis 2019–2023» (No. 0063-2019-0001).

*Конфликт интересов:*

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

*Conflict of interest:*

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