

**Е.В. ТИТОВА,**

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва, Россия, e-mail: elz.titova@gmail.com

ВИЗУАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ЗНАНИЙ О КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ

УДК: 004.822

DOI: 10.37690/1811-0193-2020-S1-65-69

Титова Е.В. Визуальное представление знаний о клинических проявлениях лизосомальных болезней накопления (Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва, Россия)

Аннотация. В статье рассматривается представление информации по лизосомальным болезням накопления для поддержки процесса диагностических решений в детском возрасте. Данная группа наследственных патологий относится к редким (орфанным) трудно распознаваемым заболеваниям и без своевременной соответствующей терапии оказывает негативное влияние на качество и продолжительность жизни. В работе проанализированы источники информации по 16 нозологическим единицам из этой группы. С использованием методов инженерии знаний информация о выявленных клинических проявлениях отражена в форме визуальных портретов (интеллект-карт) для идентификации заболеваний и повышения квалификации врачей-педиатров.

Ключевые слова: орфанные заболевания, лизосомальные болезни накопления, интеллект-карты, инженерия знаний, педиатрия.

UDC: 004.822

Titova E.V. Visual representation of knowledge about the clinical signs of lysosomal storage diseases (Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia)

Abstract. The article discusses the representation of information on lysosomal storage diseases to support the process of diagnostic decisions in childhood. This hereditary pathology refers to rare (orphan) diseases that are difficult to recognize and without timely appropriate therapy has a negative effect on the quality and expectancy of life. The article analyzes information sources for 16 nosological units from this group. Using the methods of knowledge engineering, information about the identified clinical manifestations is represented in the form of visual portraits (mind map) for diagnostics diseases and improvement qualification of pediatricians.

Keywords: orphan diseases, lysosomal storage diseases, mind map, knowledge engineering, pediatrics.

ВВЕДЕНИЕ

Лизосомальные болезни накопления – это тяжелые заболевания, вызванные генетическими дефектами, приводящими к дефициту активности специфических ферментов лизосом, отвечающих за определенный этап деградации сложных комплексов белков, углеводов, липидов. Следствием этого является неадекватное накопление субстрата, что приводит к нарушению функционирования различных органов и систем организма и прогрессирующему развитию заболеваний [1].

Лизосомальные болезни накопления относятся к орфанным (редким), частота которых в Российской Федерации установлена на государственном уровне 10: 100 000 [2], а количество пациентов с орфанными заболеваниями составляет 1,5 миллиона [3]. Несмотря на это, согласно исследованию по оценке компетентности врачей первичного звена здравоохранения в вопросах помощи детям с орфанными заболеваниями, было выявлено, что в Москве 2% респондентов не знают о существовании данной группы заболеваний [4]. На основании этого можно сделать вывод о необходимости более эффективного информирования врачей первичного звена, ведь именно они первыми сталкиваются с пациентами, больными орфанными заболеваниями, и от их компетенции зависит срок

установления диагноза и дальнейшая маршрутизация пациентов [5].

Ввиду редкости лизосомальных болезней накопления врачи первичного звена (педиатры) обладают недостаточным опытом в их распознавании [6]. В процессе работы с такими пациентами возникает ряд проблем, которые затрудняют диагностику. Трудность нозологической идентификации наследственной лизосомальной патологии определяется следующими факторами:

1. Заболевания характеризуются полисистемностью и различной степенью выраженности клинических проявлений.

2. Манифестация у пациентов с одной и той же нозологической формой может характеризоваться по-разному (например, болезнь Фабри может проявляться, в одних случаях, признаками гипогидроза и почечной недостаточности, а в других снижением слуха, парестезией конечностей и аритмией [7], [8]).

3. Сложность дифференциальной диагностики является следствием сходства клинической картины.

Следует отметить такой существенный факт, что эффективность лечения зависит от раннего выявления заболевания и, соответственно, своевременного начала терапии, так как прогрессирование лизосомальных болезней накопления можно остановить, но уже развившиеся клинические проявления необратимы.

К сожалению, среди пациентов с редкими заболеваниями ошибочная диагностика составляет около 40% [9]. Для решения данной проблемы необходимо совершенствовать информационную поддержку врачей в идентификации редких заболеваний, клиническая картина которых представлена в слабоструктурированном виде, а возраст манифестации признаков часто не указывается в литературных источниках. Исключение составляет специализированный регистр для мониторинга эффективности новых лекарственных препаратов в лечении больных с редкими заболеваниями, включающий клиническую картину, но ориентированный на узкий круг данной патологии [10].

В соответствии с изложенным выше, была поставлена цель визуальной структуризации знаний о лизосомальных заболеваниях.

МЕТОДЫ

В процессе предварительного анализа были отобраны 16 нозологических форм из группы лизосомальных болезней накопления, у которых имеются неврологические нарушения: синдром Фарбера,

болезнь Гоше I тип, болезнь Гоше II тип, болезнь Гоше III тип, болезнь Фабри, болезнь Ниманна-Пика тип А, болезнь Ниманна-Пика тип В, болезнь Ниманна-Пика тип С, муколипидоз I тип, муколипидоз II тип, муколипидоз III тип (подтип альфа/бета), муколипидоз III тип (подтип гамма), муколипидоз IV тип, метахроматическая лейкодистрофия (поздняя инфантильная форма), метахроматическая лейкодистрофия (ранняя ювенильная форма), метахроматическая лейкодистрофия (ювенильная форма). Анализировались клинические проявления болезни, проявляющиеся в детском возрасте.

Для решения поставленной цели применялись методы инженерии знаний [11]: извлечение, структурирование и визуальное представление в виде интеллект-карт.

Извлечение информации о симптоматике и манифестации отдельных признаков этих болезней осуществлялось из электронных информационных ресурсов и публикаций (русскоязычных и англоязычных), в которых особое внимание уделялось клиническим случаям.

В процессе выполнения работы были проанализированы 127 публикаций и 5 общепризнанных электронных информационных ресурсов по орфанным заболеваниям: OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man® [URL: <https://www.omim.org>], GARD – Genetic and Rare Diseases Information Center [URL: <https://rarediseases.info.nih.gov>], Genetics Home Reference [URL: <https://ghr.nlm.nih.gov>], Hereditary Ocular Disease [URL: <http://disorders.eyes.arizona.edu>], Orphanet [URL: <https://www.orphanet/consor/cgi-bin/index.php>].

Для структурированного представления информации использовался метод текстологических карт [12]. Он позволяет структурировать информацию, извлекаемую из литературных источников, непосредственно в процессе ее анализа, формируя текстологическую карту – таблицу, включающую разделы: клинические признаки, частоту их встречаемости, возраст манифестации, ссылки на литературный источник.

Манифестация и частота встречаемости признаков заносятся в текстологическую карту с использованием шкал [12].

Возраст манифестации признаков:

1. С 1 месяца до 1 года.
2. С 1 года до 3 лет.
3. 4–6 лет.
4. Старше 6 лет.

Частота встречаемости признаков:

1. Очень редко (в 10%).

2. Редко (у 20–30%).
3. Сравнительно часто (в 50%).
4. Часто (в 70–80%).
5. Очень часто (в 90–100%).

Необходимо отметить, что информация лучше усваивается человеком в структурированном виде, одним из вариантов которого является визуальное представление, способствующее активизации мыслительной деятельности [13].

Графическое представление ранее структурированной с использованием текстологических карт информации осуществлялось на основе метода визуализации знаний. Основная задача визуализации – это поддержка в восприятии, понимании и осмыслении информации, более эффективная в сравнении с текстовым анализом данных. Визуализация позволяет минимизировать затраты времени и энергии на восприятие и интерпретацию информации [14].

Метод интеллект-карт для визуального представления знаний позволяет представить признаки заболевания в схематическом виде. Построение интеллект-карт осуществлялось с помощью открытого программного обеспечения FreeMind 1.0.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ информации из электронных информационных ресурсов и публикаций продемонстрировал

ее фрагментарность. Именно это явилось причиной привлечения большого числа источников, что позволило, за счет интеграции представленных в отдельных источниках данных, получить достаточно цельное представление об интересующих лизосомальных болезнях.

Для структуризации информации, полученные из литературных и информационных источников данные были вначале представлены в формате текстологических карт [12] (рис. 1). В карте отражаются наличие клинических признаков заболевания и их характеристики (уровень проявления, возраст манифестации признака и встречаемость) по возрастным группам, с указанием источника информации.

На следующем этапе структуризации из информации, содержащейся в текстологических картах, были сформированы интеллект-карты, характеризующие полную картину знаний о заболеваниях. Интеллект-карта каждой болезни состоит из нескольких составляющих: центральный образ, основные ветви, вторичные образы, которые также ветвятся, представляя симптомы заболеваний.

Центральным образом является название заболевания. Вторичными образами являются группы признаков, которые были выделены после анализа информации, извлечённой из литературы и информационных ресурсов. Это признаки, выявляемые врачом-педиатром и врачами-специалистами:

Признак	Присутствие (наличие)	Уровень проявления	Возрастная группа	Встречаемость	Источник (автор)
Внешний вид					
желтуха	+		1		Атлас редких болезней / Науч. центр здоровья детей [и др.]; под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. 2-е изд., испр. и доп. — М. ПедиатрЪ, 2016. — 420 с.
	+		1		Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Букина Т. М., Савин Д. А., Пилия С. В., Петрухин А. С. Болезнь Ниманна-Пика тип С. Клинические примеры // Педиатрическая фармакология. – 2012. - Т. 7. - № 5. - С. 48-53.
	+		1	5	GARD- Genetic and Rare Diseases Information Center. [Электронный ресурс] – Режим доступа : https://rarediseases.info.nih.gov/ (дата обращения 16.03.2019)

Рис. 1. Пример (фрагмент) текстологической карты для болезни Ниманна-Пика, тип С.

1. Внешние фенотипические признаки, выявляемые при общем осмотре ребенка.
2. Симптомы, характеризующие соматические поражения различных органов и систем организма.
3. Неврологические проявления.
4. Когнитивные и психические нарушения.
5. Нарушения органов зрения и слуха.

Особое внимание было уделено нервно-психической сфере и симптомам, связанным с поражением анализаторов, так как они имеют существенное значение в диагностике заболеваний.

Для удобства ориентации врача было решено не менять последовательность ветвей интеллект-карты и их расположение (рис. 2.)

Таким образом был сформирован детальный визуальный портрет каждого заболевания (рис. 3.),

на котором отражено представление о всех симптомах заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из способов визуального представления информации является метод интеллект-карт. Данный метод был предложен Тони Бьюзеном в конце 1960 годов [15]. Интеллект-карты – это иерархические диаграммы, которые благодаря своей структуре, с одной стороны, позволяют увидеть полную картину, а с другой – сосредоточиться на деталях и поэтапно изучить ситуацию [11].

Интеллект-карты применяются в обучении, в том числе в медицине. Однако они не нашли пока применения в клинической практике для целей диагностики.

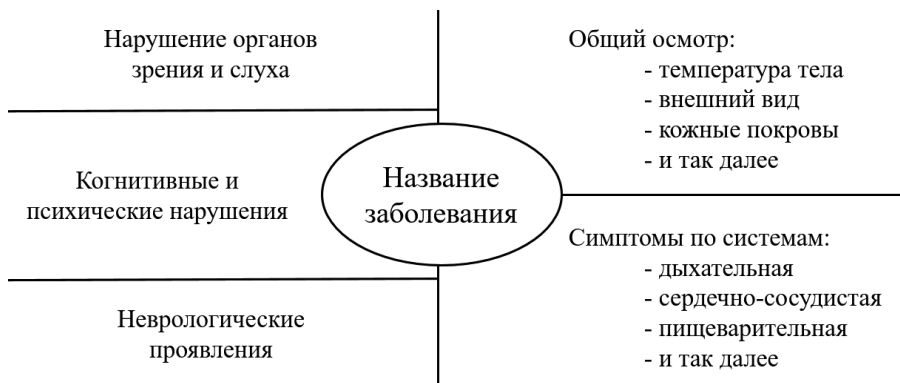


Рис. 2. Схема интеллект-карты

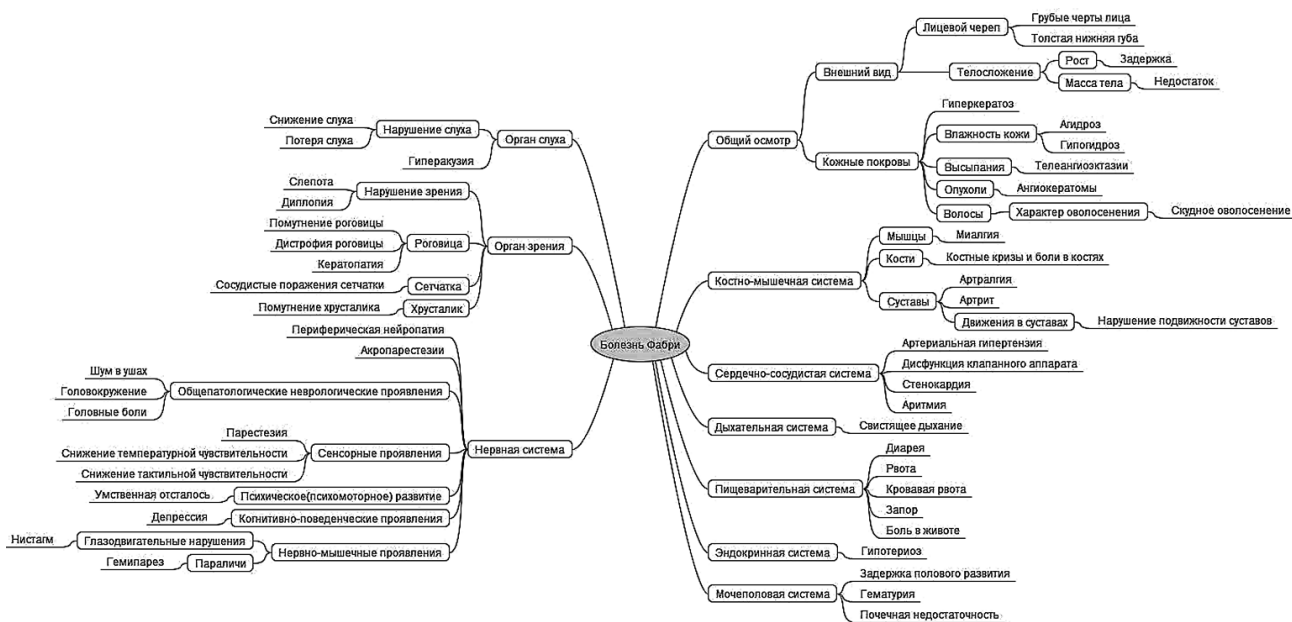


Рис. 3. Интеллект-карта. Болезнь Фабри



Построенные в настоящей работе интеллект-карты орфанных лизосомальных болезней накопления отражают полный спектр знаний о признаках каждой нозологической формы в удобном для представления и анализа врачом варианте. Это является важным моментом как на этапе первичной диагностики, т.е. для выдвижения первичного предположения (гипотезы) о возможном орфанном заболевании, так и при последующем уточнении диагноза в результате выявления представленных признаков врачами-специалистами или при обнаружении их отсутствия у больного. Врач-педиатр, имея перед глазами картину возможных симптомов предполагаемой болезни, при подозрении определённой патологии, будет знать к какому врачу-специалисту необходимо отправить пациента для уточнения диагноза.

На интеллект-картах, в настоящем варианте, отражаются все симптомы заболевания, но без учёта их характеристик, которые можно видеть в текстологических картах. В перспективе планируется расширить визуальное представление информации с учётом характеристик признаков, таких как частота встречаемости, возраст манифестации и степень выраженности признаков.

ВЫВОДЫ

В работе была проанализирована информация по 16 лизосомальным заболеваниям. Были сформированы текстологические карты, включающие полный объём клинических данных с ссылками на источник информации, что позволяет при необходимости ознакомиться с авторским описанием и географическим происхождением описанного случая. На основе текстологических карт для каждой нозологической единицы созданы интеллект-карты, которые могут найти применение в практическом здравоохранении, так как способ визуального отображения признаков позволяет как видеть всю картину заболевания в целом, так и быстро акцентировать внимание на деталях, что особенно важно для врача первичного звена, работающего в условиях недостатка информации о редких болезнях и коротких временных рамках для осмотра пациента. Наряду с использованием данных интеллект-карт в медицинской практике, они могут найти применение в преподавании и повышении квалификации в клинической генетике.

ЛИТЕРАТУРА



1. *Смирнова Г.В.* Лизосомные болезни накопления // Вопросы Современной Педиатрии. – 2004. – Т. 3. – № 3. – С. 84–85.
2. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации».
3. *Давыдкин И.Л., Хайретдинов Р.К., Крипова С.П., Данилова О.Е.* Болезнь Гоше: клиническая картина, диагностика, лечение // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 47. – С. 22–27.
4. *Витковская И.П., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е.* Оценка компетентности врачей первичного звена здравоохранения по организации оказания медицинской помощи детям с орфанными заболеваниями в Москве // Фарматека. – 2017. – № 11. – С. 91–95.
5. *Витковская И.П.* Совершенствование помощи детям с орфанными заболеваниями и их родителям в Москве // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – Т. 61. – № 3.
6. *Новиков П.В.* Проблема редких (орфанных) наследственных болезней у детей в России и пути ее решения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57. – № 2. – С. 4–8.
7. *Lee Y.H., Shim K.Y., Park S.B., Kim Y.C.* Ocular manifestations in a patient with de novo Fabry disease // Yeungnam University Journal of Medicine. – 2018. – V. 35. – № 2. – С. 232.
8. *Jallal H., Khatori A., Bendriss L.* Maladie de Fabry: a propos d'un cas atypique // Pan African Medical Journal. – 2017. – V. 28. – № 1. – С. 2–6.
9. *Новиков П.В.* Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире // Медицина. – 2013. – Т. 1. – № 4. – С. 53–73.
10. *Кобринский Б.А., Новиков П.В., Белоусова Е.Д., Воинова В.Ю., Демикова Н.С., Дорофеева М.Ю., Подольная М.А., Семячкина А.Н.* Специализированные регистры для мониторинга эффективности новых лекарственных препаратов в постоянном лечении больных с редкими заболеваниями // Врач и информ. технол. – 2014. – № 3. – С. 13–21.
11. *Гаврилова Т.А., Кудрявцев Д.В., Муромцев Д.И.* Инженерия знаний. Модели и методы: Учебник. – СПб.: Издательство «Лань», 2016. – 324 с.
12. *Kobrinskii B.A., Blagosklonov N.A.* Hybrid approach to knowledge extraction: textual analysis and evaluations of experts // Open Semantic Technologies for Intelligent Systems: Материалы Международной научно-технической конференции. Вып.2. (Республика Беларусь, Минск, 15–17 февраля 2018). Минск: БГУИР, 2018. – С. 191–194.
13. *Федосова О.А., Соколова Е.Н.* О значении визуализации учебной информации // Проблемы педагогики. – 2018. – № 3 (35). – С. 96–99.
14. *Афанасьев А.А.* Технология визуализации данных как инструмент совершенствования процесса поддержки принятия решений // Инженерный вестник Дона. – 2014. – № 31.
15. *Бьюзен Т.* Интеллект-карты. Полное руководство по мощному инструменту мышления / пер. с англ. – М.: Манн, Иванов и Фербер, 2019. – 208 с.