



Прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника с использованием нейронных сетей: инструменты для практического здравоохранения

Успенский Ю. П.^{1,2}, Иванов С. В.^{1,2}, Фоминых Ю. А.^{1,2}, Наркевич А. Н.³, Сегаль А. М.¹, Гржибовский А. М.^{4,5,6}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, (ул. П. Железняк, 1, г. Красноярск, 660022, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, (пр-т Троицкий, 51, г. Архангельск, 163069, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», (ул. Белинского, 58, г. Якутск, 677000, Россия)

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова», (наб. Северной Двины, 17, г. Архангельск, 163000, Россия)

Для цитирования: Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Наркевич А. Н., Сегаль А. М., Гржибовский А. М. Прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника с использованием нейронных сетей: инструменты для практического здравоохранения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 20–33. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-20-33

✉ Для переписки:

Иванов

Сергей

Витальевич

ivanov.sv@mail.ru

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; Профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Иванов Сергей Витальевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент; профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Наркевич Артём Николаевич, д.м.н., доцент, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении

Сегаль Анастасия Михайловна, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана

Гржибовский Андрей Мечиславович, доктор медицины, начальник управления по научной и инновационной работе; профессор кафедры организации здравоохранения и профилактической медицины; профессор кафедры биологии, экологии и биотехнологии

Резюме

Введение. Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) относятся к категории воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и являются одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии во всем мире, в том числе из-за развития специфических жизнеугрожающих осложнений с последующей инвалидизацией пациентов.

Цель исследования: разработать применимый в клинической практике инструмент прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК на основе математического моделирования.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ была включена когорта из 291 взрослого пациента с верифицированным диагнозом ВЗК (48% — пациенты с БК, 52% — пациенты с ЯК), обратившихся за амбулаторной и стационарной медицинской помощью за период с 2020 по 2022 гг. В рамках исследования были собраны демографические данные, клинические данные об особенностях течения ВЗК, используемой в анамнезе терапии ВЗК. Изучаемыми исходами было развитие жизнеугрожающих осложнений (в т.ч. подгруппа состояний, потребовавших выполнения urgentного хирургического вмешательства). Для моделирования данных двух категорий исходов были использованы логистическая регрессия, деревья классификации и нейросетевой анализ.

Результаты исследования. Частота развития жизнеугрожающих осложнений составила 22,3% для БК и 9,9% для ЯК. Частота развития urgentных хирургических осложнений составила 16,5% у пациентов с БК и 1,3% у пациентов с ЯК. Среди построенных математических моделей для обоих типов исходов наибольшую чувствительность и специфичность продемонстрировали нейросетевые модели. На основании полученных нейросетевых моделей разработаны две компьютерные программы «Прогноз ВЗК — риск жизнеугрожающих осложнений» и «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений». Для первой программы прогностическая ценность положительного результата составила 65,0% (95% ДИ: 52,4–75,8), прогностическая ценность отрицательного результата составила 97,0% (95% ДИ: 93,9–98,5). Для второй программы прогностическая ценность положительного результата составила 77,4% (95% ДИ: 60,2–87,4), прогностическая ценность отрицательного результата составила 99,2% (95% ДИ: 97,2–99,8).

Выводы. В результате исследования разработаны две программы, предназначенные для использования в клинической практике врачами-гастроэнтерологами, терапевтами и врачами общей практики. Выявление высокого риска развития жизнеугрожающего осложнения у пациента с ВЗК может рассматриваться как основания для усиления терапии, используемой в лечении данного пациента.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, осложнения, жизнеугрожающие осложнения, хирургические осложнения, прогноз, моделирование, нейронные сети, программа

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-20-33>

Prediction of life-threatening complications of inflammatory bowel disease using neural networks: a practical tool for health care professionals

Yu. P. Uspenskiy^{1,2}, S. V. Ivanov^{1,2}, Yu. A. Fominykh^{1,2}, A. N. Narkevich³, A. M. Grjibovski^{4,5,6}, A. M. Segal¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2 Litovskaya str., 194100 St. Petersburg, Russia)

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, (6–8 L'va Tolstogo str., 197022 St. Petersburg, Russia)

³ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, (1, Jeleznyak str., 660022, Krasnoyarsk, Russia)

⁴ Northern State Medical University, (51, Troitskiy avenue, 163069, Arkhangelsk, Russia)

⁵ North-Eastern Federal University in Yakutsk, (58, Belinskogo str., 677000, Yakutsk, Russia)

⁶ Northern (Arctic) Federal University named after M. V. Lomonosov, (17, Severnaya Dvina emb., 163002, Arkhangelsk, Russia)

For citation: Uspenskiy Yu. P., Ivanov S. V., Fominykh Yu. A., Narkevich A. N., Grjibovski A. M., Segal A. M. Prediction of life-threatening complications of inflammatory bowel disease using neural networks: a practical tool for health care professionals. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 20–33. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-20-33

✉ **Corresponding author:**

Sergei V. Ivanov
ivanov.sv@mail.ru

Yury P. Uspenskiy, Prof, MD, Ph D. Head of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0001–6434–1267

Sergei V. Ivanov, MD, PhD, associate professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0003–0254–3941, Researcher ID: L-9201–2014, Scopus Author ID: 56648937400

Yulia A. Fominykh, MD, PhD, professor of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; associate professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0002–2436–3813

Artem N. Narkevich, MD, Docent, Dean of the Faculty of Medicine, Head of the Department of Medical Cybernetics and Computer Science, Head of the Laboratory of Medical Cybernetics and Management in Healthcare; ORCID: 0000–0002–1489–5058, Researcher ID: H-5830–2012, Scopus Author ID: 55810287600

Anastasia M. Segal, assistant of Department of faculty therapy named after Professor V. A. Valdman

Andrei M. Grjibovski, MD, MPhil, PhD, Head of the Directorate for Research and Innovations; Professor at the Dept. of Public Health; Professor at the Dept. of Biology, Ecology and Biotechnology; ORCID: 0000–0002–5464–0498, Scopus ID: 6603352929, Researcher ID: B-9815–2016, SPIN: 5118 0081

Summary

Introduction. Inflammatory Bowel Disease (IBD) including Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) represents a challenge for gastroenterologists worldwide, due to its potential to cause life-threatening complications and lead to disability in patients.

Aim: to develop a tool that can be used in clinical practice to predict the development of life-threatening complications of IBD through mathematical modeling.

Methods. A historical cohort of 291 adult patients with a verified diagnosis of IBD (48% — CD, 52% — UC) who sought medical care from 2020 to 2022 comprised the study base. The outcomes were life-threatening complications including a subgroup of conditions that required urgent surgical intervention. Logistic regression, classification trees and neural network analysis were used to predict the studied outcomes.

Results. Life-threatening complications occurred in 22.3% of CD- and in 9.9% of UC patients. The corresponding numbers for urgent surgical complications were 16.5% and 1.3%. Among the constructed mathematical models for both types of outcomes, neural network models demonstrated the highest sensitivity and specificity. Based on the neural network models, two software products named "IBD prognosis: risk of life-threatening complications" and "IBD prognosis: risk of urgent surgical complications" were developed. For the former, the positive predictive value was 65.0% (95% CI 52.4–75.8) while the negative predictive value was 97.0% (95% CI: 93.9–98.5). For the latter, the corresponding numbers were 77.4% (95% CI: 60.2–87.4) and 99.2% (95% CI: 97.2–99.8).

Conclusions. Two tools have been developed for use in clinical practice by gastroenterologists, therapists, and general practitioners to manage IBD patients. Identifying a high-risk IBD patient for developing a life-threatening complication can be used as a foundation for optimizing the therapy used in the treatment of a given patient, potentially saving lives.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, complications, life-threatening complications, surgical complications, prognosis, modeling, neural networks, program

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к числу которых относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), в последние десятилетия стали одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии. Данное обстоятельство связано с одной стороны с непрерывным ростом заболеваемости ВЗК во всем мире, а с другой — с прогрессирующим пожизненным течением ВЗК, необходимостью постоянного использования медикаментозной терапии и развитием серьезных, в том числе жизнеугрожающих осложнений, зачастую требующих инвалидизирующих оперативных вмешательств, что накладывает большое бремя на систему здравоохранения всех стран [1, 2, 3, 4, 5].

Эпидемиологические данные о распространенности ЯК и БК в Российской Федерации остаются ограниченными: согласно результатам отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ВЗК в России составляет 19,3–29,8 на 100 тыс. населения для ЯК и 3,0–4,5 на 100 тыс. населения для БК [1, 2]. Согласно данным СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» за период 2018–2020 гг., в Санкт-Петербурге распространенность БК составляет около 72 случаев на 100 тыс. населения, ЯК – около 90 случаев на 100 тыс. населения [6].

Течение ВЗК с момента дебюта характеризуется чередованием периодов ремиссии и рецидивов

заболевания, в том числе сопровождающихся развитием ВЗК-специфичных осложнений, к числу которых относятся анемия, белково-энергетическая недостаточность (недостаточность питания), развитие токсической дилатации кишки, стриктурирование, абсцедирование, формирование наружных и внутренних свищей, развитие аденокарциномы толстой кишки и других осложнений [1, 2, 7, 8]. Следует отметить, что развитие тех или иных осложнений во многом определяется патогенетическими особенностями развития иммуновоспалительного процесса: так, в отличие от ЯК, при БК воспалительный процесс развивается трансмурально, что сопровождается развитием свищей, стриктур и специфического перианального поражения.

Следует отметить, что специфические осложнения течения ВЗК могут развиваться в том числе и на фоне безрецидивного периода: например, белково-энергетическая недостаточность и анемия или их сочетание [9, 10]. При этом использование медикаментозных средств базисной терапии ВЗК, к числу которых относятся препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), направлено на обеспечения максимально продолжительности «бесстероидного» периода ремиссии и на

Таблица 1
 Модели прогнозирования течения ВЗК
 Table 1.
 Predictive models for IBD behaviour

| Вариант ВЗК | Авторы | Исследуемая популяция пациентов | Исследуемые предикторы | Прогнозируемый аспект течения заболевания | Математическая модель |
|-------------|-------------------------------|---------------------------------|---|---|---|
| БК | Segel C.A. et al., 2016 [14] | США | Демографические характеристики, клинические характеристики БК, генетические маркеры, используемая терапия | Время от постановки диагноза до развития первого осложнения БК: стриктурирования, образования внутренних свищей и др. Также учитывались потребность в резекции кишечника или в проведении стриктуропластики | Модель пропорциональных рисков Кокса |
| | Park Y. et al., 2017 [15] | Южная Корея | Возраст постановки диагноза, поражение тощей кишки, клинические особенности заболевания, перианальное поражение | Необходимость в оперативном вмешательстве через 5 и через 10 лет от момента постановки диагноза | Модель пропорциональных рисков Кокса |
| ЯК | Khan N. et al., 2017 [16] | США | Демографические характеристики, лабораторные данные, эндоскопическая оценка поражения толстой кишки | Необходимость в назначении глюкокортикоидов | Мультиномиальная логистическая регрессионная модель |
| | Cesarini M. et al., 2017 [17] | Великобритания, Швеция | Демографические характеристики, протяженность поражения толстой кишки, лабораторные показатели, | Развитие тяжелого обострения в течение 3-х лет от момента постановки диагноза | Мультиномиальная логистическая регрессионная модель |

предупреждение развития осложненного течения заболевания [1, 2, 7, 8].

Таким образом, прогнозирование течения ВЗК можно рассматривать как насущную клиническую задачу, затрагивающую вопросы тактики персонализированного ведения пациента и подбора адекватной базисной терапии [11].

На основании результатов, проведенных в последние годы исследований неблагоприятное течение заболевания следует прогнозировать в случае дебюта ВЗК в молодом возрасте, NOD2-статуса по результатам генетического обследования, наличия иммунологических маркеров (ASCA, ANCA и др.), наличия первичного склерозирующего холангита, глубоких язв по данным эндоскопического обследования, в случае необходимости применения глюкокортикоидов и иммуносупрессоров и др. [11].

Для прогнозирования течения различных заболеваний широко используются математические модели, позволяющие на основании исходных специфичных для заболевания характеристик предсказать его течение, в том числе рецидивирование, развитие осложнений, летальный исход и др. [12, 13].

В последнее десятилетие активно развивается математическое моделирование течения ВЗК, в котором в качестве предикторов рассматриваются генетические особенности пациентов, маркеры аутоиммунного поражения, особенности поражения желудочно-кишечного тракта в дебюте заболевания и др. [11].

Разработанные в течение последних лет модели прогнозирования течения ВЗК представлены в таблице 1.

Представленные в таблице 1 модели охватывают различные популяции пациентов и позволяют прогнозировать определенные особенности течения ВЗК, характеризующие его прогрессирование

и развитие определенных осложнений. Тем не менее, трудности математического прогнозирования течения ВЗК во многом связаны с гетерогенностью клинических особенностей течения БК и ЯК, а также наличием сложных нелинейных связей между изучаемыми предикторами. Например, ухудшение течения заболевания влечет за собой включение в терапию новых групп препаратов базисной терапии ВЗК, что, в свою очередь, может зависеть не только непосредственно от течения заболевания, но и от особенностей функционирования системы здравоохранения, приверженности пациента к терапии в разные периоды течения заболевания, от доступности тех или иных групп препаратов базисной терапии ВЗК и от других факторов. При этом последовательность использования препаратов базисной терапии ВЗК также не является случайной, а предполагает последовательное подключение к терапии глюкокортикоидов, иммуносупрессоров и препаратов ГИБТ (т.н. подход “Step-up”) [6]. С другой стороны, генетические особенности той или иной популяции пациентов, особенности питания населения, реактивность, связанная со стрессовыми ситуациями, которые могут служить триггерами рецидива, а также широкий перечень социальных и прочих с разной степенью взаимосвязанных между собой факторов также влияют на течение ВЗК, нелинейно изменяясь с течением времени от дебюта заболевания.

Данные трудности во многом могут быть преодолены путем применения математических средств обработки данных с использованием искусственного интеллекта, которые в последние десятилетия все шире входят во все аспекты жизни человечества. Главное отличие систем искусственного интеллекта от других существующих алгоритмов анализа данных заключается в том, что такие системы не описывают существующие данные, а обучаются на

множестве примеров. Эффективная система искусственного интеллекта позволяет обобщить большое число примеров и получить некоторую общую функциональную зависимость, которая приводит в соответствие данным о пациенте определенный прогноз. Полученная искусственным интеллектом в результате обучения способность позволяет для нового пациента на основе его характеристик также получать прогноз с заданной точностью. Именно обобщающая способность систем при обучении делает их интеллектуальными [18, 19]. Но следует отметить, что вид зафиксированной искусственным интеллектом функциональной зависимости в большинстве случаев неизвестен, вследствие его чрезвычайной сложности и нелинейности. В том числе по этой причине разработка систем искусственного интеллекта ни в коем случае не отрицает использования комбинированного подхода, когда наряду с процессом обучения применяются и иные традиционные алгоритмы математического моделирования [18]. Одним из методов применения

искусственного интеллекта является создание искусственных нейронных сетей [19].

Прогнозирование течения заболеваний, в том числе прогнозирование развития осложнений, является одной из областей применения искусственного интеллекта. С клинической точки зрения развитие жизнеугрожающих осложнений целесообразно рассматривать как одну из ключевых целей прогнозирования течения ВЗК. Именно жизнеугрожающие осложнения являются причиной инвалидизации и дисквалификации пациентов прежде всего молодого трудоспособного возраста, значительно снижают качество жизни пациентов в том числе на весь период жизни, а также накладывают существенное бремя на систему здравоохранения.

Цель данного исследования – разработка применимого в клинической практике инструмента прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК на основе математического моделирования.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе городского центра воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» (Санкт-Петербург), тип исследования – ретроспективное когортное. Данный центр является одним из двух городских центров ВЗК Санкт-Петербурга, в нем проводится амбулаторное и стационарное лечение пациентов, он является последним уровнем маршрутизации пациентов с ВЗК, прикрепленных к амбулаторно-поликлиническому учреждениям девяти из 18-ти районов Санкт-Петербурга.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» (выписка из протокола заседания № 137 от 27.10.2021).

В анализ были включены ретроспективные данные 291 взрослого пациента с верифицированным диагнозом ВЗК, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторном и стационарном порядке в городской центр воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» за период с 2020 по 2022 гг.

Исследовательские данные включали в себя показатели, характеризующие демографические сведения, характеристики и особенности течения ВЗК, коморбидность, особенности базисной терапии ВЗК в анамнезе. Изучаемым исходом было развитие первого в анамнезе жизнеугрожающего осложнения ВЗК.

В рамках статистического анализа для описания качественных данных использовались частоты, для описания количественных данных использовались медиана и квартили. Для расчета 95% доверительных интервалов (ДИ) использовался метод Уилсона [20].

Математическое моделирование развития жизнеугрожающих осложнений проводилось с использованием трех методов:

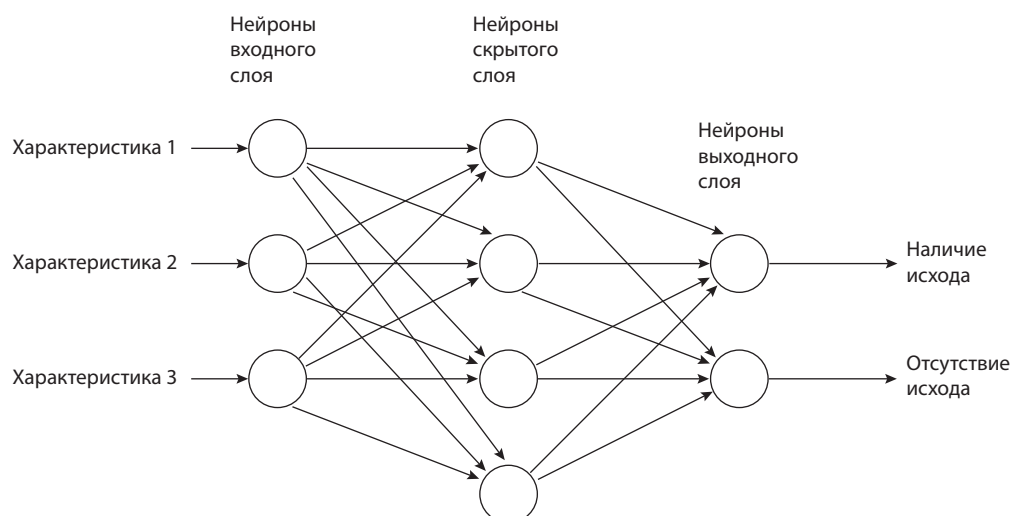
1. Логистическая регрессия.
2. Построение деревьев классификации.
3. Построение нейронных сетей.

Логистический регрессионный анализ дает возможность оценить взаимосвязь между переменной отклика (зависимой переменной) и любыми, количественными или качественными, переменными-предикторами (независимыми переменными), что позволяет прогнозировать, к какой из двух групп принадлежит изучаемый случай (значение переменной отклика) в зависимости от известных значений переменных-предикторов [12]. Аналогичным образом применяются деревья классификации, построение которых также позволяет решить задачу прогнозирования качественного признака (другими словами, такая задача называется задачей классификации) [21].

В отличие от данных двух методов, нейронная сеть относится к категории искусственного интеллекта, так как предполагает свойство обучения. Математическая модель нейронной сети представляет собой попытку воспроизвести передачу нервного импульса между нейронами, а структурной единицей искусственной нейронной сети является искусственный математический нейрон, представляющий собой набор математических операций. Данные нейроны формируют слои, которые в свою очередь составляют нейронную сеть. Наиболее часто используемой структурой искусственной нейронной сети является многослойный перцептрон (полное название – полносвязная многослойная искусственная нейронная сеть прямого распространения). В нейронной сети данного типа каждый нейрон предыдущего слоя связан с помощью синапсов с каждым нейроном следующего слоя [13].

Принципиальная структура нейронной сети в применении к данному исследованию представлена на рис. 1.

Рисунок 1.
Принципиальная структура нейронной сети.
Figure 1.
The fundamental structure of the neural network.



На нейроны входного слоя математически «подаются» сигналы, описывающие характеристики заболевания, демографические данные, информацию о терапии в анамнезе и др. Далее все полученные каждым нейронами входного слоя данные передаются на каждый нейрон скрытого слоя, в рамках которого собственно происходит работа классического математического нейрона, которая включает в себя следующие процессы:

1. Каждому математическому синапсу придается определенный вес, на который умножается значение, приходящее по этому синапсу.
2. Перемноженные на соответствующие коэффициенты значения со всех синапсов нейрона скрытого слоя подаются на сумматор данного нейрона, в котором суммируются в одно значение.
3. Значение сумматора преобразуется с помощью ряда математических функций, с целью привести его к определенному диапазону.
4. Преобразованное и приведенное к определенному диапазону значение сумматора подается на все нейроны следующего слоя нейронной сети (следующего скрытого слоя или выходного слоя).

Как видно из рис. 1, количество нейронов выходного слоя – два, что равно числу классов, на которые производится классификация объекта: в случае данного исследования эти классы – развитие или отсутствие развития жизнеугрожающего осложнения. При этом выходное значение на первом нейроне выходного слоя характеризует степень принадлежности объекта к первому классу, а на втором нейроне – ко второму классу: на каком нейроне выходного слоя значение будет больше, к тому классу и будет отнесеннейросетью объект наблюдения – пациент.

Таким образом, функционирование нейронной сети позволяют осуществлять постепенное преобразование поступивших на входные нейроны данных в ответ нейронной сети, выражающийся в значениях на выходных нейронах, что позволяет отнести объект к одному из двух классов. Следует отметить, что исходно сама по себе такая

нейронная сеть не имеет возможности провести верную классификацию, для этого ее необходимо обучить на выборке объектов с заранее известными классами. Данная выборка делится на две неравные части – обучающую выборку (обычно она составляет 70% от первоначальной базы данных) и тестовую выборку (обычно она составляет 30% от первоначальной базы данных). Обучающая выборка используется для непосредственного обучения нейронной сети, а тестовая – для оценки качества классификации (проверки эффективности разделения объектов на классы).

Математически обучение нейронной сети осуществляется методом обратного распространения ошибки следующим образом:

1. Первоначальная нейронная сеть создается со случайными весами синапсов.
2. Далее на входные нейроны нейронной сети подаются данные первого объекта из обучающей выборки, которые проходят по всем нейронам до выходного слоя, на которых собственно и оценивается предполагаемый класс объекта.
3. Если предполагаемый класс объекта совпадает с заранее известным классом, то осуществляется переход к данным второго объекта и процесс повторяется уже со вторым объектом. Если предполагаемый класс объекта не совпадает с заранее известным классом, то получившаяся ошибка распространяется обратно от выходного слоя к входному, корректируя веса синапсов так, чтобы класс на выходе нейронной сети совпал с заранее известным классом, после чего осуществляется переход к данным следующего объекта выборки.

Таким образом, последовательно осуществляется «проведение» информации обо всех объектах обучающей выборки по нейросети с коррекцией весов синапсов так, чтобы максимальное число объектов было классифицировано правильно. После окончания обучения нейронной сети осуществляется оценка качества классификации с помощью данных об объектах, входящих в тестовую выборку.

Таким образом, методология статистического анализа результатов исследования включала методы описательной статистики и три метода построения прогностических моделей.

Результаты исследования

Демографические данные, клиническая характеристика ВЗК, коморбидность и структура терапии в изучаемой выборке пациентов (n = 291) в разрезе варианта ВЗК представлены в таблице 2.

Таблица 2.
Особенности изучаемой выборки пациентов в разрезе варианта ВЗК
Table 2.
Features of the sample of patients in the context of the IBD type

| | Все пациенты | БК | ЯК |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Всего, n (%) | 291 (100,0) | 139 (100,0) | 152 (100,0) |
| Демографические данные | | | |
| Пол, n (%) | | | |
| мужчины | 136 (46,7) | 57 (41,0) | 79 (52,0) |
| женщины | 155 (53,3) | 82 (59,0) | 73 (48,0) |
| Возраст, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃)) | 36 (26; 51) | 34 (26; 50) | 37 (27; 53) |
| Особенности течения ВЗК | | | |
| Вариант течения, n (%) | | | |
| острое | 59 (20,3) | 23 (16,5) | 36 (23,7) |
| хроническое рецидивирующее | 182 (62,5) | 86 (61,9) | 96 (63,2) |
| хроническое непрерывное | 50 (17,2) | 30 (21,6) | 20 (13,2) |
| Возраст постановки диагноза ВЗК, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃)) | 32 (23; 45) | 28 (22; 40) | 34 (25; 49) |
| Длительность наблюдения пациента от момента постановки диагноза, нед. (Me (Q ₁ ; Q ₃)) | 68 (19; 265) | 66 (19; 191) | 70 (19; 300) |
| Коморбидность | | | |
| Наличие сопутствующих заболеваний, n (%) | | | |
| имеются | 226 (77,7) | 110 (79,1) | 116 (76,3) |
| отсутствуют | 65 (22,3) | 29 (20,9) | 36 (23,7) |
| Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний, n (%) | | | |
| имеются | 64 (22,0) | 37 (26,6) | 27 (17,7) |
| отсутствуют | 227 (78,0) | 102 (73,4) | 125 (82,3) |
| Внекишечные проявления | | | |
| Периферическая артропатия, n (%) | | | |
| имеется | 77 (26,5) | 45 (32,4) | 32 (21,1) |
| отсутствует | 214 (73,5) | 94 (67,6) | 120 (78,9) |
| Осевая артропатия, n (%) | | | |
| имеется | 16 (5,5) | 7 (5,0) | 9 (5,9) |
| отсутствует | 275 (94,5) | 132 (95,0) | 143 (94,1) |
| Поражение кожи, n (%) | | | |
| имеется | 16 (5,5) | 9 (6,5) | 7 (4,6) |
| отсутствует | 275 (94,5) | 130 (93,5) | 145 (95,4) |
| Поражение слизистых оболочек, n (%) | | | |
| имеется | 18 (6,2) | 13 (9,4) | 5 (3,3) |
| отсутствует | 273 (93,8) | 126 (90,6) | 147 (96,7) |
| Поражение глаз, n (%) | | | |
| имеется | 11 (3,8) | 6 (4,3) | 5 (3,3) |
| отсутствует | 280 (96,2) | 133 (95,7) | 147 (96,7) |
| Терапия ВЗК в анамнезе | | | |
| Препараты 5-АСК (пероральные и/или ректальные), n (%) | | | |
| получал | 234 (80,4) | 103 (74,1) | 131 (86,2) |
| не получал | 57 (19,6) | 36 (25,9) | 21 (13,8) |
| Глюкокортикоиды (системные и/или топические), n (%) | | | |
| получал | 126 (43,3) | 75 (54,0) | 51 (33,6) |
| не получал | 165 (56,7) | 64 (46,0) | 101 (66,4) |
| Иммуносупрессоры, n (%) | | | |
| получал | 77 (26,5) | 58 (41,7) | 19 (12,5) |
| не получал | 214 (73,5) | 81 (58,3) | 133 (87,5) |
| Препараты ГИБТ, n (%) | | | |
| получал | 34 (11,7) | 22 (15,8) | 12 (7,9) |
| не получал | 257 (88,3) | 117 (84,2) | 140 (92,1) |
| Приверженность терапии, n (%) | | | |
| удовлетворительная | 196 (67,4) | 91 (65,5) | 105 (69,1) |
| неудовлетворительная | 95 (32,6) | 48 (34,5) | 47 (30,9) |

В исследование были включены 139 пациентов с БК и 152 пациента с ЯК. В изучаемой выборке пациентов наблюдались несущественные различия между БК и ЯК в гендерной структуре, медиана возраста пациентов составила 36 лет.

Как видно из таблицы 2, в структуре варианта течения ВЗК преобладало хроническое рецидивирующее течение. Медиана возраста постановки диагноза была выше для пациентов с ЯК по сравнению с БК (34 года vs 28 лет), медиана длительности наблюдения пациента от момента постановки диагноза до включения пациента в исследование (либо до момента развития жизнеугрожающего осложнения) составила 68 недель и была сходной для БК и ЯК.

В структуре внекишечных проявлений преобладала периферическая артропатия (26,5% пациентов), данное проявление заболевания чаще встречалось у пациентов с БК.

В структуре терапии пациентов с ВЗК за весь период наблюдения от момента постановки диагноза преобладали препараты 5-АСК, как при ЯК, так и при БК. Частота применения глюкокортикоидов, иммуносупрессоров и препаратов ГИБТ ожидаема была выше у пациентов с БК. Приверженность терапии была сходной для обоих вариантов ВЗК: неудовлетворительная комплаентность была отмечена у 32,6% пациентов (неудовлетворительная приверженность расценивалась как систематическое нарушение пациентом назначенного режима медикаментозного лечения ВЗК).

Особенности ВЗК-специфичных осложнений течения заболевания в разрезе варианта ВЗК представлены в таблице 3.

Жизнеугрожающие осложнения при БК имели место в 22,3% случаев, при ЯК – в 9,9% случаев, существенная доля жизнеугрожающих осложнений имела место в течение первого года от постановки

Таблица 3.

Особенности осложненного течения заболевания в выборке пациентов в разрезе варианта ВЗК Table 3. Features of the complicated course of the disease in a sample of patients in the context of the IBD type

| Осложнения | Все пациенты | БК | ЯК |
|---|--------------|-------------|-------------|
| Всего, n (%) | 291 (100,0) | 139 (100,0) | 152 (100,0) |
| Наличие нежизнеугрожающих осложнений ВЗК в анамнезе или на момент обращения, n (%) | | | |
| выявлены | 153 (52,6) | 81 (58,3) | 72 (47,4) |
| не выявлены | 138 (47,4) | 58 (41,7) | 80 (52,6) |
| Наличие жизнеугрожающих осложнений в анамнезе или на момент обращения, n (%) | | | |
| выявлены | 46 (15,8) | 31 (22,3) | 15 (9,9) |
| не выявлены | 291 (84,2) | 260 (77,7) | 137 (90,1) |
| Наличие urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений в анамнезе или на момент обращения, n (%) | | | |
| выявлены | 25 (8,6) | 23 (16,5) | 2 (1,3) |
| не выявлены | 266 (91,4) | 116 (83,5) | 150 (98,7) |
| Длительность наблюдения пациента от момента постановки диагноза до развития жизнеугрожающего осложнения, нед. (Me (Q; Q ₃)) | 14 (1; 141) | 27 (2; 169) | 3 (1; 39) |

Рисунок 2.

Структура жизнеугрожающих осложнений ВЗК (n = 46) Figure 2. Composition of IBD life-threatening complications (n = 46)



диагноза ВЗК К категории жизнеугрожающих осложнений были отнесены ассоциированные с ВЗК патологические состояния, облигатно приводящие к летальному исходу в отсутствии активной тактики ведения пациента (в том числе в отсутствие ургентных мероприятий). Структура жизнеугрожающих осложнений в изучаемой выборке пациентов представлена на рис. 2.

Среди жизнеугрожающих осложнений ВЗК преобладало потребовавшее проведения гемотрансфузии кишечное кровотечение и декомпенсированная стриктура кишечника с развитием кишечной непроходимости.

В категории жизнеугрожающих осложнений была выделена подкатегория ургентных хирургических осложнений, включившая в себя ряд состояний, потребовавших проведения ургентного хирургического вмешательства во избежание летального исхода заболевания. Ургентные хирургические жизнеугрожающие осложнения (далее – ургентные хирургические осложнения) при БК в изучаемой выборке закономерно встречались значительно чаще, чем при ЯК.

Структура оперативных вмешательств, выполненных по поводу ургентных хирургических жизнеугрожающих осложнений, представлена на рис. 3. Более чем у половины пациентов, потребовавших

в анамнезе ургентных хирургических вмешательств, была проведена резекция кишечника, почти у четверти пациентов – гемиколэктомия.

Для прогнозирования жизнеугрожающих осложнений ВЗК и подгруппы ургентных хирургических осложнений были построены 8 математических моделей для каждого исхода: бинарные логистические регрессионные модели методами «Enter», «Forward», «Backward», деревья классификации методами «CHAID», «Exhaustive CHAID», «CRT» и «QUEST» и нейронная сеть (многослойный перцептрон). Сравнение диагностических показателей построенных моделей представлено в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, наилучшие прогностические возможности для обоих исходов продемонстрировали нейронные сети, в то время как прогностические возможности логистических регрессионных моделей и деревьев классификации были существенно ниже и сопоставимы между собой.

Характеристики нейронных сетей для прогнозирования жизнеугрожающих осложнений ВЗК и подгруппы ургентных хирургических осложнений ВЗК представлены в таблице 5. Доля верно классифицированных категорий в тестовой («проверочной») выборке составляла 97,1% для первого варианта исхода, и 98,3% для второго варианта исхода.

Рисунок 3.
Структура оперативных вмешательств по поводу ургентных хирургических жизнеугрожающих осложнений ВЗК (n = 25)
Figure 3.
Composition of surgical intervention for urgent surgical life-threatening complications of IBD (n = 25)

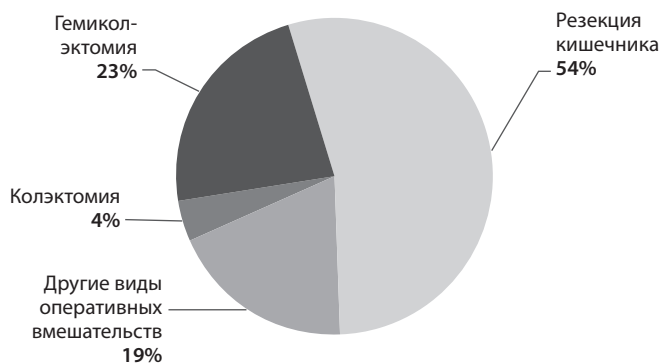


Таблица 4.
Диагностические показатели математических моделей
Примечание:
* показатели представлены для тестовой выборки
Table 4.
Diagnostic indicators of mathematical models

| Метод построения прогностической модели | Вариант метода | Общая доля правильных ответов (%) | Чувствительность (%) | Специфичность (%) |
|---|---------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------|
| Прогнозирование жизнеугрожающих осложнений | | | | |
| Бинарная логистическая регрессия | «Enter» | 76,9 | 78,4 | 75,1 |
| | «Forward» | 77,4 | 69,5 | 85,3 |
| | «Backward» | 77,8 | 80,4 | 75,1 |
| Деревья классификации | «CHAID» | 77,3 | 87,0 | 68,2 |
| | «Exhaustive CHAID» | 77,3 | 87,0 | 68,2 |
| | «CRT» | 79,2 | 89,1 | 69,8 |
| | «QUEST» | 75,4 | 89,1 | 62,4 |
| | Нейронная сеть* | «Многослойный перцептрон» | 97,1 | 100,0 |
| Прогнозирование ургентных хирургических осложнений | | | | |
| Бинарная логистическая регрессия | «Enter» | 86,7 | 88,3 | 84,9 |
| | «Forward» | 86,5 | 88,3 | 84,5 |
| | «Backward» | 86,9 | 88,3 | 85,3 |
| | «CHAID» | 88,0 | 92,3 | 83,8 |
| Деревья классификации | «Exhaustive CHAID» | 88,0 | 92,3 | 83,8 |
| | «CRT» | 86,9 | 84,6 | 89,1 |
| | «QUEST» | 89,3 | 96,2 | 82,6 |
| Нейронная сеть* | «Многослойный перцептрон» | 98,3 | 100,0 | 96,6 |

Таблица 5.
Характеристики нейронных сетей
Table 5.
Characteristics of neural networks

| Параметр нейронной сети | Модель | |
|---|--|--|
| | Прогнозирование жизнеугрожающих осложнений | Прогнозирование urgentных хирургических осложнений |
| Обучающая выборка,% | 72,2 | 66,8 |
| Тестовая выборка,% | 27,8 | 33,2 |
| Количество слоев нейронной сети | 3 | 3 |
| Количество нейронов входного слоя | 40 | 36 |
| Количество нейронов скрытого слоя | 9 | 5 |
| Количество нейронов выходного слоя | 2 | 2 |
| Доля верно классифицированных категорий в обучающей выборке,% | 100 | 99,4 |
| Доля верно классифицированных категорий в тестовой выборке,% | 97,1 | 98,3 |
| Площадь под ROC-кривой | 1,000 | 0,999 |

Таблица 6.
Предикторы, включенные в нейросетевые модели
Table 6.
Predictors included in neural network models

| Предиктор | Наличие предиктора в модели | |
|--|--|--|
| | Прогнозирование жизнеугрожающих осложнений | Прогнозирование urgentных хирургических осложнений |
| Пол | Включен | Включен |
| Вариант ВЗК (ЯК/БК) | Включен | Включен |
| Вариант течения (острое, хроническое рецидивирующее, хроническое непрерывное) | Включен | Включен |
| Возраст постановки диагноза ВЗК | Включен | Включен |
| длительность периода наблюдения от момента постановки диагноза до момента оценки риска развития жизнеугрожающих осложнений | Включен | Включен |
| Наличие сопутствующих заболеваний | Включен | Включен |
| Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний | Включен | Включен |
| Наличие периферической артропатии в анамнезе | Включен | Включен |
| Наличие осевой артропатии в анамнезе | Включен | Включен |
| Наличие поражения слизистых оболочек в анамнезе | Включен | Не включен |
| Наличие поражения кожи в анамнезе | Включен | Включен |
| Наличие поражения глаз в анамнезе | Включен | Включен |
| Наличие нежизнеугрожающих осложнений ВЗК в анамнезе | Включен | Включен |
| Применение препаратов 5-АСК в анамнезе | Включен | Включен |
| Применение глюкокортикоидов в анамнезе | Включен | Включен |
| Применение иммуносупрессоров в анамнезе | Включен | Включен |
| Применение препаратов ГИБТ в анамнезе | Включен | Не включен |
| Приверженность пациента назначенной терапии | Включен | Включен |

Перечень предикторов, отобранных нейронными сетями в процессе их обучения для включения в модели, представлен в таблице 6: для прогнози-

рования жизнеугрожающих осложнений используются 18 предикторов, для прогнозирования urgentных хирургических осложнений – 16 предикторов.

Обсуждение результатов

Таким образом, разработаны математические модели прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений и подгруппы urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений с использованием различных методов, из которых наибольшей

прогностической способностью, пригодной для использования в практическом здравоохранении, обладали нейросетевые модели.

Следует отметить, что нейросетевая прогностическая модель для подгруппы urgentных

хирургических осложнений имела большую прогностическую способность, что, вероятно, связано с патогенетической гомогенностью развивающихся на фоне ВЗК осложнений хирургического профиля, по сравнению с патогенетической разнородностью широкого перечня возможных жизнеугрожающих осложнений в целом. Также обращает на себя участие в обеих моделях предиктора – продолжительности наблюдения пациента, так как риск развития жизнеугрожающих осложнений меняется со временем течения заболевания [11].

Ключевым преимуществом полученных моделей были высокие значения диагностических показателей. Тем не менее, как и для метода нейросетевого моделирования в целом, недостатком такого типа моделирования является отсутствие какой-либо доступной описанию и анализу ин-

формации о тех сложных связях между явлениями, на основании которых были построены нейросетевые модели [18, 19]. Данная особенность нейросетевого моделирования не позволяет напрямую получить новые фундаментальные и прикладные научные знания о патогенетических особенностях течения ВЗК на фоне влияния демографических, клинических, генетических, медикаментозных и прочих факторов, которые в свою очередь также существуют в рамках сложных процессов взаимодействия.

Тем не менее, целью исследования было получение пригодной для практического использования модели прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, и применение нейросетевого анализа в полной мере позволило данную цель реализовать.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

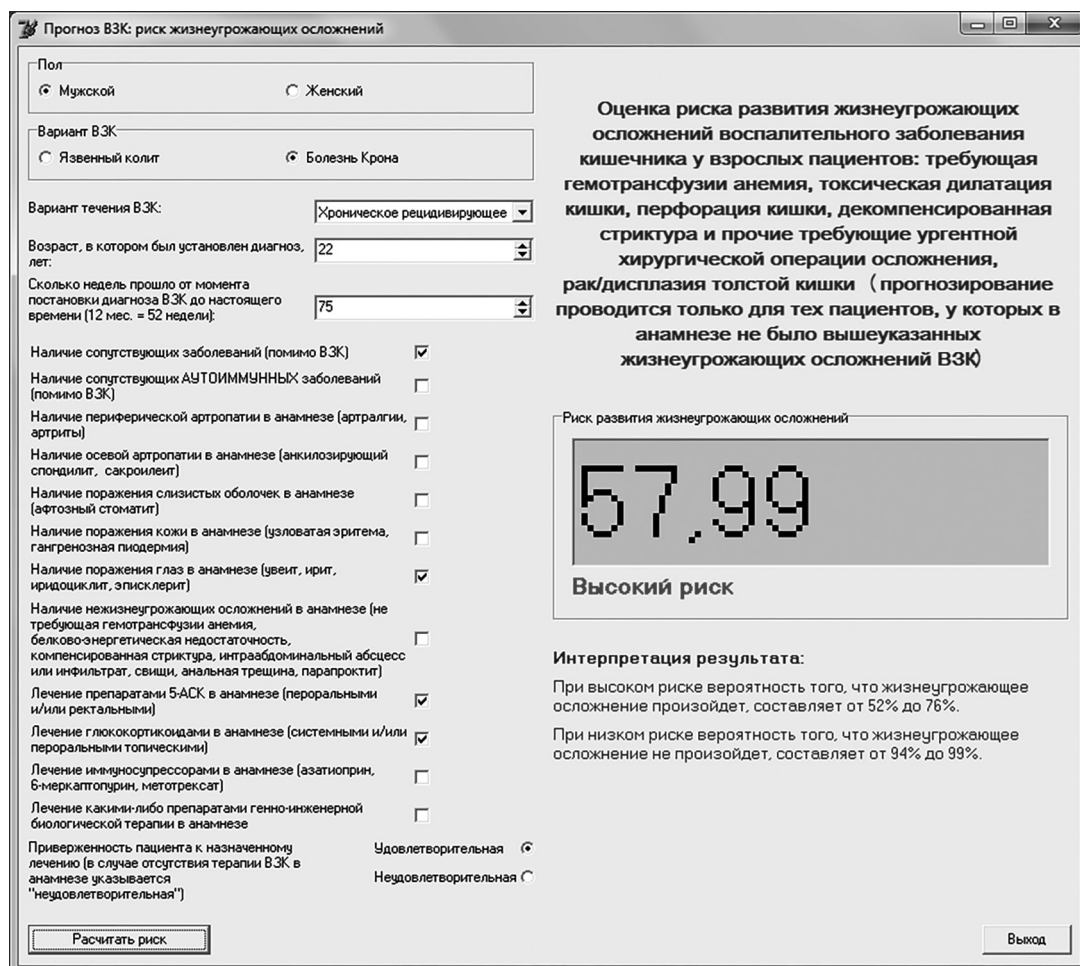
На основании представленных выше нейросетевых моделей были разработаны 2 программных продукта:

1. Программа «Прогноз ВЗК – риск жизнеугрожающих осложнений» (авторы: Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Гржибовский А. М.) [22].

2. Программа «Прогноз ВЗК – риск urgentных хирургических осложнений» (авторы: Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Гржибовский А. М.) [23].

Программы функционируют на операционных системах WindowXP/Vista/7/8/10/11, пользовательский интерфейс программ представлен на рис. 4 и 5.

Рисунок 4. Пользовательский интерфейс программы «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений»
Figure 4. User interface of the program “IBD prognosis: risk of life-threatening complications”



Программы доступны для загрузки на информационном портале гастроэнтерологической службы Санкт-Петербурга (www.spbgastro.ru).

Диагностические показатели и интерпретация результатов использования данных программ представлены в таблицах 7 и 8 соответственно.

Выявление высокого риска развития жизнеугрожающего осложнения может служить основанием для принятия решения о тщательной оценке клинической картины заболевания и усилении терапии путем использования различных групп препаратов базисной терапии ВЗК, в т. ч. путем использования препаратов ГИБТ.

Ключевым преимуществом использования данных программ является возможность их широкого использования в рутинной клинической практике:

исходная информация обо всех вводимых в программы показателях может быть получена в процессе субъективного и объективного обследования пациента в рамках амбулаторного приема или при поступлении в стационар, без необходимости проводить какие-либо лабораторные и инструментальные исследования, что является серьезным фактическим ограничением использования подобных программных инструментов на рабочем месте врача. В пользовательском интерфейсе программ представлена терминология, соответствующая той, которая используется в актуальных клинических рекомендациях Минздрава России и Российской гастроэнтерологической ассоциации касательно ведения пациентов с ЯК и БК, что исключает ошибки в интерпретации данных, которые вводятся в программу врачом.

Рисунок 5.

Пользовательский интерфейс программы «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений» Figure 5. User interface of the program “Prognosis of IBD: risk of urgent surgical complications”

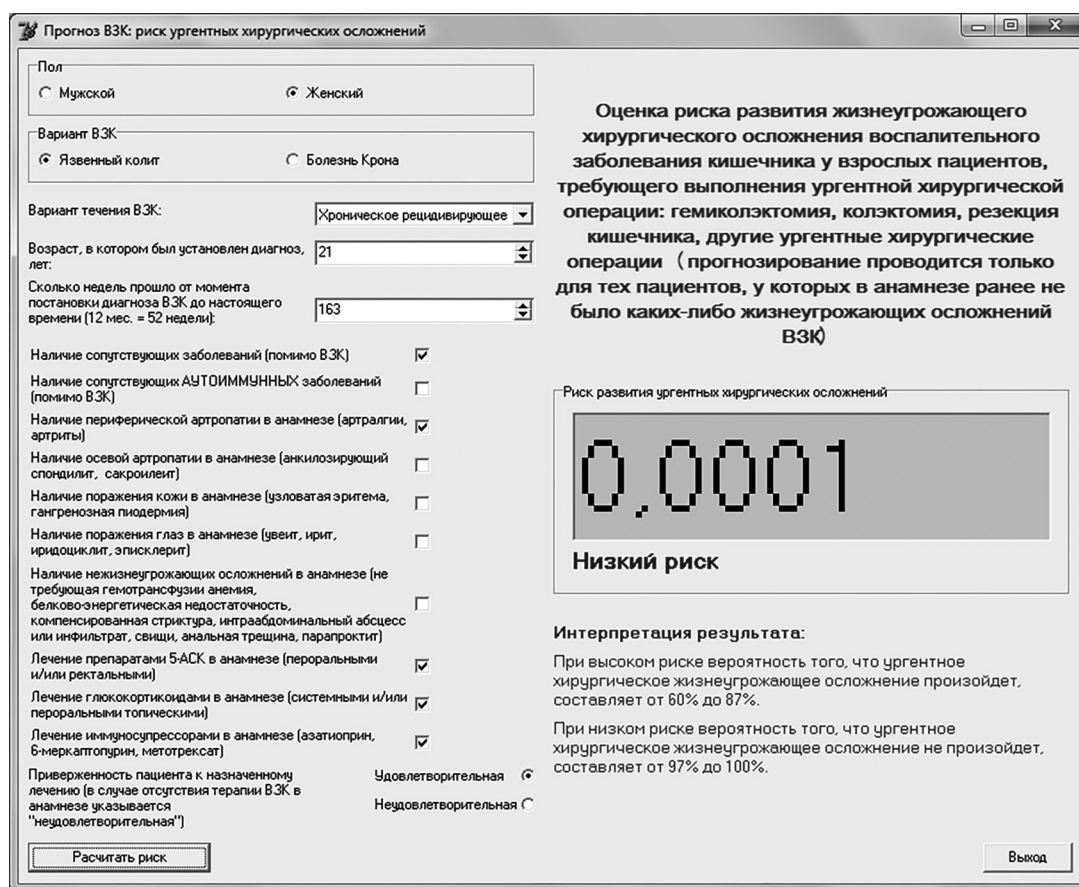


Таблица 7.

Диагностические показатели программ Table 7. Diagnostic indicators of programs

| Показатель | Программа «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений» | Программа «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений» |
|--|--|--|
| | Значение (95% ДИ) | |
| Чувствительность | 84,8% (71,8–92,4) | 92,3% (75,9–97,9) |
| Специфичность | 91,4% (87,3–94,3) | 97,4% (94,7–98,7) |
| Прогностическая ценность положительного результата | 65,0% (52,4–75,8) | 77,4% (60,2–87,4) |
| Прогностическая ценность отрицательного результата | 97,0% (93,9–98,5) | 99,2% (97,2–99,8) |
| Точность | 90,4% (86,5–93,3) | 96,9% (94,2–98,4) |

Таблица 8.
Интерпретация
результатов
использования
программ
Table 8.
Interpretation of
results of programs'
using

| Результат оценки риска программой | «Высокий риск» | «Низкий риск» |
|--|---|---|
| Программа «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений» | Вероятность того, что жизнеугрожающее осложнение произойдет, составляет от 52% до 76% | Вероятность того, что жизнеугрожающее осложнение не произойдет, составляет от 94% до 99% |
| Программа «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений» | Вероятность того, что urgentное хирургическое жизнеугрожающее осложнение произойдет, составляет от 60% до 87% | Вероятность того, что urgentное хирургическое жизнеугрожающее осложнение не произойдет, составляет от 97% до 100% |

Заключение

Полученный практический результат проведенного исследования в форме разработки программных инструментов прогнозирования течения ВЗК в полной мере отвечает принципам трансляционной медицины [24], предполагающим трансфер научных знаний от фундаментальных и прикладных исследований к практическому использованию «у постели больного». Разработанные программные

продукты в полной мере применимы в рутинной клинической практике врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики и позволяют прогнозировать развитие жизнеугрожающих осложнений у пациентов с ВЗК на основании клинических особенностей течения заболевания, демографических данных и особенностей специфической терапии ВЗК.

Литература | References

- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E. A. et al. Project of clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2019;18(4):7–36. (in Russ.) Doi: 10.33878/2073–7556–2019–18–4–7–36.
Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Белоусова Е. А. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. Doi: 10.33878/2073–7556–2019–18–4–7–36.
- Ivashkin V.T., Shelygin Y. A., Abdulganieva D. I. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (project). *Coloproctology*. 2020;19(2):8–38. (in Russ.) Doi: 10.33878/2073–7556–2020–19–2–8–38.
Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Абдулганиева Д. И. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. Doi: 10.33878/2073–7556–2020–19–2–8–38.
- Flynn S. Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *SurgClin North Am*. 2019; 99(6):1051–1062. Doi 10.1016/j.suc.2019.08.001
- Hodson R. Inflammatory bowel disease. *Nature*. 2016;540(7634): S97. Doi: 10.1038/540s97a
- Veselov A.V., Belousova E. A., Bakulin I.G et al. Economic burden and current status of the drug supply management for immune inflammatory diseases (by example of ulcerative colitis and Crohn's disease) in Russian Federation. *Problems of social hygiene, health care and history of medicine*. 2020;28(S2):1137–1145. (in Russ.) Doi: 10.32687/0869–866X-2020–28-s2-1137–1145.
Веселов А. В., Белоусова Е. А., Бакулин И. Г. и соавт. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(S2):1137–1145. Doi: 10.32687/0869–866X-2020–28-s2-1137–1145.
- Uspenskiy Y.P., Ivanov S. V., Fominikh Yu. A., Galagudza M. M. Features of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg and peculiarities of basic therapy in the regional healthcare system: cross-sectional study results. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6):29–39. (In Russ.) Doi 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–29–39.
Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Галагудза М. М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;190(6):29–39. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–29–39.
- Shchukina O. B. Ivanov S. V., Shotik A. V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *University Therapeutic Journal*. 2021;1:58–70. (in Russ.)
Шукина О. Б., Иванов С. В., Шотик А. В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита. *University Therapeutic Journal*. 2021;1:58–70.
- Shchukina O. B. Ivanov S. V., Shotik A. V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *University Therapeutic Journal*. 2021;1:71–85. (in Russ.)
Шукина О. Б., Иванов С. В., Шотик А. В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению болезни Крона. *University Therapeutic Journal*. 2021;1:71–85.
- Ivanov S.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Khoroshilov I.E. The relationship between undernutrition and anemia in ulcerative colitis patients: a cross-sectional study results. *University Therapeutic Journal*. 2019;1(1):6–13.
- Uspenskiy Y.P., Fominykh Y. A., Nadzhafova K. N., Veduta O. I. Pathogenetic mechanisms of the formation of anemic syndrome in patients with inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet*. 2021;20:29–34. (in Russ.) Doi: 10.33667/2078–5631–2021–20–29–34.

- Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Наджафова К. Н., Ведута О. И. Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский алфавит*. 2021;20:29–34. Doi: 10.33667/2078–5631–2021–20–29–34.
11. Koliiani-Pace J.L., Siegel C. A. Prognosticating the Course of Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29(3):395–404. doi: 10.1016/j.giec.2019.02.003.
 12. Sharashova E.E., Kholmatova K. K., Gorbatova M. A., Grjibovski A. M. Application of the multivariable logistic regression analysis in healthcare using SPSS software. *Science and Healthcare*. 2017;4:5–26. (in Russ.)
Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и Здравоохранение*. 2017;4:5–26.
 13. Narkevich A.N., Vinogradov K. A., Paraskevopulo K. M., Grjibovski A. M. Intelligent Data Analysis in Biomedical Research: Artificial Neural Networks. *Human Ecology*. 2021;4:55–64. (In Russ.) doi:10.33396/1728–0869–2021–4–55–64.
Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Параскевопуло К. М., Мамедов Т. Х. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: нейронные сети. *Экология человека*. 2021;4:55–64. doi:10.33396/1728–0869–2021–4–55–64.
 14. Siegel C.A., Horton H., Siegel L. S. et al. A validated web-based tool to display individualized Crohn's disease predicted outcomes based on clinical, serologic and genetic variables. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(2):262–71. doi: 10.1111/apt.13460.
 15. Park Y., Cheon J. H., Park Y. L., Ye B. D. et al. IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). Development of a Novel Predictive Model for the Clinical Course of Crohn's Disease: Results from the CONNECT Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(7):1071–1079. doi: 10.1097/MIB.0000000000001106.
 16. Khan N., Patel D., Shah Y., Lichtenstein G, Yang Y. X. A Novel User-Friendly Model to Predict Corticosteroid Utilization in Newly Diagnosed Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):991–997. doi: 10.1097/MIB.0000000000001080.
 17. Cesarini M., Collins G..S, Ronnblom A., et al. Predicting the individual risk of acute severe colitis at diagnosis. *J Crohns Colitis* 2017;11(3):335–341. Doi 10.1093/ecco-jcc/jjw159.
 18. Meldo A.A., Utkin L. V., Trofimova T. N. Artificial intelligence in medicine: current state and main directions of development of intellectual diagnostics. *Radiation diagnostics and therapy*. 2020;11(1):9–17. (In Russ.) doi: 10.22328/2079–5343–2020–11–1–9–17.
 19. Guliyeva A. A. Development of artificial intelligence based on neural networks. *Actual research*. 2022;34(113):6–9. (In Russ.)
Гулиева А. А. Развитие искусственного интеллекта на основе нейронных сетей. *Актуальные исследования*. 2022;34(113):6–9.
 20. Grjibovski A.M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Analysis of nominal and ordinal data using Statistica and SPSS software. *Science and Healthcare*. 2016;6:5–39. (In Russ.)
Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и Здравоохранение*. 2016;6:5–39.
 21. Narkevich A.N., Vinogradov K. A., Grjibovski A. M. Intelligent Data Analysis in Biomedical Research: Classification Trees. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;3:54–64 (In Russ.)
Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Гржибовский А. М. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: деревья классификации. *Экология человека*. 2021;3:54–64.
 22. Uspenskiy Y.P., Ivanov S. V., Fominykh Y. A., Grjibovski A. M. Prognosis of IBD – the risk of life-threatening complications. Certificate of registration of the computer program 2023613644, 17.02.2023. Application No. 2022683673 dated 02.12.2022. (In Russ.)
Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Гржибовский А. М. Прогноз ВЗК – риск жизнеугрожающих осложнений. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023613644, 17.02.2023. Заявка № 2022683673 от 02.12.2022.
 23. Uspenskiy Y.P., Ivanov S. V., Fominykh Y. A., Grjibovski A. M. Prognosis of IBD – the risk of urgent surgical complications. Certificate of registration of the computer program 2022684897, 19.12.2022. Application No. 2022683638 dated 02.12.2022. (In Russ.)
Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Гржибовский А. М. Прогноз ВЗК – риск urgent хирургических осложнений. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022684897, 19.12.2022. Заявка № 2022683638 от 02.12.2022.
 24. Shlyakhto E.V., Konradi A. O., Galagudza M. M. Translational medicine: yesterday, today, tomorrow. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;1:47–51. (In Russ.)
Шлякто Е. В., Конради А. О., Галагудза М. М. Трансляционная медицина: вчера, сегодня, завтра. *Вестник Росздравнадзора*. 2016. № 1. С. 47–51.