



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-109-117

Перспективы применения систем искусственного интеллекта в гастроэнтерологии

Кобринский Б. А.^{1,2}, Хавкин А. И.², Волюнец Г. В.²

¹ Институт проблем искусственного интеллекта Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия)

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (125412, Москва, ул. Талдомская, 2, Россия)

Prospects for the use of artificial intelligence systems in gastroenterology

B. A. Kobrinskii^{1,2}, A. I. Khavkin², G. V. Volynets²

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation)

Для цитирования: Кобринский Б. А., Хавкин А. И., Волюнец Г. В. Перспективы применения систем искусственного интеллекта в гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;179(7): 109–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-109-117

For citation: Kobrinskii B. A., Khavkin A. I., Volynets G. V. Prospects for the use of artificial intelligence systems in gastroenterology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7): 109–117. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-109-117

Кобринский Борис Аркадьевич, д. м. н., профессор, заведующий отделом систем поддержки принятия клинических решений Института проблем искусственного интеллекта; профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики

Хавкин Анатолий Ильич, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева

Волюнец Галина Васильевна, д. м. н., заведующая отделом гастроэнтерологии, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева

Boris A. Kobrinskii, MD, PhD, Dr Sci, Head of the Clinical decision support system department of the Artificial Intelligence Problems Institute; *ORCID*: 0000–0002–3459–8851

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr. Sci., professor, senior researcher of the department of gastroenterology, Academician Yu. E. Veltishchev; *ORCID*: 0000–0001–7308–7280

Galina V. Volynets, MD, PhD, Dr. Sci., Head of the Department of Gastroenterology, chief researcher of the Department of Gastroenterology of the Veltischev; *ORCID* ID: 0000–0002–5413–9599

✉ *Corresponding author:*

Хавкин Анатолий Ильич
Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Резюме

Лекция посвящена новому направлению в клинической медицине — возможности использования искусственного интеллекта — область компьютерной науки, которая занимается моделированием способа приобретения и использования знаний характерных для человека. Основа правильной постановки диагноза — сочетание опыта, умения мыслить и действовать нестандартно в сложных случаях. Мощная система обобщения и классификации, реализованная в интеллектуальных системах, позволяет сводить огромное число возможных ситуаций к небольшому числу типовых ситуаций, по которым формируются решения или гипотезы.

Ключевые слова: гастроэнтерология, искусственный интеллект, интеллектуальные системы

Summary

The lecture is devoted to a new direction in clinical medicine — the possibility of using artificial intelligence — the field of computer science, which is engaged in modeling the method of acquiring and using knowledge specific to humans. The basis for a correct diagnosis is a combination of experience, the ability to think and act non-standard in difficult cases. A powerful system of generalization and classification, implemented in intelligent systems, allows you to reduce a huge number of possible situations to a small number of typical situations by which decisions or hypotheses are formed.

Keywords: gastroenterology, artificial intelligence, intelligent systems

Введение

Решающую роль в правильной постановке диагноза играет сочетание опыта с умением мыслить и действовать нестандартно в сложных случаях. Это связано с тем, что знания и опыт врача имеют в значительной степени нестатистический характер, являясь результатом синтеза теоретических знаний и клинических наблюдений. Этим особенностям медицины отвечает построение интеллектуальных систем (ИС), т.е. основанных на работе не с данными о больных, а со знаниями высоко профессиональных специалистов-экспертов (отсюда их первое название – экспертные системы) [1]. Мощная система обобщения и классификации, реализованная в ИС, позволила сводить огромное число возможных ситуаций в многопризнаковом пространстве к небольшому числу типовых ситуаций по которым формируются решения (гипотезы). Это определяется тем, что искусственный интеллект (artificial intelligence) – область компьютерной науки, занимающаяся моделированием человеческого способа приобретения и использования знаний или имитация специфических для определенных областей знания аспектов мыслительной деятельности человека. В настоящее время системы поддержки принятия решений реализуются на основе знаний экспертов или знаниях, извлеченных из литературных источников и из хранилищ историй болезни.

Характерными особенностями медицинских ИС является возможность:

- учета полиморфизма клинических проявлений, включая атипичные формы заболеваний, возрастную динамику, смену состояний в течение патологического процесса;
- диагностики по неполному списку критериев (ранние формы, «стертая» клиническая картина, ограничения на проведение специальных исследований);
- нечеткости определений признаков, размытых границ переходов, таких как состояние больного, цвет кожи и другие.

Понятия в ИС могут быть представлены в форме онтологий предметных областей, предложенных Н. Гуарино [2] и представляющих иерархию понятий.

Рассуждения в клинической медицине, как и аргументы в системах искусственного интеллекта, играют существенную роль в принятии решений, что можно сформулировать в трех основных положениях:

- количество аргументов «за» и «против» во многих ситуациях имеет решающее значение;
- различие аргументов по степени «важности»: один «сильный» аргумент может заменить множество «слабых» аргументов (например, желтушность = слабость, головокружение, обморочное состояние);
- новый аргумент может привести к изменению диагностической гипотезы, что особенно существенно в условиях неполноты и/или недостоверности исходной информации.

Проблемы дифференциальной диагностики в гастроэнтерологии

Хронические заболевания пищеварительной системы, протекающие в течение длительного времени и сопровождающиеся обострениями, могут демонстрировать переходные состояния: нарушение антродуоденальной моторики [3] – гастрит – язвенная болезнь желудка – осложненная язва желудка (кровотечение) – осложненная язва желудка (прободная язва) – малигнизация (рак). Этот гастроэнтерологический континуум, характеризующийся сменой нозологических форм, является одним из аспектов общей концепции переходных состояний организма [4]. В искусственном интеллекте проблема неопределенности переходных вариантов получила развитие в нечеткой логике и нечетких множествах, а также в теории приближенных множеств (проявлении понятий и признаков в различной степени выраженности и сходства) [4, 5] для описания

неопределенности, неточности и неуверенности. Интерпретация «приблизительных» сведений о патологических проявлениях у больного, в особенности при ранних формах заболеваний и стертой клинической картине, повышается с использованием аппарата теории нечетких множеств [6, 7].

Специфические и неспецифические проявления характерны для болезней гепатобилиарной системы. К основным формам патологии печени у детей относят аутоиммунные, вирусные и метаболические заболевания. Наиболее часто диагностируются хронические гепатиты (в основном, вирусного генеза), циррозы печени [8–11]. Три варианта печеночной недостаточности (ПН) дифференцируют по скорости возникновения и развития:

- молниеносную, или фульминантную (развивается в течение нескольких часов);

- острую (развивается в течение нескольких суток);
- хроническую (формируется в течение нескольких недель, месяцев или лет).

Принципы функционирования интеллектуальных систем

Интеллектуальные системы поддержки принятия клинических решений (ИСППКР) представляют компьютеризированные диалоговые комплексы, ориентированные на оказание консультативной помощи или выступающие в роли «опонирующих» в ответ на предполагаемые врачами диагностические решения. ИСППКР помогают врачу принимать правильные и эффективные решения в условиях дефицита времени, а также неполноты информации, отображающей проблемную ситуацию [12]. Они выдвигают гипотезы о диагнозе, лечении и другие в проблемной области, которой может быть любой подкласс или группа заболеваний (предметной областью называют более высокий уровень интеграции заболеваний – в данном случае, болезни пищеварительного тракта у детей).

Процесс принятия решения интеллектуальной системой включает следующие этапы:

- первичная гипотеза (соответствует первичному диагнозу);
- дополнительные гипотезы (аналогичны дифференциально-диагностическому ряду) – аргументация «за» и «против»;
- последовательное исключение гипотез – окончательная гипотеза (соответствует заключительному диагнозу).

ИСППКР предполагают консультативную помощь врачу при:

- формировании риска возникновения заболевания у пациента,
- дифференциальной диагностике,
- поиске прецедентов, что будет способствовать повышению эффективности распознавания состояний при нетипичной клинической картине и выбору оптимальных для конкретных случаев схем лечения;
- выборе оптимального плана безопасного обследования больного с учетом критерия альтернативы, включающего риск предполагаемого исследования, обусловленный тяжестью состояния;
- анализе данных функциональных и лабораторных исследований;
- прогнозировании течения заболевания и развития осложнений, то есть динамики развития патологического процесса включая потенциально возможные неблагоприятные ситуации (с учетом проводимой терапии, включая идиосинкразию и побочные эффекты медикаментов);
- формировании плана лечения и реабилитации.

При создании ИСППКР желательно максимально учитывать специфику медицинской информации, что представлено в различной форме в отдельных интеллектуальных системах:

- «маски» болезней – логические выражения, состоящие из теоретически возможных клинических вариантов (часто встречающихся, редко

встречающихся и т.д.), анализ по которым ведется в двух противоположных направлениях – по проявлениям, зафиксированным в «маске», но отсутствующим у пациента и по проявлениям, отмеченным у больного, но не зафиксированным в «маске»;

- «симптоматические портреты» заболеваний, характеризующие различные, теоретически возможные варианты клинической картины дифференцируемых заболеваний;
- свойства, указывающие на физиологическую невозможность или очень малую вероятность заболеваний при определенных патологических проявлениях;
- возможность количественно оценить значимость каждого из признаков для конкретного случая и проверить свое представление о его диагностической значимости;
- нечеткие характеристики состояния больного, обусловленные субъективностью оценки данных физикального обследования и трудностями однозначной интерпретации клинических проявлений (окраска кожи, реакция на пальпаторное обследование живота и т.п.), реализация которых возможна с использованием методов нечеткой логики;
- сведения о болезнях (синдромах, состояниях), состоящих в некоторых отношениях с рассматриваемой патологией в качестве основной диагностической гипотезы, включая: а) причинно-следственные связи, предполагающие информацию о патологических проявлениях, которые могли быть причиной данного заболевания; б) временные связи, позволяющие как прогнозировать состояние пациента, так и восстанавливать возможный анамнез болезни; в) ассоциативные связи, дающие возможность учитывать на фоне каких состояний могло развиваться данное заболевание, фоном для каких синдромов оно может служить и с какими болезнями может быть совместимо, т.е. какие заболевания (синдромы) могут встречаться одновременно;
- неопределенность, содержащаяся в медицинском диагнозе, которую можно характеризовать путем количественной оценки степени уверенности среди конкурирующих гипотез;
- альтернативные режимы принятия диагностических решений, которые могут быть реализованы путем построения механизма логического вывода на основе смешанной стратегии – прямой (предполагает вначале ввод в систему параметров состояния пациента) и обратной (процесс рассуждений идет от гипотетического диагноза к фактам, т.е. симптомам которые могут послужить основой для такого решения);
- доспрос врача об отсутствующих в первичном описании признаках, необходимых для выбора между альтернативными диагностическими гипотезами.

Разработанные балльные системы определения степени нарушения структуры печени и выраженной портальной гипертензии и степени нарушения функции печени позволяют принять решение о необходимости трансплантации печени и сроках её проведения (экстренно или в плановом порядке). [13–16].

Интеллектуальные системы включают базу знаний для конкретной проблемной области и механизм вывода, имитирующий логику специалиста, а также предоставляют возможность ознакомления с протоколом результатов и логического объяснения предлагаемого системой решения.

Системы компьютерной поддержки решений в гастроэнтерологии

ИСППКР разрабатываются для выявления групп риска, для диагностики различной патологии, для прогноза течения заболеваний, для подбора адекватной терапии.

Алгоритмы обследования групп риска и пациентов с подозрением на целиакию обеспечивают диагностическую эффективность в 97,4% случаев, что позволяет своевременно выявлять больных целиакией с разными манифестными формами, сокращать циклы и сроки обследования, способствуя снижению развития осложнений, приводящих к инвалидизации и летальному исходу [17].

Базы знаний о болезнях внутренних органов включают вопросы диагностики в области гастроэнтерологии. Большая американская система QMR (Quick Medical Reference) – это информационный ресурс для помощи врачам в диагностике 750 болезней у взрослых была создана в конце прошлого века [18]. Новая версия появилась в 2005 г. [19]. Этот Internist-I/Quick медицинский справочник является консультантом, использующим методологию приобретения знаний в форме онтологий и автоматизированное генерирование предметно-ориентированного приобретения знаний из различных источников, включая результаты исследования пациентов из хранилищ данных. Логическая модель позволяет использовать рассуждения и описывает понятия и отношения между ними.

Российская база знаний о заболеваниях пищеварительной системы сформирована в соответствии с «Онтологией знаний о диагностике заболеваний» [20, 21], определяющей причинно-следственные связи. На основе проведенного (системного) анализа особенностей течения болезней пищеварительной системы у разных категорий пациентов, для каждого заболевания были сформированы симптомокомплексы для детей (1–7 лет и 8–16 лет) и беременных (I триместр и II–III триместр). Каждый признак описан в зависимости от периода динамики заболевания с возможными вариантами значений характеристик и модальностью. Для проведения дифференциальной диагностики врач в истории болезни пациента указывает предполагаемую нозологию и получает результат проверки: подтверждение диагноза или критику его с конструктивным объяснением недостаточности обследования или обнаруженного несоответствия [21].

Значительное количество математических моделей и систем разработано в области гепатологии. Они ориентированы на конкретные задачи.

В основу модели печеночной недостаточности, основанной на теории множеств [22], для представления многопризнаковых объектов с частично

повторяющимися элементами может быть положен конкретный синдром, стадия и фаза заболевания, возможные осложнения [23]. Множества формируются в виде групп критериев, состоящих из подмножеств – симптомокомплексов. Для построения модели должны уточняться основные симптомы, которые характеризуют больных с различными заболеваниями в их динамике (например, для печеночной недостаточности – это стеатоз, который может приводить к стеатогепатиту и циррозу, а также может быть следствием токсического и вирусного гепатитов или врожденного фиброза). Симптомы подразделяются на группы, которые указывают на их роль в классификации на острую и хроническую печеночную недостаточность. Группу «Критерии включения» составляют специфические синдромы и симптомы, подтверждающие наличие печеночной недостаточности у пациента. «Критерии исключения» представляющие вторую группу симптомов. Третью группу составляют неспецифические проявления данной патологии («Неспецифические критерии»), которые могли служить отягощающим фактором и затруднять подбор медикаментозной терапии. Однако важность их рассмотрения определяется именно необходимостью коррекции «традиционной» терапии печеночной недостаточности.

Экспертная система SPHINX для интерпретации приблизительных сведений о больном использует аппарат теории нечетких множеств. Она предназначена для диагностики заболеваний печени. Позволяет поставить в 80% случаев правильный диагноз, в 20% – неоднозначный. Случаев постановки неправильного диагноза не наблюдалось. Система включает оценку тяжести нарушений отдельных функций печени (биосинтеза, холестаза, цитолиза, реактивности) [24].

HepatoConsult – это основанная на знаниях система второго мнения для диагностики заболеваний печени и желчевыводящих путей [25]. ЭС MDX диагностирует наличие и причины печеночного синдрома, известного как холестаз. Система ставит диагноз на основании жалоб пациента, анамнеза болезни и клинических данных. Она действует как сообщество консультантов разных специальностей, которые «вызывают» друг друга для решения вопросов, требующих их знаний и опыта. Их «сотрудничество» осуществляется с использованием «доски объявлений», на которой описана ситуация, требующая решения и там же каждый эксперт может записать свое заключение. Знания в такой ЭС состоят из диагностических эвристик (мнений) и иерархической глубокой модели понятийной структуры холестаза [26].

Алгоритм для поддержки принятия решений при определении нозологической формы гепатита основан на применении модифицированного метода для решения систем линейных уравнений нейронной сети. В системе происходит расчет весовых коэффициентов для 65 входных факторов (анализов и анамнезов) и четырех выходных значений, характеризующих форму гепатита [27].

Использование искусственной нейронной сети нашло применение для прогноза при подборе реципиентов для трансплантации печени [28] и для классификации больных с патологией пищеварительного тракта, находящихся в критическом состоянии [29]. Также нейронная сеть была применена для скрининга, позволяющего отличать пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой на ранней стадии от пациентов с циррозом при учете четырех биомаркеров опухоли в сыворотке крови (AFP, AFP-L3, GP73 и DCP) [30].

Система с использованием логического аппарата на основе ДСМ-метода автоматизированной поддержки исследований с пополняемыми базами фактов для ранней диагностики рака поджелудочной железы [31]. Ранее в Италии была создана ЭС для предоперационной диагностики рака поджелудочной железы [32]. Искусственный интеллект использован как система поддержки для оценки фиброза печени и для дифференциальной диагностики пациентов с раком поджелудочной железы и панкреатитом. Эта система может также использоваться для прогноза течения этих болезней и прогнозирования реакции на лечение на основе множества факторов [33].

Все большее число систем, основанных на технологии искусственного интеллекта, ориентируются на поддержку анализа эндоскопических исследований.

Компьютерная система для эндоскопического раннего обнаружения неоплазии (метаплазии) пищевода Барретта использует специфическую текстуру, цветовые фильтры и машинное обучение. Оценка одного эндоскописта, который тщательно визуализировал и эндоскопически удалил все ранние опухолевые поражения, считалась золотым стандартом. Внешняя проверка осуществлялась четырьмя международными экспертами по неоплазии Барретта. Система идентифицировала ранние опухолевые поражения с чувствительностью и специфичностью 0,83 [34, 35].

Система компьютерной поддержки принятия решений позволяет повысить достоверность выявления признаков язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Процедура нечеткого логического вывода для поддержки принятия диагностических решений на основе компьютерной обработки результатов эндоскопического обследования, симптоматических и патогенетических факторов позволяет снизить вероятность появления

ошибки при постановке диагноза язвы желудка почти в 3 раза [36].

Последовательность стеатоза или жирового перерождения печени вследствие метаболического синдрома может привести к таким тяжелым заболеваниям как гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз и воспаление печени, но это заболевание может быть обратимо при ранней диагностике. Автоматизированные диагностические системы играют очень важную роль в обнаружении стеатоза и классификации стеатотической печени в анализе ультразвуковых изображений. Классификация жировых заболеваний печени и нормальных изображений продемонстрировала среднюю точность 98% [37].

Компьютерная поддержка эндоскопии с использованием нейронной сети, с так называемым глубоким обучением, предлагает многообещающее решение для колоноскопии [38]. Программное обеспечение, применяемое в режиме реального времени, было разработано для обнаружения и характеристики полипов. Система позволяет решить неопределенность наблюдаемых сопредельных факторов, которые приводят к пропуску полипов, особенно в связи с трудностью идентификации тонких полипов. Для диагностики рака толстой кишки были применены также такие методы искусственного интеллекта (ИИ), как машинное обучение и эволюционные (генетические) алгоритмы [39, 40]. Автоматизированная система классификации эндоскопических изображений определяет два / шесть различных классов в зависимости от наличия рисунков на слизистой оболочке. Вся дискриминационная информация для классификации получается путем фильтрации частотной области изображения. Максимальная точность классификации 96,9% и 86,8% для случая двух и шести классов соответственно, используя базу данных из 484 зум-эндоскопических изображений. Отмечается тенденция к использованию низкочастотных структур фильтра для лучших параметров классификации [41].

Математическая модель прогнозирования возникновения острого панкреатита построена на основе информации, получаемой традиционными медицинскими методами (опрос, осмотр, лабораторные и инструментальные исследования), по электрическому сопротивлению биологически активных точек, связанных с исследуемым заболеванием, и по содержанию микроэлементов в волосах человека [42].

Следует иметь в виду, что различные математические модели и системы имеют свои положительные и отрицательные стороны, причём для моделирования патологических процессов не представляется возможным рекомендовать любую из них, необходим выбор наиболее адекватной для конкретной задачи.

Подбор адекватного лечения

Вопросы подбора лечения непосредственно связаны с клиническими проявлениями, течением болезни и ее осложнениями. На этой основе, с учетом

сходства по существенным (релевантным) признакам и завершённым результатам лечения, можно подбирать оптимальную, в частности таргетную,

терапию. Но для этого нужны аналогичные по проявлениям группы больных из сопоставимых исследований, которые можно формировать по литературным данным с помощью мета-анализа (meta-analysis) [43–45]. Мета-анализ можно определить, как «количественный систематический обзор литературы» для интегрирования данных в целях определения общей групповой тенденции. Встречающиеся у пациентов варианты болезни и развивающиеся в процессе болезни патологические изменения должны обязательно учитываться, так как они определяют последующий эффективный подбор лечения [46–49].

В процессе автоматизированного выделения необходимых данных из текста используются данные о симптомах, проводившейся терапии и результатах лечения. Для этого используются методы

интеллектуального анализа данных, способные решать задачи прогнозирования, сопоставления, оценки эффекта, сравнения методик лечения.

При выборе метода лечения имеют место три этапа:

1. На входе данные о пациентах с разными формами заболевания – критерии включения в группы для лечения, разные методы лечения, безопасность пациентов, эффект лечения.
2. На основании критериев включения/исключения/неспецифических, описанных в модели пациента, осуществляется выборка из баз данных статей, отвечающих указанным требованиям.
3. Новый пациент – соответствие определенному подмножеству модели, поиск соответствующего аналога в базах данных литературных источников (типа PubMed, Medline и др.) [50–55].

Заключение

Интеллектуальные системы поддержки принятия клинических решений в гастроэнтерологии, реализованные с использованием различных методов, демонстрируют применение в вопросах риска возникновения заболеваний, дифференциальной диагностики, оценки тяжести состояния эндоскопических исследований, выбора лечения. Важной особенностью систем ИИ является возможность выявления ранних и атипичных форм, характеризующихся неполнотой проявления клинической картины.

Перспектива развития таких систем в гастроэнтерологии, аналогично другим проблемным областям, является создание библиотек прецедентов в дополнение к логико-лингвистическим базам знаний, основанным на правилах. Это будет

соответствовать врачебной практике обращения к прецедентам и способствовать повышению эффективности предлагаемых решений.

Выдача альтернативных объяснений, соответствующих различным научным школам, как это было реализовано в отношении управления нарушениями баланса электролитов крови в ЭС ABEL [43, 55], является целесообразным, так как позволит врачам выбирать привычное им направление в диагностике и лечении больных.

В настоящее время осуществляются разработки по созданию систем поддержки решений, которые получают возможность встраиваться в электронные медицинские карты и медицинские информационные системы.

Литература | References

1. Кобринский Б. А. Искусственный интеллект и медицина: Возможности и перспективы систем, основанных на знаниях // Новости искусственного интеллекта. 2001. № 4. С. 44–51.
Kobrinsky B. A. Artificial intelligence and medicine: opportunities and prospects of knowledge-based systems. *Artificial Intelligence News*. 2001. No. 4, pp.44–51.
2. Guarino N. Formal ontology, conceptual analysis and knowledge representation. *Intern. J. of Human and Computer Studies*. – 1995. – Vol.43, № 5/6. – P. 907–928.
3. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Клинико-патогенетические варианты нарушений антродуоденальной моторики у детей и их медикаментозная коррекция // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. -№ 4. – С. 119–124.
Khavkin A. I., Komarova O. N. Clinical and pathogenetic variants of antroduodenal motility disorders in children and their medicinal correction. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2015;60(4):119–124. (In Russ.)
4. Заде Л. А. Понятие лингвистической переменной и его применение к принятию приближенных решений. – М.: Мир, 1976. –165 с.
Zade L. A. The concept of a linguistic variable and its application to making approximate decisions. Moscow. Mir Publ, 1976. 165 p.
5. Pawlak Z. Rough set theory and its applications. *Journal of Telecommunications and Information Technology*. 2002. Vol.3, No.3, pp.7–10.
6. Кобринский Б. А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей: Монография. 2-е изд. М. – Берлин: Direct-Media, 2016a. 220 с.
Kobrinskiy B. A. Kontinuum perekhodnykh sostoyaniy organizma i monitoring dinamiki zdorov'ya detey: Monografiya. Berlin: Direct-Media, 2016. 220 P.
7. Кобринский Б. А. Нечеткость в клинической медицине и необходимость ее отражения в экспертных системах // Врач и информационные технологии. 2016. № 5. С.6–14.
Kobrinskii B. A. Fuzzy in clinical medicine and the need to reflect in expert systems. *Information technologies for the Physician*. 2016. No.5, pp.6–14
8. Литвицкий П. Ф. Патофизиология. – М.: ГЭОТАР-Мед; 2012. – Т. 2. – С. 257–274.
Litvitskiy P. F. *Pathophysiology*. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Med; 2012. pp. 257–274.
9. Литвицкий П. Ф. Клиническая патофизиология. – М.; 2015. – С. 213–240.
Litvitskiy P. F. *Klinicheskaya pathophysiology*. Moscow; 2015. pp. 213–240.

10. Педиатрия. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. – Т. 1. – С. 823–835.
Pediatriya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 1. pp. 823–835.
11. Педиатрия. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. – Т. 2. – С. 570–584.
Pediatriya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 2. pp. 570–584.
12. Корневский Н.А., Снопков В.Н., Бурмака А.А., Рябкова Е.Б. Проектирование медицинских интеллектуальных систем поддержки принятия решений на основе нечетких информационных технологий // Врач и информационные технологии. 2013. № 6. С. 49–54.
Korenevsky N. A., Snopkov V. N., Burmaka A. A., Ryabkova E. B. Designing medical intelligent decision support systems based on fuzzy information technologies. Information technologies for the Physician. 2013, No. 6, pp.49–54.
13. Намазова-Баранова Л.С., Волюнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Ким Э.Ф., Филин А.В., Шавров А.А., Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М., Сенякович В.М., Ильин А.Г., Конова С.Р., Похомовская Н.Л., Варичкина М.А., Скворцова Т.А. Способ определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей. Патент на изобретение RU2561836 C1, 10.09.2015. Заявка № 2014121508/14 от 28.05.2014.
Namazova-Baranova L.S., Volynets G. V., Yevlyukhina N. N., et al. Sposob opredeleniya stepeni narusheniya struktury pecheni i vyrazhennosti portal'noy gipertenzii u detey. Patent na izobretenie RU2561836 C1, 10.09.2015. Zayavka № 2014121508/14 ot 28.05.2014.
14. Волюнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Филин А.В., Сурков А.Н., Потапов А.С., Шавров А.А., Дворяковский И.В., Пахомовская Н.Л., Аникин А.В., Зеликович Е.И. Определение степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 1 (113). С. 28–35.
Volynets GV, Evlyukhina NN, Filin AV, et al. Determining the degree of disruption of the structure of the liver and the severity of portal hypertension in children. Eksp Klin Gastroenterol. 2015;(1):28–35.
15. Волюнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Потапов А.С., Хавкин А.И., Филин А.В., Сурков А.Н., Пахомовская Н.Л., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени у детей с позиций международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 7 (119). С. 31–37.
Volynets GV, Evlyukhina NN, Potapov AS, et al. Determining the degree of liver dysfunction in children with positions of the international classification of functioning, disability and health (ICF). Eksp Klin Gastroenterol. 2015;(7):31–37.
16. Волюнец Г.В., Потапов А.С., Александров А.Е., Полякова С.И., Чёткина Т.С., Сурков А.Н., Пахомовская Н.Л., Цимбалова Е.Г., Маянский Н.А. Способ оценки степени тяжести нарушений функций печени у детей. Патент на изобретение RU2473904 C2, 27.01.2013. Заявка № 2011118508/15 от 10.05.2011.
Volynets G. V., Potapov A. S., Aleksandrov A. Ye., et al. Sposob otsenki stepeni tyazhesti narusheniy funktsiy pecheni u detey. Patent na izobretenie RU2473904 C2, 27.01.2013. Zayavka № 2011118508/15 ot 10.05.2011.
17. Вохмянина Н.В., Вавилова Т.В. Принципы лабораторной диагностики целиакии. Критерии и алгоритмы обследования // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С124–128.
Vokhmyanina N. V., Vavilova T. V. Printsipy laboratornoy diagnostiki tseliakii. Kriterii i algoritmy obsledovaniya. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2016, № 3, pp.124–128.
18. Miller R., Masarie F.E., Myers J.D. Quick medical reference (QMR) for diagnostic assistance // MDCComputers. 1986; 3(5):34–48.
19. Szolovits P., Ohno-Machado L. Updating the QMR in 2005: New Approaches. Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, 2005. <https://courses.csail.mit.edu/HST947/>
20. Грибова В.В., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А. Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений // Онтология проектирования. – 2018. – Т. 8, № 1(27). – С. 58–73.
Gribova VV, Petryaeva MV, Okun DB, Shalfeeva EA. Medical diagnosis ontology for intelligent decision support systems [In Russian]. Ontology of designing. 2018; 8(1): 58–73. – DOI: 10.18287/2223–9537–2018–8–1–58–73.
21. Грибова В.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А. Облачный сервис поддержки принятия диагностических решений в гастроэнтерологии // Врач и информационные технологии. 2019. № 3. С. 65–71.
Gribova V. V., Petryaeva M. V., Shalfeeva E. A. Cloud decision support service for diagnosis in gastroenterology. Information technologies for the Physician. 2019, No. 3, pp.65–71.
22. Петровский А.Б. Пространства измеримых множеств и мультимножеств. М.: Поли Принт Сервис, 2016. 324 с.
Petrovskiy A. B. Prostranstva izmerimyykh mnozhestv i mul'timnozhestv. M.: Poli Print Servis, 2016. 324 P.
23. Благодосклонов Н.А., Кобринский Б.А., Петровский А.Б. Диагностика и выбор лечения печеночной недостаточности: модель мультимножества // Врач и информационные технологии. 2018. № 4. С. 83–88.
Blagosklonov N. A., Kobrinskii B. A., Petrovskiy A. B. Diagnosis and treatment of liver failure: multiset model. Information technologies for the Physician. 2018, No. 4, pp.83–88.
24. Fieschi M. The SPHINX system. Artificial Intelligence in Medicine: Expert Systems. Springer-Science+Business Media, B.V., 1990. P. 51–91.
25. Buscher H.P., Engler Ch., Fuhrer A., Kirschke S., Puppe F. HepatoConsult: a knowledge-based second opinion and documentation system. Artif Intell Med. 2002 Mar; 24(3):205–216.
26. Chandrasekaran B., Mittal S., Smith J.W. MDX and related medical decision-making systems. Proc. IJCAI-81. – 1981. – P. 1055.
27. Дмитриев Г.А., Астафьев А.Н. Система поддержки принятия решений при определении нозологической формы гепатита // Программные продукты и системы. 2017. Т. 30, № 4. С. 754–757.
Dmitriev G. A., Astafyev A. N. Decision support system to determine a nosological entity of hepatitis. Programmnye produkty i sistemy (Software & Systems). 2017, vol. 30, no. 4, pp. 754–757. DOI: 10.15827/0236–235X.120.754–757

28. Dorado-Moreno M., Pérez-Ortiz M., Gutiérrez P. A., Ciria R., Briceño J., Hervás-Martínez C. Dynamically weighted evolutionary ordinal neural network for solving an imbalanced liver transplantation problem. *Artif Intell Med*, 2017, vol. 77. pp. 1–11.
29. Wang Y., Wang J., Liu W., Zhang G. Establishment of comprehensive prediction model of acute gastrointestinal injury classification of critically ill patients. *Chinese journal of gastrointestinal surgery*, 2018, vol. 21, no. 3, pp. 325–330.
30. Li B., Li B., Guo T., Sun Z., Li X., Li X., Chen L., Zhao J., Mao Y. Artificial neural network models for early diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum levels of α -fetoprotein, α -fetoprotein-L3, des- γ -carboxy prothrombin, and Golgi protein 73. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 46, p.80521–80530.
31. Шестерникова О.П., Финн В.К., Винокурова Л.В., Лесько К.А., Варварина Г.Г., Тюляева Е.Ю. Интеллектуальная система для диагностики заболеваний поджелудочной железы // НТИ. Сер. 2. Информационные процессы и системы. 2019. № 10. С. 41–48.
- Shesternikova O. P., Finn V. K., Vinokurova L. V., Les'ko K. A., Varvarina G. G., Tyulyayeva Ye. YU. Intellekтуальная sistema dlya diagnostiki zaboлевaniy podzheludochnoy zhelezy. NTI. Ser. 2. Informatsionnyye protsessy i sistemy. 2019. № 10, pp.41–48.
32. Macerati R., Rafanelli M., Pisanelli D. M., Crollari S. Expert Systems and the Pancreatic Cancer Problem: Decision Support in the Pre-operative Diagnosis. *Journal of Biomedical Engineering* 11 (6), 487–510, 1989. DOI: 10.1016/0141-5425(89)90045-9. <https://europepmc.org/article/med/2682002>
33. Le Berre C., Sandborn W. J., Aridhi S., Devignes M.-D., Fournier L., Smail-Tabbone M., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology*. Vol.158, Iss.1, January 2020, P. 76–94.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.058>
34. Шавров А.А., Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Морозов Д.А., Шавров А.А., Хомерики С.Г., Харитонов А.Ю. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 4 (140). С. 111–116.
- Shavrov A. A., Volynets G. V., Khavkin A. I., Morozov D. A. et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis of gastric and duodenal mucosal changes in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;140(04):111–116
35. Van der Sommen F., Zinger S., Curvers W. L., Bisschops R., Pech O., Weusten B. L., Bergman J. J., de With P. H., Schoon E. J. Computer-aided detection of early neoplastic lesions in Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 48(7) (2016), pp. 617–624. doi: 10.1055/s-0042-105284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27100718>
36. Черепнин А.А. Модели, алгоритмы и средства для поддержки принятия диагностических решений при эндоскопическом обследовании на основе технологии нечеткой логики: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук. Рязань, 2010. 17 с.
- Cherepnin A. A. Modeli, algoritmy i sredstva dlya podderzhki prinyatiya diagnosticheskikh resheniy pri endoskopicheskom obsledovanii na osnove tekhnologii nechetkoy logiki: Avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata tekhnicheskikh nauk. Ryazan', 2010. 17 P.
37. Acharya U. R., Fujitad H., Bhate S., Raghavendraf U., Gudigarf A., Molinarig F. et al. Decision support system for fatty liver disease using GIST descriptors extracted from ultrasound images. *Information Fusion*. 2016. Vol. 29, Iss. C, P. 32–39.
38. Ahmad O.F., Soares A. S., Mazomenos E., Brandao P., Vega R., Seward E., Stoyanov D., Chand M., Lovat L. B. Artificial intelligence and computer-aided diagnosis in colonoscopy: current evidence and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 4(1) (2019), pp. 71–80. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30282-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30527583>
39. Флах П. Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных. Учебник. – М.: ДМК Пресс, 2015. – 400 с.
- Flakh P. Mashinnoye obucheniye. Nauka i iskusstvo postroyeniya algoritmov, kotoryye izvlekayut znaniya iz dannykh. Uchebnyk. M.: DMK Press, 2015. 400 P.
40. Гладков Л.А., Курейчик В.В., Курейчик В.М. Генетические алгоритмы. 2-е изд. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 368 с.
- Gladkov L. A., Kureychik V. V., Kureychik V. M. Geneticheskiye algoritmy. FIZMATLIT, 2010. 368 P.
41. Häfner M., Brunauer L., Payer H., Resch R., Gangl A., Uhl A., Wrba F., Vécsei A. Computer-aided classification of zoom-endoscopic images using Fourier filters. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 14(4) (2010), pp. 958–970. DOI: 10.1109/TITB.2010.2044184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20371417>
42. Иванов А.В., Мишустин В.Н., Лазурина Л.П., Серебровский В.И. Нечёткие математические модели системы поддержки принятия решений для решения задач прогнозирования острого панкреатита // *Врач и информационные технологии* № 6, 2013. – С. 60–66.
- Ivanov A. V., Mishustin V. N., Lazurina L. P., Serebrovsky V. I. Fuzzy mathematical models of a decision support system for solving the problems of predicting acute pancreatitis. *Information technologies for the Physician*. 2013, No. 6, pp.60–66.
43. Patil R.B., Szolovits P., Schwartz W. E. Modelling knowledge of the patient in acid-base and electrolyte disorders. In: Szolovits P, ed. *Artificial intelligence in medicine*. Boulder, Colorado: Westview Press, 1982:191–226.
44. Petitti D. B. *Meta-analysis, Decision Analysis and Cost-effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2000, 306 p.
45. Кобринский Б.А., Молодченков А.И., Благосклонов Н.А., Лукин А.В. Применение методов мета-анализа в диагностике и лечении пациентов с печеночной недостаточностью // *Программные продукты и системы*. 2017. Т. 30. № 4. С. 745–753.
- B. A. Kobrinsky, A. I. Molodchenkov, N. A. Blagosklonov, A. V. Lukin Applying meta-analysis methods in liver failure diagnosis and treatment. *Programmnyye produkty i sistemy (Software & Systems)*. 2017, vol. 30, no. 4, pp. 745–75. DOI:10.15827/0236-235X.120.745-753
46. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В. Современный взгляд на билиарную атрезию у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. № 1 (173). С. 40–55. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-40-55

- Volynets G. V., Khavkin A. I., Nikitin A. V. Modern view of biliary atresia in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(1):40–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-40-55>
47. Волюнец Г.В., Хавкин А.И. Холестатический кожный зуд у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 8 (168). С. 82–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-82-89.
- Volynets G. V., Khavkin A. I. Cholestatic pruritus in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(8):82–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-82-89>
48. Volynets G.V., Nikitin A. V., Skvortsova T. A., Khavkin A.I. Violation of the liver structure and function in congenital cholestatic diseases in the young. *Вопросы практической педиатрии*. 2019. Т. 14. № 4. С. 15–20. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-4-15-20
49. Volynets G.V., Khavkin A. I., Nikitin A. V., Ilin-tsev I. V. The point system evaluation for assessing the degree of disability in children of the first three years of. *Вопросы практической педиатрии*. 2019. Т. 14. № 6. С. 7–20. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-6-7-20
50. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Маткаш В.В., Никитин А.В. Склерозирующий холангит у детей и подростков: современное состояние проблемы. *Российский педиатрический журнал*. 2018. Т. 21. № 5. С. 312–318. DOI: 10.18821/1560-9561-2018-21-5-312-318
- Volynets G. V., Khavkin A. I., Skvortsova T. A., Matkash V. V., Nikitin A. V. Sclerosing cholangitis in children and adolescents: current state of the problem. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2018; 21(5):312–318. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-5-312-318>. (In Russ.)
51. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз: клиника, диагностика, лечение. *Вопросы практической педиатрии*. 2018. Т. 13. № 1. С. 27–34. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-1-27-34
- Volynets G. V., Khavkin A. I., Nikitin A. V., Skvortsova T. A. Progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2018; 13(1): 27–34. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2018-1-27-34 (In Russ.)
52. Волюнец Г.В., Геворкян А.К., Бушуева Т.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Хавкин А.И., Ильин А.Г., Конова С.Р., Карулина А.С., Потапов А.С. Алгоритм пошаговой диагностики и динамика изменений структуры и функции печени на фоне специфической терапии тирозинемии I типа у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 1 (137). С. 58–64.
- Volynets G. V., Gevorkyan A. K., Bushueva T. V., Nikitin A. V., Skvortsova T. A., Khavkin A. I., Ilin A. G., Konova S. R., Karulina A. S., Potapov A. S. Jog diagnostics tyrosinemiya type 1 in children and evaluate the effectiveness of specific therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(1):58–64. (In Russ.)
53. Хавкин А.И., Волюнец Г.В., Панфилова В.Н., Комарова О.Н., Скворцова Т.А., Филин А.В., Туманова Е.Л. Нарушение структуры и функции печени при болезни Вильсона у детей: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 7 (143). С. 192–199.
- Khavkin A. I., Volynets G. V., Panfilova V. N., Komarova O. N., Skvortsova T. A., Filin A. V., Tumanova E. L. Violation of the structure and functions in cases of wilson's disease in children: the current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):192–199. (In Russ.)
54. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Панфилова В.Н., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Смирнов И.Е., Конова С.Р. Дифференциальная диагностика врожденных холестатических болезней у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 8 (144). С. 67–74.
- Volynets G. V., Khavkin A. I., Panfilova V. N., Nikitin A. V. Differential diagnosis of congenital cholestatic diseases in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2017;144(08):67–74.
55. Волюнец Г.В., Скворцова Т.А., Семикина Е.Л., Беляев Д.Л., Хавкин А.И., Туманова Е.Л., Сурков А.Н., Гундобина О.С., Никитин А.В. Предикторы положительного вирусологического ответа как основа выбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. № 1 (125). С. 37–48.
- Volynets G. V., Skvortsova T. A., Semikina E. L., Belyaev D. L., Khavkin A. I., Tumanova E. L., Surkov A. N., Gundobina O. S., Nikitin A. V. Predictors virologic response good as the basis of selection individualized therapy for chronic hepatitis c in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(1):37–48. (In Russ.)