

ПУТИНЦЕВ А.Н.,

к.т.н., Институт Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия,
e-mail: pa@pedklin.ru

НИКОЛЬСКИЙ Д.А.,

Институт Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия,
e-mail: nikolsky.d@pedklin.ru

ГРИЦЕВСКАЯ Д.Ю.,

Институт Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия,
e-mail: dgritsevskaya@mail.ru

КОРОЛЕНКО Е.М.,

Институт Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия,
e-mail: elizavetasherbinina@mail.ru

СЕМЯЧКИНА А.Н.,

д.м.н., Институт Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия,
e-mail: asemyachkina@pedklin.ru

НИКОЛАЕВА Е.А.,

д.м.н., Институт Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия,
e-mail: enikolaeva@pedklin.ru

ВОИНОВА В.Ю.,

д.м.н., Институт Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия,
e-mail: vivoinova@yandex.ru

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

DOI: 10.25881/18110193_2024_4_60

Аннотация. Сложность диагностики наследственных заболеваний соединительной ткани у детей заключается в вариабельности признаков отдельных нозологических форм и недостатке опыта у врачей в связи с низкой частотой встречаемости данных патологических состояний. Неправильная и несвоевременная диагностика нередко приводит к негативным последствиям для пациента, включая инвалидность и летальный исход. Многие детские врачи при диагностике редких болезней нуждаются в консультативной поддержке более опытных коллег. Целью настоящей работы является создание системы поддержки принятия врачебных решений при диагностике дисплазии соединительной ткани у детей и ее реализация в виде веб-приложения.

Материалы и методы. В статье представлена разработка системы поддержки принятия врачебных решений, которая позволяет рядовому специалисту применить в своей практике опыт, накопленный экспертами по диагностике дисплазии соединительной ткани. В основу базы знаний были положены международные критерии для диагностики синдромов Марфана и Элерса-Данло. База данных включает многоаспектную информацию о рассматриваемых заболеваниях, в частности фотографии клинических проявлений и рентгенограммы, которые предназначены для информационной поддержки врача при вводе данных пациента.

Результаты. С помощью экспертов была сформирована база продукционных правил, а также перечень информативных признаков для диагностики указанных синдромов, предложены эвристические алгоритмы проверки диагностических гипотез на основе анализа базы знаний. Разработано веб-приложение, позволяющее провести дифференциальную диагностику синдрома Марфана и синдрома Элерса-Данло, включая 13 типов данного синдрома, проведена валидация системы на массиве 152 пациентов.

Выводы. Разработанная авторами система помогает выявить симптомы при осмотре пациента, оценить степень выраженности фенотипических проявлений, сформировать диагностические гипотезы, а также обосновать необходимость проведения дополнительных исследований с целью подтверждения диагноза.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, продукционные правила, редкие болезни, наследственные заболевания соединительной ткани, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло.

Для цитирования: Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Грицевская Д.Ю., Короленок Е.М., Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Воинова В.Ю. Система поддержки принятия врачебных решений по диагностике дисплазии соединительной ткани у детей. *Врач и информационные технологии.* 2024; 4: 60-71. doi: 10.25881/18110193_2024_4_60.

PUTINTSEV A.N.,

PhD, Veltischev Institute, Moscow, Russia,
e-mail: pa@pedklin.ru

NIKOLSKY D.A.,

Veltischev Institute, Moscow, Russia,
e-mail: nikolsky.d@pedklin.ru

GRITSEVSKAYA D.YU.,

Veltischev Institute, Moscow, Russia,
e-mail: dgritsevskaya@mail.ru

KOROLENOK E.M.,

Veltischev Institute, Moscow, Russia,
e-mail: elizavetasherbinina@mail.ru

SEMYACHKINA A.N.,

DSc, Veltischev Institute, Moscow, Russia,
e-mail: asemyachkina@pedklin.ru

NIKOLAEVA E.A.,

DSc, Veltischev Institute, Moscow, Russia,
e-mail: enikolaeva@pedklin.ru

VOINOVA V.YU.,

DSc, Veltischev Institute, Moscow, Russia,
e-mail: vivoinova@yandex.ru

MEDICAL DECISION SUPPORT SYSTEM FOR DIAGNOSING CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN

DOI: 10.25881/18110193_2024_4_60

Abstract. *Background. The difficulty in diagnosing of hereditary connective tissue diseases (HDCTD) in children lies in the variability of signs of individual nosologic forms and lack of experience of physicians due to the low frequency of occurrence of these pathological conditions. Incorrect and untimely diagnosis often leads to negative consequences for the patient, including disability and death. Many pediatricians need consultative support from more experienced colleagues when diagnosing rare diseases.*

The aim of this work is to create a system to support medical decision-making in the diagnosis of connective tissue dysplasia in children and its implementation in the form of a web application.

Materials and methods. The article presents the development of a medical decision support system that allows the average specialist to apply in his practice the experience accumulated by experts in the diagnosis of connective tissue dysplasia. The knowledge system was based on international criteria for the diagnosis of Marfan and Ehlers-Danlos syndromes. The database includes multidimensional information about the diseases in question, such as photographs of clinical manifestations and radiographs, which are intended to provide information support to the physician when entering patient data.

Results. With the help of experts, a database of product rules was formed, as well as a list of informative features for diagnosing the above syndromes, and heuristic algorithms for testing diagnostic hypotheses based on the analysis of the knowledge base were proposed. A web application was developed to perform differential diagnosis of Marfan syndrome and Ehlers-Danlo syndrome, including 13 types of this syndrome, and the system was validated on an array of 152 patients. *Conclusion.* The system developed by the authors helps to identify symptoms during patient examination, assess the degree of phenotypic manifestations, form diagnostic hypotheses, and justify the need for additional studies to confirm the diagnosis.

Keywords: differential diagnostics, production rules, rare diseases, inheritable disorders of connective tissue, Marfan syndrome, Ehlers-Danlo syndrome.

For citation: Putintsev A.N., Nikolsky D.A., Gritsevskaya D.Yu., Korolenok E.M., Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Voinova V.Yu. Medical decision support system for diagnosing connective tissue dysplasia in children. Medical doctor and information technology. 2024; 4: 60-71. doi: 10.25881/18110193_2024_4_60.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность дисплазий соединительной ткани составляет по разным данным от 8% до 26% и более [1]. Среди людей с данной патологией важно своевременно выявить пациентов с наследственными синдромами, требующими медикаментозной поддержки, хирургической коррекции и медико-генетического консультирования. В рамках представленной работы рассматриваются дифференцированные формы наследственных дисплазий соединительной ткани: синдром Марфана (СМ), синдром Элерса-Данло (СЭД), а также синдромы Лойса-Дитца, Билса и Стиклера. Данные заболевания характеризуются значительным разнообразием клинических проявлений и вариабельностью признаков. При этом их низкая распространенность обуславливает недостаточность личного опыта в наблюдении и ведении пациентов, что затрудняет диагностику заболеваний соединительной ткани. Нередко диагноз у детей и подростков устанавливают несвоевременно, что приводит к инвалидизации, ухудшению качества жизни, затруднению социальной адаптации, поэтому вопросы ранней диагностики, лечения и профилактики имеют как медицинское, так и социально-экономическое значение. Благодаря развитию современных информационных технологий увеличивается доступность экспертных знаний по диагностике редких болезней, однако в настоящее время в нашей стране не существует системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) по диагностике заболеваний соединительной ткани у детей.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Для поддержки принятия врачебных решений при диагностике редких болезней действуют несколько зарубежных систем. Широко известны такие веб-приложения, как австралийская система POSSUM [2], Лондонская база данных по дизморфологии LDDDB [3], французская экспертная система GENDIAG [4], описывающие несколько тысяч наследственных и тератогенных синдромов, включая список фенотипических проявлений и изображений пациентов. Эти веб-ресурсы позволяют проводить поиск синдромов по названию и по признакам. В результате поиска формируется узкий дифференциально-диагностический ряд заболеваний,

сходных по симптоматике с описанным случаем. При этом визуально наблюдаемые клинические проявления аномалий развития нередко позволяют выдвинуть первичную диагностическую гипотезу, однако указанные системы не предусматривают поддержку врачебных решений в виде рекомендаций по дообследованию и ведению конкретного пациента и не предоставляют оценку необходимости медико-генетического консультирования.

В последние годы возрос интерес к разработке инструментов информационной поддержки диагностики редких заболеваний. В обзоре систем поддержки диагностики редких заболеваний Faviez et al. [5], опубликованном в 2020 году, приведено описание 14 готовых к использованию систем. Наиболее эффективная система поддержки Phenomizer [6] реализована в виде веб-приложения и используется для измерения фенотипического сходства между пациентом, представленным набором фенотипических признаков и наследственными заболеваниями, описанными в базе данных на основе терминов медицинской базы данных OMIM и Human Phenotype Ontology (HPO) [7]. Разработана статистическая модель, присваивающая значение p полученным показателям сходства для ранжирования диагностических гипотез. В большинстве зарубежных СППВР, основанных на фенотипических признаках, для кодирования рассматриваются термины HPO. Однако применение зарубежных систем российскими врачами затруднено из-за отсутствия адаптации HPO на русский язык, а также отчасти и из-за недоверия к предлагаемому решению ввиду отсутствия объяснения полученного результата. В Белорусском государственном медицинском университете в 2012 г. были разработаны алгоритм и автоматизированная информационная система диагностики СМ [8] на основе Гентских критериев (пересмотр 2010 г.) [9]. Данная система была реализована для работы в составе Автоматизированной истории болезни на локальных компьютерах и веб-приложением не является.

В разработке СППВР для диагностики редких болезней существует 2 основных подхода: так называемые вычислительные и экспертные системы. К первой группе — вычислительным системам, относятся СППВР, в основе работы которых лежат методы математической статистики

или машинного обучения, например, искусственные нейронные сети. Общим недостатком таких систем является сложность интерпретации и обоснования вывода, так как подобные алгоритмы работают по принципу «черного ящика», и производимые ими вычисления не имеют медицинского смысла. Отсутствие наглядной логики рассуждений вызывает недоверие у врачей и существенно сдерживает развитие вычислительных СППВР.

Системы, относящиеся ко второй группе — экспертные, то есть основаны на информации, предоставленной специалистами с глубокими знаниями в данной области. Один из способов представления экспертной информации, а также данных, извлеченных из литературных источников, — построение так называемой базы знаний, которая, в свою очередь, является основой для формирования продукционных правил «Если-То». Работа экспертной системы строится на активации тех или иных правил при оценке данных о пациенте, что позволяет не только имитировать ход рассуждений врача-клинициста, но и предоставить исчерпывающие сведения о последовательности и сути звеньев логической цепочки. Таким образом, СППВР, основанные на знаниях, имеют существенное преимущество перед вычислительными, благодаря наличию объяснения полученного системой решения, и пользуются большим доверием у врачей. Разработка подобных СППВР позволяет не только оказать клиницисту необходимую информационную поддержку, но и сохранить ценный опыт, накопленный экспертами за десятилетия практики. Данная возможность особенно актуальна для диагностики редких болезней, таких как наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ), поскольку каждый из малого числа уникальных специалистов, которые сталкиваются с орфанными заболеваниями на постоянной основе, может передать свои знания, оказать неоценимую поддержку коллегам и, безусловно, помощь пациентам. Также известные СППВР для диагностики редких заболеваний можно разделить на системы со свободным вводом данных о пациенте и те, которые используют справочник какого-либо рода. Например, многие известные продукты, в частности Phenomizer, берут за основу НРО [7], другие — разрабатывают собственные базы терминов.

В России СППВР активно развиваются, в том числе с применением машинного обучения и других технологий искусственного интеллекта. В работе [10] описаны основные характеристики и функциональные возможности облачной платформы IASaaS, которая поддерживает создание специализированных оболочек интеллектуальных систем. На ее основе разработана экспертная диагностическая система поддержки принятых решений для лизосомных наследственных заболеваний [11], которая показала высокую эффективность долабораторной дифференциальной диагностики и является одной из немногих отечественных разработок в данной области. По данным за 2023 г. в обзоре российских СППВР [12] приведены описания 29 веб-приложений, в основном направленных на помощь в лечении и мониторинге пациентов, однако СППВР для диагностики редких болезней в данном обзоре не представлены.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с тем, что неправильная и несвоевременная диагностика СМ, синдрома Лойса-Дитца, СЭД нередко приводят к инвалидности, а в случае расслоения и разрыва аорты являются причиной смертельных исходов, нами была поставлена задача разработать СППВР при диагностике ННСТ. В Институте Вельтищева врачи имеют богатый опыт диагностики и лечения пациентов с редкими заболеваниями, которые направляются в Институт из разных регионов России, поэтому важно использовать накопленный опыт ведения сотен пациентов в практике врачей, встречающих единичные случаи заболеваний. Это позволит своевременно диагностировать состояния, требующие специфической терапии, и улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам и их семьям.

Целью настоящей работы является создание СППВР при диагностике дисплазии соединительной ткани у детей и ее реализация в виде веб-приложения. В частности, это предполагает поддержку при решении следующих задач:

- формирование ранжированного списка диагностических гипотез;
- выбор и обоснование проведения исследований в процессе диагностики;
- подтверждение или отклонение гипотезы;
- объяснение полученного результата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разрабатываемая система относится к классу гибридных СППВР, сочетающих информационно-справочные блоки и компоненты интеллектуальных систем, моделирующие рассуждения врача [13]. При ее создании были разработаны эвристические алгоритмы вывода решений на основе баз знаний, связывающие как отдельные симптомы, так и симптомокомплексы с диагнозами. Для диагностики СМ использованы Гентские критерии (пересмотр 2010 г.) [14]. В качестве основных признаков рассматриваются: семейный анамнез, наличие эктопии хрусталика, дилатация аорты, мутация в гене *FBN1*, а также балл вовлеченности соединительной ткани – количество таких клинических проявлений как тяжелая миопия, арахнодактилия, деформация грудной клетки, стопы. Для каждой комбинации из этих признаков имеется экспертное

заключение о наличии СМ (Табл. 1). Каждая строка соответствует продукционному правилу, например, ЕСЛИ у пациента имеется Семейный анамнез (наличие родственников с СМ) и Эктопия хрусталика, ТО диагноз: СМ.

Для диагностики СЭД использована Вилль-Франшская классификация (1998, пересмотр 2017 года) [15], описывающая 13 типов данного синдрома. База знаний была разработана с учетом частоты встречаемости симптомов по данным медицинской литературы, массивов историй болезней, а также на основе экспертных оценок. Для рассматриваемой группы заболеваний соединительной ткани был сформирован перечень наиболее информативных признаков. Экспертным путем были получены оценки информативности признаков, исходя из их частоты при определенном заболевании. В Таблице 2 приведены количественные оценки частоты

Таблица 1 — Фрагмент базы правил по диагностике СМ

Семейный анамнез	Эктопия хрусталика	Дилатация аорты Z >= 3	Балл вовлеченности > 6	Наличие мутации FBN1	Диагноз с. Марфана
-	-	+	-	+	да
-	-	+	+	-	да
-	-	+	+	+	да
-	+	-	-	+	да
-	+	-	+	+	да
-	+	+	-	-	высоковероятен
-	+	+	-	+	да
+	-	-	+	+	высоковероятен
+	-	-	+	+	да
+	-	+	-	-	не подтвержден
+	-	+	-	+	да
+	+	-	-	-	да

Таблица 2 — Количественные оценки частоты фенотипических признаков

Симптомы	Синдромы				
	Марфана	Элерса-Данло	Стиклера	Билса	Лоиса-Дитца
арахнодактилия	3	1	1	3	2
долихостеномелия	3	1	1	2	2
гиперподвижность суставов	2	3	1	1	2
миопия средняя и тяжелая	3	2	3	1	2
наличие рубцов	1	3	1	1	1
наличие экхимозов	1	3	1	1	1
носовые кровотечения	1	3	1	1	1
вывихи/подвывихи суставов	1	2	1	1	2
узкий лицевой скелет	3	1	1	2	1

фенотипических признаков: 1 — симптом встречается иногда (<50%), 2 — симптом встречается часто (до 90%), 3 — симптом встречается почти всегда (>90%).

Архитектура системы. Основу СППВР составляют 4 блока: приобретения знаний, логического вывода, ввода/вывода и объяснений. База данных включает многоаспектную информацию о рассматриваемых заболеваниях, в частности фотографии клинических проявлений и рентгенограммы. Эти примеры фенотипических проявлений предназначены для информационной поддержки врача при вводе данных пациента. Блок ввода/вывода обеспечивает ввод данных пользователя и вывод заключения, например, «СМ маловероятен, требуется дифференциальная диагностика с гомоцистинурией». Принцип функционирования системы включает выдвижение гипотезы на основании ограниченного набора дифференцирующих признаков с возможностью последующего расспроса врача для подтверждения или отклонения выдвинутой гипотезы. Блок логического вывода объединяет правила из информационной базы с данными

пациента, используя смешанную стратегию, которая включает прямой вывод — от данных к диагнозу и обратный — от гипотезы к получению данных по результатам дополнительных исследований. Предусмотрена выдача объяснений: почему СППВР пришла к тому или иному заключению — приводится правило, которое сработало на основании полученных данных.

На рисунке 1 схематически представлен алгоритм дифференциальной диагностики на основе анализа базы знаний. На первом этапе врач вводит данные анамнеза и осмотра пациента. Прежде всего система предлагает ввести симптомы, которые являются информативными для данной группы заболеваний, а также результаты генетического исследования, если они известны. Анализ таблицы частот признаков позволяет вычислить так называемый «вес» каждого синдрома и сформировать дифференциально-диагностический ряд, ранжированный по убыванию этого показателя. Далее выполняется проверка наиболее вероятной гипотезы на основе анализа базы правил. Здесь работают эвристические алгоритмы, которые

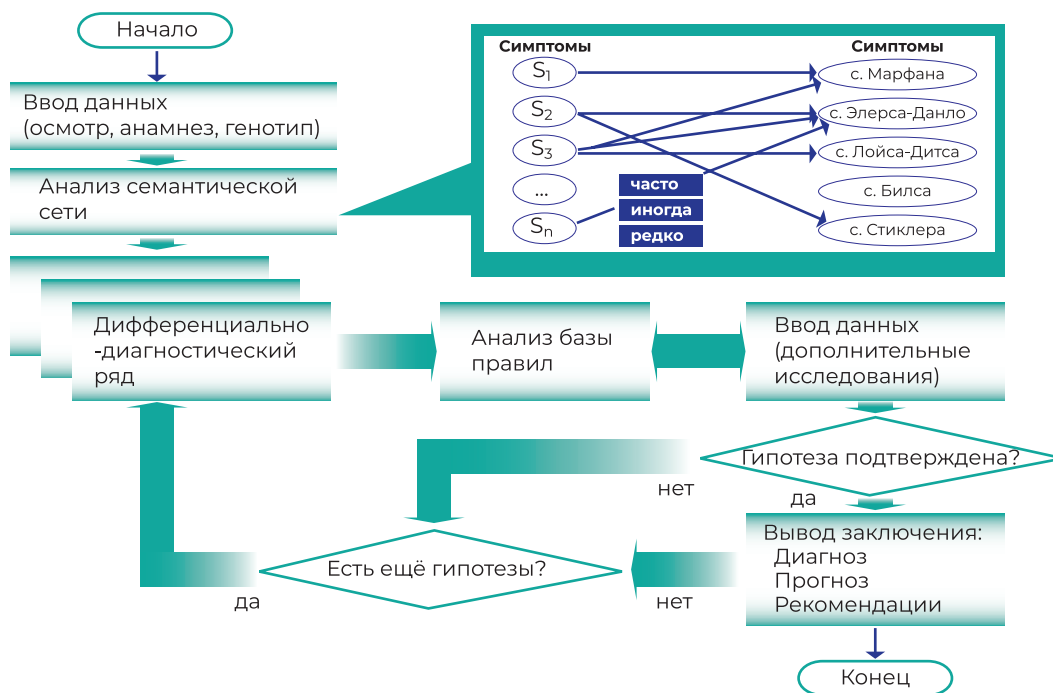


Рисунок 1 — Алгоритм дифференциальной диагностики на основе анализа базы знаний.

проверяют правила методом перебора, в первую очередь с минимальным количеством признаков в левой части, поскольку диагноз может быть установлен при наличии 2-3 признаков, которые могут быть известны. Анализ базы правил предполагает ввод клинико-лабораторных данных по результатам проведенных пациенту исследований, а при их отсутствии система дает рекомендации по их проведению для уточнения диагноза. Если гипотеза подтверждена, формируется заключение. Если после перебора всех правил гипотеза не подтверждается — проверяется другая гипотеза. Таким образом, цикл проверки гипотез повторяется. В результате формируется сводное заключение, которое наряду с диагнозом может содержать рекомендации по лечению и профилактике осложнений.

ПРОГРАММНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ СИСТЕМЫ

Для программной реализации СППВР разработано веб-приложение, которое представляет собой интерактивную программу, позволяющую провести дифференциальную диагностику в режиме дистанционного доступа, в том числе с использованием мобильных устройств. В основу технологии проектирования программного обеспечения положена архитектура реляционной модели данных с использованием кроссплатформенного решения на базе стека

Laravel-VueJS-mysSQL в соответствии со схемой: модель — представление — контроллер. Веб-приложение, включая алгоритмическое и прикладное программное обеспечение, разработано авторами [16]. На рисунке 2 представлена экранная форма СППВР в процессе диагностики на этапе проверки гипотезы о наличии у пациента СМ.

Валидация СППВР проводилась с использованием базы данных «Цифровой фенотип» [17], которая содержит формализованное описание нескольких сотен фенотипических признаков пациентов с СМ и СЭД, включая оценку степени их выраженности с использованием порядковых и количественных шкал (рис. 3).

Контрольная выборка содержала данные 152 историй болезней пациентов детского возраста с СМ и СЭД. Проведенная валидация в целом показала хорошие значения: показатели чувствительности для диагностики СМ варьируют в диапазоне от 75 до 85%. По специфичности система близка к 100% для всех диагнозов, участвовавших в анализе (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При разработке СППВР для диагностики ННСТ нами был выбран путь экспертной системы, поскольку существуют международные критерии для диагностики данных заболеваний [14, 15], которые были положены в основу продукционных правил при построении базы знаний.

Рисунок 2 — Скриншот пользовательского интерфейса в процессе диагностики.

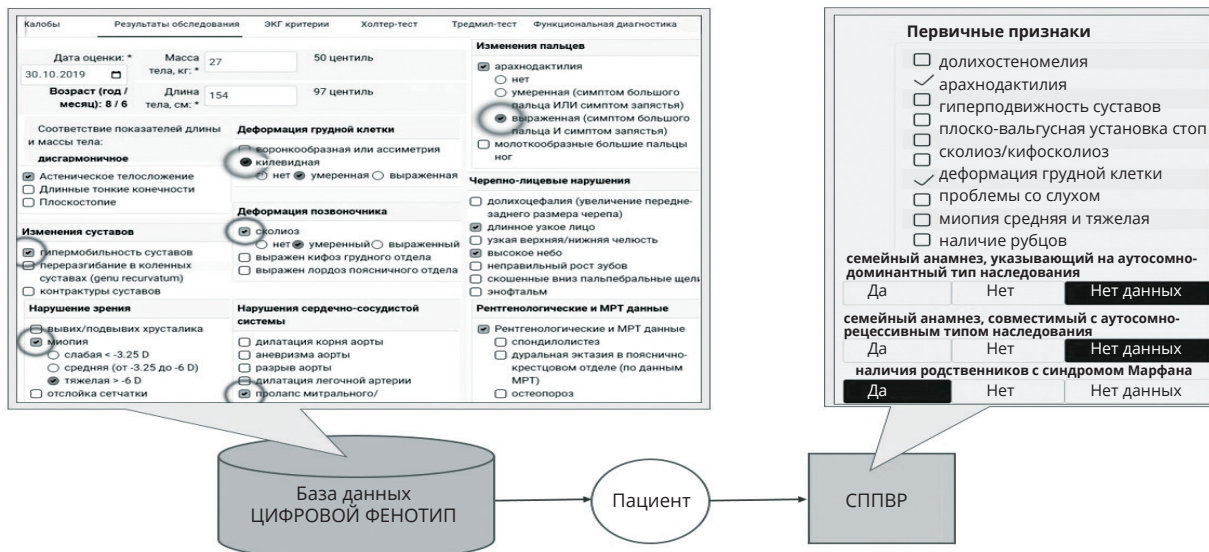


Рисунок 3 — Валидация системы на массиве пациентов базы данных «Цифровой фенотип».

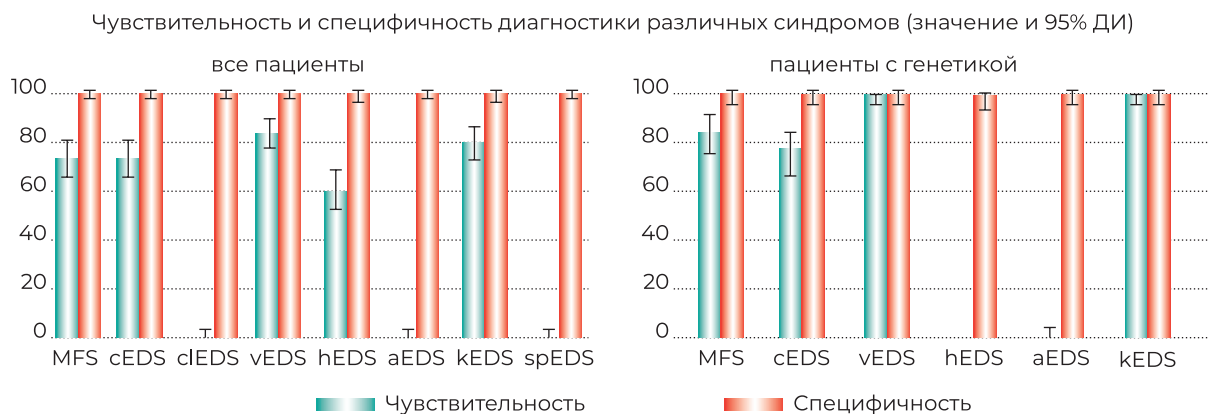


Рисунок 4 — Результаты проведения клинической валидации системы. ДИ — доверительный интервал; MFS — Синдром Марфана; cEDS — Классический тип СЭД; clEDS — Классикоподобный тип СЭД; vEDS — Сосудистый тип СЭД; hEDS — Гипермобильный тип СЭД; aEDS — Артрохалазия СЭД; kEDS — Кифосколиотический тип СЭД; spEDS — Спондилодиспластический тип СЭД.

Важным аргументом в пользу выбора производственных правил является наглядность аргументации по принятому системой решению: система выдает наглядный перечень признаков, активировавших сработавшее производственное правило — симптомы и фенотипические характеристики пациента, позволившие системе сделать заключение о наличии данного синдрома. С помощью

экспертов пул признаков был существенно сокращен: были извлечены значимые диагностические признаки, а также выявлены синонимы. В результате была сформирована база знаний, содержащая 174 значимых диагностических признака, 113 производственных правил, 75 пояснений, а также 133 изображения симптомов заболеваний.

В статье показаны все этапы разработки СППВР от извлечения знаний до валидации системы, предложены эвристические алгоритмы проверки диагностических гипотез на основе анализа базы знаний. Разработано веб-приложение, позволяющее провести дифференциальную диагностику СМ и СЭД, включая 13 типов данного синдрома, проведена валидация системы на массиве 152 пациентов базы данных «Цифровой фенотип». Применение СППВР в процессе диагностики дисплазии соединительной ткани позволяет:

- сформировать диагностические гипотезы на основании полученных данных;
- получить рекомендации по проведению дополнительного обследования пациента для подтверждения или отклонения гипотез;
- получить заключение по результатам диагностики и рекомендации по ведению пациента;

- повысить знания врача-педиатра, когда предлагаемые гипотезы обоснованы и объяснены.

В дальнейшем предполагается расширить базу знаний, включив синдромы Лойса-Дитца, Билса и Стиклера. В отличие от большинства разработок в области диагностики редких заболеваний, предлагающих пользователю ранжированный список диагностических гипотез, СППВР для диагностики ННСТ выдает заключение о наличии у пациента устанавливаемого по клиническим проявлениям заболевания. Безусловно, окончательная диагностика большинства типов СЭД требует генетического исследования, однако система способна предоставить дополнительное обоснование для проведения дорогостоящего анализа. Более того, в некоторых случаях заключение системы может удешевить молекулярно-генетическое исследование и повысить его результативность благодаря сужению диапазона диагностического поиска.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35040370>. (Дата обращения: 02.02.2024). [Clinical Recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on Diagnostics, Treatment and Rehabilitation of Patients with Connective Tissue Dysplasias. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35040370> (accessed 02.02.2024). (In Russ.)]
2. POSSUMweb: Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations. URL: <https://www.possum.net.au/>. (accessed 02.02.2024).
3. London Dysmorphology Database (LDDDB). URL: <https://www.face2gene.com/lmd-history/>. (accessed 02.02.2024).
4. Ayme S, Caraboenf M, Gouvernet J. GENDIAG: A computer assisted syndrome identification system. *Clinical Genetics*. 1985; 28(5): 410–411.
5. Faviez C, Chen X, Garcelon N, et al. Diagnosis support systems for rare diseases: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15: 94. doi: 10.1186/s13023-020-01374-z.
6. PhenoMizer. URL: <https://compbio.charite.de/phenomizer/> (accessed 02.02.2024).
7. Köhler, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic Acids Research*. 2017; 45(D1): D865–D876. doi: 10.1093/nar/gkw1039.
8. Рудой А.С., Пашкевич П.П., Князев И.Н., Горустович А.Г. Автоматизированная информационная система диагностики синдрома Марфана // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2012. — №5. — С.276-278. [Rudoj AS, Pashkevich PP, Knyazev IN, Gorustovich AG. Avtomatizirovannaya informacionnaya sistema diagnostiki sindroma Marfana. *Voprosy organizacii i informatizacii zdravoohraneniya*. 2012; S: 276-278. (In Russ.)]

9. Brennan P. Revised diagnostic criteria for Marfan syndrome. *L J Med Genet.* 2010; 47: 476-485. doi: 10.4997/jrcpe.2011.309.
10. Грибова В.В., Клещев А.С., Москаленко Ф.М. и др. Облачная платформа IACPAAS для разработки оболочек интеллектуальных сервисов: состояние и перспективы развития // Программные продукты и системы. — 2018. — Т.31. — №3. — С.527-536. [Gribova VV, Kleshchev AS, Moskalenko FM, et al. Oblachnaya platforma IACPAAS dlya razrabotki obolochek intellektual'nykh servisov: sostoyaniye i per-spektivy razvitiya. *Pro-grammnye produkty i sistemy.* 2018; 31(3): 527-536. (In Russ.)] doi: 10.15827/0236-235X.123.527-536.
11. 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, Kobrinskij BA. Razrabotka osnovannoj na znaniyah sistemy diagnostiki orfannyh zabolevanij. *Vrach i informacionnye tekhnologii.* 2019; 4: 72-78. (In Russ.)]
12. Обзор Российских систем поддержки принятия врачебных решений URL: <https://webiomed.ru/blog/obzor-rossiiskikh-sistem-podderzhki-prinyatiya-vrachebnykh-reshenij/>. (Дата обращения: 02.02.2024). [Obzor Rossijskih sistem podderzhki prinyatiya vrachebnykh reshenij. URL: <https://webiomed.ru/blog/obzor-rossiiskikh-sistem-podderzhki-prinyatiya-vrachebnykh-reshenij/>. (accessed 02.02.2024). (In Russ.)]
13. Реброва О.Ю. Жизненный цикл систем поддержки принятия врачебных решений как медицинских технологий // Врач и информационные технологии. — 2020. — №1. — С.27-37. [Rebrova OYu. Zhiznennyj cikl sistem podderzhki prinyatiya vrachebnykh reshenij kak medicinskih tekhnologij. *Vrach i informacionnye tekhnologii.* 2020; 1: 27-37. (In Russ.)]
14. Penpattharakul W, Pithukpakorn M. Revised Ghent Criteria is Comparable to Original Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome with Increased Ability to Clinically Diagnose Related Disorders. *J Med Assoc Thai.* 2016; 99(1): 34-39.
15. Malfait F, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2017; 175(1): 8-26.
16. Путинцев А.Н., Никольский Д.А. Система информационной поддержки принятия врачебных решений по диагностике дисплазии соединительной ткани у детей. Свидетельство Роспатента о регистрации программы для ЭВМ 2024664745, 24.06.2024. [Putintsev A.N., Nikolsky D.A. System of Information Support for Medical Decision Making on the Diagnosis of Connective Tissue Dysplasia in Children. Certificate of registration of a computer program of Rospatent 2024664745. 24.06.2024 (In Russ.)]
17. Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Школьников М.А. и др. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2023. — Т.68. — №3. — С.92-98. [Putintsev AN, Voinova VYu, Shkolnikova MA, et al. Informacionno-analiticheskaya platforma "Cifrovoj fenotip" dlya vyyavleniya vzaimosvyazi fenotipicheskikh i geneticheskikh dannyh pacientov s nasledstvennymi zabolevanijami Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2023; 68(3): 92-98. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-92-98.