РАЗДЕЛ XXII. ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Засурцев Г.В.

**Прототип информационно-справочной системы по лизосомным болезням
накопления для врачей-педиатров**

*ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Россия, Москва)*

doi: 10.18411/lj-06-2019-149

idsp: ljjournal-06-2019-149

Аннотация

Лизосомные болезни относятся к орфанным (редким) заболеваниям, затрагивающим небольшую часть популяции. На данный момент, частота орфанных заболеваний в России, установленная законодательством составляет менее 10 заболевших на 100 000 населения. Эти заболевания обладают несколькими свойствами, значительно усложняющими их диагностику: мультисистемностью поражения и редкостью попадания в поле зрения врачей-педиатров, а также недостаточной осведомленностью врачей первичного звена об этих болезнях. Так как большинство информационных ресурсов об орфанных заболеваниях либо на английском языке, либо в них не очень большой объем и слабая структурированность информации, целесообразно создание информационно-справочных систем. В настоящей работе представлен прототип такой системы по лизосомальным болезням накопления, характеризующимся ранними проявлениями патологии.

Ключевые слова: информационно-справочная система, извлечение знаний, орфанные болезни, лизосомальные болезни накопления.

Abstract

Lysosomal storage diseases (LSD) are a group of rare, or orphan, disorders that affect a small percentage of the population. The statutory incidence rate of orphan diseases in Russian Federation is at present less than 10 people per 100,000 of the country's population. These diseases have certain features that greatly complicate their diagnostics: they affect multiple organ systems; pediatricians rarely come across them; and there is insufficient awareness of orphan diseases among primary care physicians. Since most of the sources of information on orphan diseases are in English language and the rest are neither comprehensive nor systematic, it would be beneficial to create a computerized reference system. This paper presents a prototype of such a system for lysosomal storage diseases characterized by early manifestations of pathology.

Keywords: computerized reference systems, data mining, orphan diseases, lysosomal storage diseases.

Введение

Развитие медицины в нашей стране, безусловно связано не только с повышением квалификации персонала и высокотехнологичным оснащением медицинских организаций, но и с уровнем информатизации здравоохранения. Одним из важнейших этапов лечебно-диагностического процесса является диагностика заболеваний, где на помощь медицинскому работнику приходят медицинские

информационные системы (МИС), в том числе информационно-справочные системы (ИСС) [1].

Орфанные (редкие) заболевания – это болезни, которые затрагивают незначительную часть популяции [2]. На данный момент насчитывается свыше 7 тыс. нозологических форм редких болезней [3]. Для того, чтобы отнести заболевание к орфанным, на законодательном уровне устанавливается частота, исходя из которой дифференцируют орфанные и не орфанные заболевания. В различных странах мира эти частоты различны, например, в США – менее 1 заболевшего на 1500 жителей, в Японии – менее 1 на 2500 тысячи жителей, в Европейском союзе – менее 1 на 2000 тысячи жителей [4]. В России, согласно принятому Федеральному закону от 21.11.2011 №323ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» к орфанным заболеваниям отнесены болезни, имеющие распространенность не более 10 на 100000 жителей [5].

Следует отметить, что проблема орфанных заболеваний носит крайне острый медико-социальный характер из-за того, что эти редко встречающиеся в популяции болезни носят жизнеугрожающий и инвалидизирующий характер, а больные нуждаются в раннем начале лечения специфическими лекарственными средствами [6].

Важность данной проблемы в России подтверждает разработка нормативно-правовых актов, регулирующих частоту орфанных заболеваний, разработка перечней для лечения редких заболеваний рекомендательного и обязательного, закрепленного в правовом поле, характера. Также следует отметить что в РФ разрабатывается регистр орфанных заболеваний, созданы информационные порталы о редких болезнях [7, 8, 9].

К орфанным заболеваниям относятся, в частности, лизосомальные болезни накопления, характеризующиеся накоплением неметаболизированных веществ в органах и тканях. Они подразделяются на несколько групп: мукополисахаридозы, липидозы, гликопротеинозы, нейрональные цероидные липофусцинозы, другие болезни накопления [10].

Актуальность создания информационно-справочной компьютеризированной системы определяется тем, что редкие болезни, в частности лизосомные болезни накопления, являются быстро прогрессирующими расстройствами, поражающими жизненно важные органы (ЦНС, органы чувств, печень, опорно-двигательная система, сердечно-сосудистая система и др.), что делает крайне важным их раннюю диагностику, и, соответственно, начало лечения.

Низкая частота лизосомных болезней накопления ведет к тому, что врачи редко сталкиваются с ними в клинической практике, а значит при встрече с ними не всегда могут сориентироваться и сформировать эффективную тактику диагностики и лечения болезни. К сожалению, лишь 10% редких заболеваний диагностируются на ранней стадии [11].

В начале 21-го века в РФ были сертифицированы ферментозамещающие препараты для ряда лизосомальных болезней и начато их применение (при болезнях Фабри, Гоше, синдромах Хурлер, Хантера, Моркио). На данный момент этот метод лечения является ведущим. Его суть заключается в введении пациенту синтетического фермента взамен отсутствующего вследствие мутации, что позволяет метаболизировать вещество, накапливающееся без лечения в организме и наносящее ему непоправимый вред. Но стоит отметить то, что ферментозаместительная терапия не способна вылечить пациента полностью, а может лишь упредить развитие болезни, что делает своевременную диагностику болезни важнейшим фактором успеха терапии [12].

Важно то, что в процессе диагностики лизосомных болезней накопления, первый врач к которому попадает пациент – это врач-педиатр. Но в силу их редкости и полиморфности клинической картины заболевания, развивающегося с возрастом ребенка, диагностический процесс затягивается, теряется драгоценное время, что может закончиться ранней инвалидизацией либо летальным исходом.

Таким образом можно сделать вывод о том, что только хорошо информированный и подготовленный в области клинической генетики врач-педиатр может оперативно идентифицировать орфанные заболевания.

Зарубежные и отечественные информационные ресурсы по орфанным болезням

Из зарубежных ресурсов обратим внимание на OMIM. GARD, Orphanet, Findzebra. OMIM – онлайн версия знаменитого хранилища данных о генотипах и фенотипах наследственных заболеваний MIM, которое ведет свою историю с 60-х годов XX века. Эта система поддерживается лабораторией Университета Джона Хопкинса в Балтиморе (США). Веб-сайт OMIM.org был запущен в 2011 году. Гены и фенотипы описаны в отдельных записях и им даны уникальные шестизначные идентификаторы (коды MIM). По состоянию на 21 июня 2019 года OMIM состоит из около 25 000 записей, описывающих 16 104 ген и 8 888 фенотипов или клинических форм заболеваний [13, 14].

Обратим внимание на то, что прежде всего в диагностическом процессе врачу важно иметь быстрый доступ к клиническим проявлениям болезни. Исходя из этого очень важен уровень структуризации информации, представленной на ресурсе, в частности данных о симптоматике заболеваний. В OMIM информация низкоструктурирована, но тем не менее имеется изобилие ссылок на внешние ресурсы. По наполнению системы и ее специфике можно сделать вывод о том, что она более подходит для врачей-генетиков, чем для педиатров первичного звена.

Следующая информационная система по проблематике редких заболеваний – Orphanet (www.orpha.net) – информационный портал по орфанным заболеваниям, созданный в 1997 году Французским национальным институтом здравоохранения и медицинских исследований совместно с главным управлением здравоохранения Франции. Она представляет собой многоязычный информационный портал редких болезней и онлайн-энциклопедии, а также справочника экспертных клиник, медицинских лабораторий, лекарств, находящихся в разработке и уже представленных на фармацевтическом рынке. На настоящий момент ресурс содержит 5856 редких заболеваний [15,16].

Следует отметить, что в системе Orphanet уровень структуризации информации по симптоматике заболевания значительно выше, чем в системе OMIM, что особенно важно для дифференциальной диагностики. Также в данной системе представлена информация о признаках болезни, с лингвистической оценкой частоты проявления симптомов в популяции: «очень часто», «часто», «случайно». Можно сделать вывод о том, что такая система имеет больший потенциал для помощи врачу-педиатру.

Информационный центр по генетическим и редким заболеваниям (Genetic and Rare Diseases – GARD) при Национальном институте здоровья США был основан в 2002 году для оказания помощи пациентам и членам их семей, а также работникам здравоохранения в поиске надежной и актуальной информации о наследственных и / или редких заболеваниях. На веб-сайте GARD каждая болезнь имеет свою собственную веб-страницу, где и размещаются различные сведения о клинических проявлениях

более чем 6700 генетических и / или редких заболеваний их этиологии, патогенезе и др [17, 18].

Несомненным преимуществом системы GARD является наличие хорошо структурированной и понятной таблицы с признаками заболеваний. Признаки в таблицах симптомов поделены на 3 группы в зависимости от частоты их встречаемости у пациентов с данной патологией. Исходя из этого мы можем сделать вывод что с данной системой работать еще удобнее чем с предыдущими.

Веб-система FindZebra является специализированным медицинским поисковым сервисом, созданным для поддержки диагностики редких заболеваний. Основным пользователем системы является врач, которому для помощи в постановке диагноза необходимо внести в поисковую строку симптомы, наблюдаемые у пациента. Работа системы построена на принципе агрегации достоверных и актуальных данных об орфанных болезнях из специализированных ресурсов (OMIM, Orphanet, GARD, NORD и др.) и сопоставлении их с поисковым запросом, который сформировал пользователь. По замыслу разработчиков, FindZebra, являясь простой в использовании поисковой системой, может помочь врачам лучше диагностировать орфанные болезни [19]. В ходе исследования в 2013 году было доказано на реальных данных, что как помощник врача при диагностике FindZebra превосходит поисковую систему Google даже при использовании встроенных в нее инструментов для улучшения качества поиска [20]. Но тем не менее, не стоит забывать о том, что часть симптоматики может быть неизвестна врачу, особенно трудные для трактовки термины, например: когтистая лапа, ладьевидный череп, грубые черты лица и др.

Про российские ресурсы, которые касаются орфанных заболеваний можно сказать то, что в них включен весьма небольшой перечень заболеваний. Так как ресурсы явно находятся на стадии доработки, можно сказать о том, что они в дальнейшем будут расширяться и развиваться. Информация о заболеваниях в них структурирована слабо [21, 22, 23].

В России был создан ряд диагностических систем для врачей-генетиков, в частности интеллектуальный комплекс ДИАГЕН (1300 генетических болезней), информационно-поисковая система по наследственным болезням обмена (ЛНБО), БАРС – Здравоохранение-Ген-Эксперт и др. Но несмотря на наличие в части из них справочных подсистем и фотографий больных они рассчитаны на более подготовленного пользователя чем врач-педиатр [24, 25, 26].

В результате обзора российских и зарубежных ресурсов были выявлены важнейшие аспекты, которые должны быть отражены в информационно-поисковой системе для врачей первичного звена. Это формирование предварительных диагностических гипотез по доступной педиатрам клинической симптоматике в сочетании с наличием словаря, содержащего объяснения к сложным терминам, и фотосопровождения трудновербализуемых признаков. В соответствии с этим была сформулирована **цель** создания прототипа информационно-справочной системы для врачей-педиатров по лизосомным болезням накопления, для которых разработано или разрабатывается ферментозамещающая терапия.

Материалы и методы

В ходе работы были отобраны 18 нозологических форм лизосомных болезней накопления (болезни и синдромы Фабри, Гоше, Хантера, Моркио, Санфилиппо и др.).

Для формирования словаря сложных для объяснения и восприятия признаков использовался «Энциклопедический словарь медицинских терминов» в 3-х томах

(Петровский Б.В. 1982-1984) и атлас-справочник по наследственным заболеваниям «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование» (Козлова С.И., Демикова Н.С., 2007). При создании многоуровневого тезауруса признаков заболеваний использовались 34 литературных источника и интернет-ресурса. Этот фрагмент работы обсуждался с экспертом в области клинической генетики.

Создание базы фотосопровождения трудновербализуемых также курировалось экспертом в области медицинской генетики и основывалось на изображениях, представленных в книге «Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей» (Асанов А.Ю., Демикова Н.С., Морозов С.А., 2003).

Для формирования справочника антропометрических и половозрастных данных использовался «Диагностический справочник педиатра» (Шибеева С.В., Павлова О.В., 2013).

В работе применялись текстологический и коммуникативный методы извлечения знаний.

В процессе реализации системы была использована среда разработки программного обеспечения Visual Studio 2017. В качестве СУБД использовалась Microsoft Access 2013. Информационно-справочная система реализована на языке C# с помощью интерфейса программирования приложений Windows Forms.

Результаты исследования

В процессе проектирования системы были определены два основных лица, взаимодействующих с системой – администратор базы данных и пользователь (врач-педиатр). Соответственно, созданный прототип системы включает два интерфейса, администратора и врача-пользователя.

Структура базы данных представлена на рисунке 1. Центральным объектом является таблица признаков заболевания, учитывающая возраст манифестации, а также фотографии и объяснения к трудновоспринимаемым терминам. Также разработаны таблицы перечня заболеваний и тезауруса признаков заболеваний. Перечень заболеваний содержит информацию о классификации заболевания, имеющихся синонимах, специфических лабораторных показателях. Таблица многоуровневого тезауруса признаков содержит перечень всех 267 признаков, включенных на данный момент в систему.

Рисунок 1. Логическая схема базы данных информационно-справочной системы

Модульные схемы интерфейсов врача-пользователя (рис. 2) и администратора базы данных системы представлены на рис.3.

Рисунок 2. Интерфейс врача-пользователя

Рисунок 3. Интерфейс администратора базы данных системы

Рассмотрим основные варианты взаимодействия пользователя с системой: поиск заболевания по признакам и поиск заболевания по названию.

Для поиска заболевания по признакам пользователь с помощью кнопки на главном окне переходит в окно поиска заболевания по признакам (рис. 4).

Поиск по признакам заболевания

Общие признаки Костно-мышечная система Нервная система Орган зрения Орган слуха Полиорганные нарушения

Температура тела

- ☐ Субфебрильная
- ☐ Фебрильная
- ☐ Гиперфебрильная

Внешний вид

Череп

- ☐ Форма черепа
- ☒ Макроцефалия
- ☐ Микроцефалия
- ☐ Клиновидный череп
- ☒ Ладьевидный череп
- ☐ Кости черепа
- ☐ Краниоклиностоз
- ☐ Неполное сращивание черепных костей

Лицевой череп

- ☐ Дисморфия лица
- ☐ Уплощенная средняя часть лица
- ☐ Нависающий лоб
- ☒ Глубокие черты лица
- ☐ Сложные надбровные дуги
- ☐ Асимметричный разрез ушей, разворот
- ☐ Эпикантус
- ☐ Мелкие зрительные
- ☐ Аномальная форма носа

Введите пол пациента

пол

Введите возраст пациента

лет месяцев

Введите антропометрические данные пациента

рост см

вес кг

Рассчет антропометрических показателей

Макроцефалия
Ладьевидный череп
Глубокие черты лица

Поиск по признакам заболевания

Назад

Рисунок 4. Окно поиска заболевания по признакам

Врач-пользователь отмечает «галочкой» признаки, встречающиеся у пациента, для чего переключается между вкладками в которых содержатся признаки, соответствующие названию вкладки. Для того чтобы внесенные признаки всегда были

перед глазами у врача они отображаются на панели слева. Для того чтобы рассчитать такие признаки как потеря массы тела и задержка роста врач-педиатр может внести антропометрические и половозрастные данные пациента, на основании которых будет определено наличие или отсутствие отклонений от нормы. На рисунке 5 изображены результаты поиска по признакам. Здесь имеется название заболевания, его синоним, классификационная характеристика и информация о характерном лабораторном признаке данного заболевания. Таким образом для пользователя формируется диагностическая справка о возможном заболевании у пациента. При выделении строки с заболеванием и нажатии кнопки перейти к информации о заболевании появится перечень заболеваний.

Рисунок 5. Результат поиска по признакам заболевания

Рассмотрим наличие фотосопровождения и объяснения трудных для понимания терминов на примере поиска заболеваний по названию. В главном окне вносим в соответствующее поле название заболевания и нажимаем на кнопку поиска. Появляется перечень признаков заболевания. При наведении курсора на сложный термин, появляется всплывающая подсказка с его пояснением. (рис. 6).

Рисунок 6. Результат поиска по названию заболевания и сопровождение трудных для понимания терминов

При нажатии на кнопку «фото» при его наличии в строке с признаком, появляется фотография с примером данного клинического проявления (рис. 7).

Рисунок 7. Результат поиска по названию заболевания и фотография

Заключение

В ходе проведенной работы был создан прототип информационно-справочной системы для первичной диагностики врачами-педиатрами или врачами общей практики орфанных лизосомных болезней накопления на долабораторном этапе, включающий 18 нозологических форм, с возможностью редактирования и расширения базы данных системы без участия разработчика.

В системе обеспечен поиск диагнозов по признакам или по предполагаемому диагнозу. Система включает коды МКБ-10 (в случаях, когда они имеются) и общепринятые в клинической генетике международные коды MIM.

Разработанное программное обеспечение предоставляет возможность добавления новых заболеваний и признаков в систему, включения новых элементов фотосопровождения и добавления объяснений для трудных к восприятию терминов.

Одним из перспективных направлений развития системы является связь терминов, используемых в ней с общепризнанным в мире кодификатором терминов для генетических болезней – Онтология человеческого фенотипа (Human Phenotype Ontology – HPO), который предоставляет стандартизированный словарь фенотипических нарушений, встречающихся при заболеваниях человека.

1. Зарубина Т.В. [и др.]. Медицинская информатика: учебник // под общ. ред. Т.В. Зарубиной, Б.А. Кобринского. – М.: ГЭОТАР-Медиа - 2018. -512 с.
2. Косякова Н.В., Гаврилина Н.И. Орфанные заболевания -история вопроса и современный взгляд на проблему // Современные проблемы науки и образования - 2015. - № 2-2. - С. 471
3. Сабари Х.И. Орфанные заболевания – одна из проблем современного здравоохранения в России // Научный альманах – 2016. - № 5-3(19). – С. 347-351.
4. Новиков П.В. Редкие (орфанные) наследственные и врожденные болезни у детей: проблемы и задачи на современном этапе // Вопросы практической педиатрии – 2011. - № 1. С. 34-44.
5. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации [Электронный ресурс] Федеральный закон от 21 ноября 2011 г №323-ФЗ. ред. от 27.12.2018 – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 29.05.2019).
6. EURORDIS - Rare Diseases Europe.[Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.eurordis.org/ru/> (дата обращения 10.03.2019)
7. О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента" (вместе с "Правилами ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента) [Электронный

- ресурс] Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 N 403. ред. от 20.11.2018 – Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/70168888/paragraph/1:1> (дата обращения 29.05.2019).
8. Перечень редких (орфанных) заболеваний [Электронный ресурс]- Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (дата обращения 30.05.2019)
 9. Косякова Н.В. Медико-социальные аспекты больных с орфанными заболеваниями // Журнал научных статей здоровье и образования в XXI веке – 2018. – Т. 2. – № 2. – С. 50-54.
 10. Грегори М., Паола А., Бей-Джин З. Экспериментальные животные как модели для изучения лизосомальных болезней накопления (обзор) //Биохимия. – 2013. – Т. 78. – №. 7. – С. 931-937.
 11. Кравчук Ж.П., Румянцева О.А. Орфанные заболевания: определение, проблемы, перспективы // Проблемы здоровья и экологии - 2013. -№4 (38). – С. 7-11.
 12. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления — актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения//Российский вестник перинатологии и педиатрии - 2014. - № 4. – С. 4-9.
 13. Amberger J. S. et al. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), an online catalog of human genes and genetic disorders//Nucleic Acids Research - 2015.- № 43. – P.790-798.
 14. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man.[Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.omim.org> (дата обращения 02.06.2019)
 15. Rath, A. , Olry, A. , Dhombres, F. , Brandt, M. M., Urbero, B. and Ayme, S. Representation of rare diseases in health information systems: The orphanet approach to serve a wide range of end users // Hum. Mutat.- 2012. – № 33. - P. 803-808.
 16. Orphanet.[Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (дата обращения 02.06.2019)
 17. Lewis J, Snyder M, Hyatt-Knorr H. Marking 15 years of the Genetic and Rare Diseases Information Center//Transl. Sci. Rare Dis – 2017 - №2 - P. 77–88.
 18. GARD- Genetic and Rare Diseases Information Center.[Электронный ресурс] – Режим доступа : <https://rarediseases.info.nih.gov/> (дата обращения 03.06.2019)
 19. FindZebra is a tool for helping diagnosis of rare diseases.[Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.findzebra.com> (дата обращения 03.06.03.2019)
 20. Dragusin R, Petcu P, Lioma C, et al. FindZebra: a search engine for rare diseases // Int. J. Med. Inform. – 2013 - № 82. - P.528–538.
 21. Всероссийское общество орфанных заболеваний.[Электронный ресурс] – Режим доступа:<http://www.rare-diseases.ru> (дата обращения 05.06.2019)
 22. ОрфаМир.[Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.orphamir.ru/> (дата обращения 05.06.2019)
 23. Информационный портал по редким заболеваниям, "лекарствам - сиротам" и редко применяемым медицинским технологиям.[Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.raredis.ru> (дата обращения 10.06.2019)
 24. Кобринский Б.А., Кудрявцев А.М., Фельдман А.Е. РС-ориентированная информационно-диагностическая система по наследственной патологии у детей // Интеллектуальные и информационные системы в медицине: Мониторинг и поддержка принятия решений: сборник статей. – М. – Берлин: Direct-Media, 2016. – С.3-13.
 25. Краснопольская К.Д., Евдокименков В.Н. Информационно-поисковая диагностическая система для наследственных болезней обмена веществ // Информационный бюллетень РФФИ, 5 (1997) информационные, вычислительные и телекоммуникационные ресурсы [Электронный ресурс] - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=233018> (дата обращения 10.06.19)
 26. БАРС.Здравоохранения – Ген – Эксперт. [Электронный ресурс] - Режим доступа: <https://bars-tm.ru/%D0%B3%D0%B5%D0%BD-%D1%8D%D0%BA%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82/> (дата обращения 10.06.19)

Качановский Ю.П., Муравейко А.Ю., Язынин С.А.

Подсистема автоматизированного расчета книгообеспеченности и книговыдачи в ЛГТУ

*Липецкий государственный технический университет
(Россия, Липецк)*

doi: 10.18411/lj-06-2019-150

idsp: ljjournal-06-2019-150

Аннотация

В статье приведено описание разработанной в рамках магистерской диссертации подсистемы расчёта книгообеспеченности и книговыдачи для Единой информационной