DOI: 10.12737/1024-6177-2022-2-64-73

Т.Е.Тюлькова[1], П. Ф. Чернавин[2], Н. П. Чернавин[2], Ю.П. Чугаев[3], И.А.Черняев[3], В.Н.Панкращенко[4]

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ЛИЦ С МИНИМАЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ, ВЫЯВЛЕННЫМИ НА РЕНТГЕНОГРАММЕ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

[1]Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава РФ, 127473, Москва

[2]Уральский Федеральный университет им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург

[3]Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

[4]Государственный академический университет гуманитарных наук, Москва

Контактное лицо: Панкращенко Виктор Николаевич: vpankrashchenko@gaugn.ru

Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 23% населения Земли инфицированы туберкулёзной палочной - M.tuberculosis. Для каждого инфицированного сохраняется вероятность перехода от состояния латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ, LTBI) в активный туберкулёз. ВОЗ считает необходимыми условием победы над туберкулёзом своевременное выявление данных пациентов и лечение ЛТИ. Ранее выявление перехода ЛТИ в активный туберкулёз представляет определенную сложность из-за отсутствия клинически и рентгенологически различимых симптомов начала развития заболевания, поэтому на помощь клиницистам приходят иммунодиагностика, в том числе с применением кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным и методы клинической лабораторной диагностики.

Целью нашего исследования было продемонстрировать возможность применения системы искусственного интеллекта для выявления уровня активности туберкулезной инфекции у детей с наличием малых туберкулезных изменений органов дыхания, определяемых лучевыми методами.

Материал и методы. Всего в исследование было включено 489 пациентов, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях, в том числе: основная группа – обучающая выборка, состоящая из пациентов с подтверждённым активным туберкулёзом (n1 = 369); контрольная группа – тестовая выборка из пациентов, у которых возбудитель находился в неактивной форме (n2 = 120). В качестве переменных для расчетов использовались клинические, анамнестические, лабораторные параметры и данные лучевых методов обследования пациентов, полученные рутинными методами, в соответствии с действующими стандартами и клиническими рекомендациями по оказанию специализированной медицинской помощи по профилю «рофилюскойо, что не потребовало дополнительных инвазивных вмешательств, оборудования и материальных затрат. Указанные выше результаты обследования: возраст, пол, данные анамнеза, наличие вакцинации БЦЖ, показатели биохимического состава крови в динамике, рентгенологические признаки, формализованные по бинарному принципу (наличие/отсутствие), из первичной медицинской документации заносились в базу данных исследования на основе электронных таблиц MS Excel для последующей обработки.На начальном этапе для проведения расчетов был использован комплекс программ Wolfram Mathematica, в которой проводились расчеты шестью классическими методами машинного обучения (МО): Logistic Regression, Naive Bayes, Nearest Neighbors, Neural Network и Random Forest.

Результаты проведенных расчетов на основе комбинаций категориальных признаков не устроили нас по качеству прогноза и мы перешли к поиску решающего правила на основе количественных признаков. Все методы значительно лучше прогнозировали наличие заболевания, чем его отсутствие. Метод Random Forest показал наилучшие результаты, как для категориальных, так и количественных признаков, однако для принятия клинических решений интерпретация его результатов была невозможна. Убедившись в неоптимальности применения классических методов МО, было принято решение применить авторскую математическую модель комитетных конструкций с возможностью минимальной коррекции условий при существенно разной мощности разделяемых множеств и последующей геометрической интерпретацией результатов. В результате применения метода были выделены 7 наиболее информативных параметров для создания решающего правила, позволяющего выделять среди лиц с подозрением на туберкулез тех пациентов, у кого возбудитель неактивен и которым лечение не требуется. В процессе исследований мы пришли к выводу, что метод комитетов в геометрической постановке позволяет локализовать в пространстве признаков области, соответствующие больным и здоровым пациентам из обучающей выборки. Эти области однозначно описываются в виде системы неравенств и легко объяснимы медицинским работникам и позволяют перейти от геометрической интерпретации к содержательной, то есть находить причинно-следственные связи между положением лабораторных параметров в определенной области и состоянием пациента.

Ключевые слова: *машинное обучение, латентная туберкулёзная инфекция, искусственный интеллект, метод комитетов*

Для цитирования: Тюлькова Т.Е., Чернавин П. Ф., Чернавин Н. П., Чугаев Ю.П., Черняев И.А., Панкращенко В.Н. Практическое применение методов машинного обучения на примере определения активности туберкулезного процесса у лиц с минимальными туберкулезными изменениями, выявленными на рентгенограмме органов грудной клетки // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 2. С. 64–73. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-2-64-73

DOI: 10.12737/1024-6177-2022-2-64-73

Practical Application of Machine Learning Methods on the Example of Determining the Activity of the Tuberculosis Process in Persons with Minimal Tuberculosis Changes Detected on Chest X-ray

T.E.Tulkova[1], P.F.Chernavin[2], N.P.Chernavin[2], Yu.P.Chugaev[3], I.A.Cherniaev[3], V.N.Pankrashchenko[4]

[1]National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia
[2]Ural Federal University 19, Mira st., 620002, Yekaterinburg, Russian Federation
[3]Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation
[4]State Academic University For The Humanities, Moscow, Russia

Contact person: Pankrashchenko Victor Nicolaevich: vpankrashchenko@gaugn.ru

Abstract

Background: According to the World Health Organization (WHO), over 23% of the human population infected with tuberculosis bacilli - M.tuberculosis. For each infected person, the likelihood of a transition from a state of latent tuberculosis infection (LTBI) to active tuberculosis remains. WHO considers testing and treatment for LTBI in groups at high risk of reactivations as a necessary condition for tuberculosis elimination. Early detection of the transition of LTBI into active tuberculosis presents a certain difficulty due to the absence of clinically and radiographically distinguishable symptoms of the onset of the disease, therefore, immunodiagnostics, including the use of a skin test with a recombinant tuberculosis allergen, and methods of clinical laboratory diagnostics come to the aid of clinicians.

The objective of our study was to demonstrate the possibilities of using an artificial intelligence system to identify the level of activity of tuberculosis infection in children with the presence of small tuberculosis changes in the respiratory organs, detected by X-ray.

Material and methods The total number of patients registered in anti-tuberculosis institutions enrolled in the study was 489, including: the main group - a training sample consisting of patients with confirmed active tuberculosis (n1 = 369); the control group - a test sample of patients in whom the pathogen was in an inactive form (n2 = 120). As variables for calculations: anamnesis, laboratory parameters and X-ray data, were obtained by routine methods and used in accordance with current national standards of care and clinical guidelines, which did not require additional invasive interventions, equipment and material costs. The above survey results: age, gender, medical history, BCG vaccination, blood biochemical parameters in dynamics, X-ray signs, formalized according to the binary principle (presence / absence), were retrieved from patients files into the study database based on MS Excel spreadsheets for further processing.

At the initial stage, the Wolfram Mathematica software package was used for calculations; six classical machine learning (ML) methods were carried out: Logistic Regression, Naive Bayes, Nearest Neighbors, Neural Network and Random Forest.

Results: The results of the calculations based on combinations of categorical features did not suit us in terms of the quality of the forecast, and we proceeded to the search for a decision rule based on quantitative features. All spelled above methods predicted the presence of the disease significantly better than its absence. The Random Forest method showed the best results for both categorical and quantitative traits, however, interpretation of its results was not possible for clinical decision making. Convinced of the non-optimality of applying classical ML methods, it was decided to apply the author's committee machine method with the possibility of minimal correction of conditions for significantly different cardinalities of the separable sets and subsequent geometric interpretation of the results. As a result of the application of the committee machine method, 7 most informative parameters were identified to create a decision rule that makes possible to distinguish patients with inactive pathogen and who do not require treatment in children with suspected tuberculosis.

Conclusion: the committee machine method in a geometric formulation lead to localize areas in the feature space that correspond to sick and healthy patients from the training sample. That areas were unambiguously described in the form of a system of inequalities and could be easily explained to clinicians and allow moving from a geometric interpretation to a meaningful description of cause-and-effect relationships between the laboratory parameters in a certain area and the patient's condition.

Keywords: *machine learning, latent tuberculosis infection, artificial intelligence, committee machine method*

For citation: Tulkova TE, Chernavin PF, Chernavin NP, Chugaev YuP, Cherniaev IA, Pankrashchenko VN. Practical Application of Machine Learning Methods on the Example of Determining the Activity of the Tuberculosis Process in Persons with Minimal Tuberculosis Changes Detected on Chest X-ray Clinical Bulletin. 2022.2:64-73. (In Russian) DOI: 10.12737/1024-6177-2022-2-64-73

Введение

Особенность туберкулёза определена свойствами возбудителя (M.tuberculosis) и реакцией иммунной системой человеческого организма на его внедрение. В 95 % случаев факторы врожденного иммунитета способствуют элиминации M.tuberculosis [7]. При длительном и/или постоянном контакте с источником инфекции – больным туберкулезом происходит прорыв первого барьера и в очаг инфекции привлекаются иммунокомпетентные клетки, формируя туберкулезные гранулемы, как проявление гиперчувствительности замедленного типа. В гранулёмах M.tuberculosis могут длительно персистировать, ожидая подходящего момента для размножения. Данное состояние получило название латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ, LTBI) [12]. Длительность этого состояния определяется балансом сил между резистентностью макроорганизма и вирулентностью микроорганизма [4, 10, 9, 6]. Активация инфекции может происходить за счет факторов риска, под воздействием которых проживает до 90% населения планеты. [2, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20] Наиболее заметно влияние перехода ЛТИ в клинически выраженное заболевание в странах с низким уровнем заболеваемости туберкулёзом, например: в США до 80% новых случаев заболевания проявляются в результате конверсии ЛТИ. [1, 8] В связи с большим числом инфицированных и возможностью перехода ЛТИ в туберкулез, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает, что сохраняется значительный потенциал распространения возбудителя в обществе [11, 5]. В настоящее время ВОЗ считает не-

обходимыми условиями победы над туберкулёзом: своевременное выявление, распознавание пациентов из групп максимального риска заболевания и лечение ЛТИ для предотвращения перехода данного состояния в клинически выраженный туберкулёз [11]. Несмотря на наличие зарегистрированных диагностических тестов (кожная проба с аллергеном туберкулезным очищенным (туберкулин) и/или аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) - Диаскинтест [26], QuantiFERON-TB Gold IT [28, 29, 30], T-SPOT.TB [32]), в профессиональном сообществе по-прежнему остаются актуальными вопросы выявления ЛТИ, а также поиск предикторов реактивации M.tuberculosis и развития туберкулеза. Выявление ранних признаков перехода ЛТИ в активный туберкулёз представляет определенную сложность, так как у большинства пациентов на фоне реактивации инфекции длительно отсутствуют как локальные проявления, так и клинические симптомы [21]. Особенно остро встает вопрос о тактике ведения пациента при обнаружении у него кальцинатов внутригрудных лимфатических узлов и/или легочной ткани. В этих случаях перечисленные диагностические тесты не помогают дифференцировать латентную инфекцию от туберкулеза [34]. В практике врача - фтизиатра наиболее часто активность специфического воспаления при наличии минимальных туберкулезных изменений определяют при динамическом наблюдении [39]. Пациенту с интервалом в 2 месяца проводят лучевое исследование органов грудной клетки: рентгенологическим методом и/или с применением компьютерной томографии. При активном процессе отмечается динамика в виде уменьшения - увеличения очагов, уплотнения кальцинатов. Однако для этого необходим интервал времени и дополнительная лучевая нагрузка. Наиболее близок к решению проблемы установления активности остаточных туберкулезных изменений в лабораторных условиях метод определения уровней белковых фракций, альбуминов, преальбуминов общего белка и его фракции: α1, α2, β и γ-фракции [38]. При одновременном увеличении α1 и α2-фракций делается предположение об остром неспецифическом процессе, в то время как при увеличении только α2 при снижении альбуминов и/или преальбуминов - о специфическом (чаще - туберкулезном) воспалении. Однако для данного метода не определены границы показателей, разграничивающие активную и латентную инфекции, не установлены закономерности между уровнями белков и другими параметрами (гематологическими показателями), способными определить дисфункции в иммунном ответе, характерные для активного процесса.

Таким образом, сохраняется состояние неопределённости границ между здоровьем и болезнью, что представляет собой как клиническую так и организационную проблему [44]. Вследствие этого, методы, способные различать активную и покоящуюся популяцию возбудителя, крайне востребованы у лиц с минимальными туберкулезными изменениями, в том числе с кальцинатами. Эти методы должны быть воспроизводимы в учреждениях общего профиля, независимо от географических условий и оснащенности лаборатории. [33]. Подходы к решению данной проблемы в современном состоянии, возможно, следует искать в результатах анализа больших объёмов клинических данных, которые собираются и накапливаются в медицинской документации и информационных системах для каждого пациента в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи. [43] В условиях кадрового дефицита специалистов рутинная обработка больших объёмов клинических данных и поиск взаимосвязей показателей без применения специальных средств чрезвычайно трудозатратны. Как показывает практика, значительный объём данных требует машинной обработки [40, 41, 42]. Для достоверной интегральной оценки результатов комплексного обследования пациента и нахождения и закономерностей в статике и в динамике значимую помощь могут оказать интеллектуальные системы обработки информации, освобождая время врачей для решения клинических задач.

Целью нашего исследования было продемонстрировать возможность применения системы искусственного интеллекта для выявления активности туберкулезной инфекции у детей с наличием малых туберкулезных изменений.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты: дети с малыми остаточными туберкулёзными изменениями, имеющие положительный результат теста с антигеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) - Диаскинтест [26]. Клинические, анамнестические, лабораторные параметры и данные лучевых методов обследования пациентов были получены в соответствии с действующими стандартами и клиническими рекомендациями по оказанию специализированной медицинской помощи по профилю «фтизиатрия» и не потребовали дополнительных инвазивных вмешательств, оборудования и материальных затрат. Всего в исследование было включено 489 пациентов, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях, в том числе: основная группа - пациенты с подтверждённым активным туберкулёзом - 369 человек; контрольная группа - 120 пациентов, у которых возбудитель находился в неактивной форме. Результаты обследования из первичной медицинской документации для последующей обработки заносились в базу данных исследования на основе электронных таблиц MS Excel. Учитывали следующие признаки: возраст, пол, данные анамнеза, наличие вакцинации БЦЖ, особенности раннего периода первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) (вираж, тубинфицирование, гиперергическая реакция на туберкулин, результат неизвестен); количество лет, прошедших после изменения туберкулиновой чувствительности до выявления изменений, выявляемых рентгенологически (цифра, соответствующая количеству лет), наличие и длительность контакта с больным туберкулезом, уровень социальной адаптации семьи, показатели общего анализа крови в динамике (абсо-

лютные и относительные значения: эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, эозинофилы, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ); показатели биохимического состава крови в динамике (уровень глюкозы, общий белок, альбумины, α1-фракция глобулинов, α2-фракция глобулинов, β - фракция глобулинов, γ-фракция глобулинов, альбумино-глобулиновый коэффициент (А\Г). Особое внимание было уделено рентгенологическим признакам, которые были формализованы и заносились в базу данных исследования по бинарному принципу (наличие/отсутствие): наличие кальцинатов, инфильтрация, фокус, овоидный очаг, очаговое образование, отсев, ателектаз, след от очага, фиброз, зоны склероза, усиление сосудистого рисунка, понижение пневматизации, диффузные изменения, участки «матового стекла», каверна, деструкция, распад, наличие плевральной жидкости, спайки, утолщение плевры, тяжистость, расширеный корень легкого, увеличенные внутригрудных лимфатических узлов, уплотнение лимфатических узлов, расширение/деформация бронхов, бронхоэктазы.

На начальном этапе для проведения расчетов был использован комплекс программ Wolfram Mathematica, в которой оператор Classify позволяет проводить расчеты шестью классическими методами машинного обучения (МО). Первая информация, которая появляется при поступлении пациента – это анамнез. Поэтому мы приняли решение: проверить возможность постановки диагноза на основе наличия кальцинатов, возраста и данных анамнеза, то есть восьми входных параметров. Так как среди параметров существуют категориальные, попробовали придать им численный вид следующим образом. Врач - эксперт ставил баллы в зависимости от его субъективной оценки влияния категориальных параметров на вероятность заболевания. В табл. 1 это обозначено как кодировка числами. Понимая, что такое ранжирование носит достаточно условный характер, были проведены расчеты, где разные категориальные признаки кодировались просто отличающимися символами. В таблице это обозначено как кодировка символами.

Таблица 1.

Процент правильной идентификации пациентов различными методами классификациями на основании 8 параметров

Percentage of correct identification of patients based on 8 parameters by various classification methods

№	Методы	Кодировка числами		Кодировка символами	
		Здоровые	Больные	Здоровые	Больные
1	LogisticRegression	36.84	92.78	43.86	96.11
2	NaiveBayes	26.32	91.11	29.82	91.11
3	NearestNeighbors	73.68	97.78	59.65	97.22
4	NeuralNetwork	43.86	92.22	73.68	92.22
5	SupportVectorMachine	28.07	95.00	75.44	94.44
6	RandomForest	29.31	98.01	87.72	97.9

Кроме того, мы приняли решение в начале провести расчеты на всей генеральной выборке, так как если результаты нас не устроят, то разбивать генеральную выборку на обучающую и тестовую не имеет смысла.

Как видно из приведенной таблицы, наилучший результат получается методом случайного леса. Отметим, что все методы значительно лучше прогнозируют наличие заболевания, чем его отсутствие. Очевидно, что такая разница в качестве прогнозов происходит из-за несбалансированности классов, но несбалансированность классов соответствует реальной ситуации и выравнивать ее искусственно нам не хотелось. Естественно, что такие результаты нас не устраивали, так как основной задачей было научиться среди лиц с подозрением на туберкулез, выделять тех, у кого возбудитель неактивен и к ним надо применять другие меры профилактики. Это необходимо делать не из-за высокой стоимости назначаемой терапии, но в связи с потенциальным гепатотоксическим действием на организм противотуберкулёзных препаратов [с 41:12, 53].

Другая существенная проблема - это влияние кодировки категориальных признаков на результаты решения. Вроде бы, благое желание за счет эксперта проставить баллы, дало результат хуже, чем просто кодировка некоторыми символами. По работе с категориальными признаками, имеется достаточно много серьезных исследований. Мы не будем их описывать, а для наших дальнейших исследований использовали символьную кодировку категориальных признаков и методы с 3 по 6, как показавшие наилучший результат. Мы провели большое количество расчетов на основе различных комбинаций из категориальных признаков (анамнез + данные лучевого метода обследования), но ни один из результатов расчетов нас не устроил по качеству прогноза. Поэтому мы перешли к поиску решающего правила на основе количественных признаков.

Результаты расчетов классическими методами в случае, если все признаки количественные

Следующая за анамнезом информация о пациенте будет – общий анализ крови (ОАК). Пациенты в обучающих множествах те же, параметров 12. Сразу честно признаемся, что один категориальный признак (наличие кальцинатов), мы все же оставили. Просто, большое количество проведенных расчетов показало, что это существенный (информативный) признак и исключать его не следует, но в анализе он будет учитываться как количественный, то есть 0. или 1.

Отметим, что проблема переобученности из–за перекоса обучающих множеств осталась. Метод случайного леса имеет наилучшие результаты как для категориальных, так и количественных признаков, но проинтерпретировать его результаты невозможно.

Применение метода комитетов в геометрической постановке

Данный метод возник в середине 60-х годов прошлого века и наиболее полное развитие получил в уральской школе распознавания образов [48-50]. Метод комитетов объединяет принципы линейного разделения классов и принципы коллективных ре-

Таблица 2.

Процент правильной идентификации пациентов различными методами классификациями на основании 12 параметров ОАК с использованием числовой кодировки.
Percentage of correct identification of patients based on 12 parameters of a general blood test using numerical encoding by various classification methods

№	Методы	Здоровые	Больные
1	LogisticRegression	64.91	93.33
2	NaiveBayes	29.82	92.22
3	NearestNeighbors	61.4	97.22
4	NeuralNetwork	68.42	94.44
5	SupportVectorMachine	70	92.78
6	RandomForest	82.3	93.1

шений. Пусть есть набор линейных функций, причем каждая функция рассматривается в качестве отдельного линейного классификатора. Набор функций будем называть комитетом, если решающее правило построенное на основе этих функций будет правильно классифицировать объекты обучающей выборки с точностью выше заданной. Другими словами, метод комитетов позволяет разделять линейно неразделимые классы, реализуя кусочно-линейную разделяющую поверхность. В зависимости от логики принятия решения существуют комитеты единогласия, большинства и старшинства. Различные комитетные конструкции в наиболее общем виде могут быть представлены как задача линейного программирования с частично булевыми переменными.

Учитывая опыт решения практических задач, для решения поставленной задачи была использована авторская математическая модель комитетных конструкций в наиболее общем виде, с возможностью минимальной коррекции условий комитета при существенно разной мощности разделяемых множеств. Ранее авторами подобные модели успешно использовались в задачах банковского скоринга, анализе финансовых рынков и подборе оптимальных параметров металлургических процессов. Так как в математическом виде данные модели приведены в [51, 52], в данной статье мы дадим геометрическую интерпретацию предлагаемого подхода.

Начнем с утверждения, что любой пациент геометрически может быть представлен как некоторая точка в пространстве признаков. Если признака два, (например, рост и вес), то это точка на плоскости, где одна ось координат рост, а другая вес. Если добавим возраст, то это будет точка в трехмерном пространстве. Если добавим анализы крови, то размерность пространства будет 3+количество признаков, которые добавили. Самое главное, что законы математики не зависят от размерности пространства, поэтому иллюстрировать предлагаемый подход будем на плоскости, хотя реально будем работать в многомерном пространстве.

Теперь, пусть в нашем распоряжении есть обучающая выборка пациентов, состоящая из больных и здоровых. В нашем случае это будут пациенты, у которых возбудитель болезни активен и неактивен. Естественно, что с геометрической точки зрения хочется посмотреть, как эти точки расположены в пространстве признаков. В случае, если есть области где сконцентрированы только или в основном больные желательно было бы каким-то образом отделить от областей, где сконцентрированы здоровые. Для начала, было бы логично выяснить: можно ли хотя бы одно из множеств, не важно какое, оконтурить некоторым выпуклым многогранником так, чтобы точки другого множества находились за пределами многогранника. Например, как на рис. 1. Если это возможно, то множества разделимы комитетом единогласия. В данной статье, мы не будем подробно объяснять почему комитет так называется и какие математические модели надо использовать для его построения. Идеология комитетного подхода к решению задач классификации и математические модели с кодами программ подробно изложены нами в [52].

Здесь и далее, синие точки будут соответствовать здоровым, красные – больным, желтые линии соответствуют конкретному ограничению решающего правила, а черные стрелки направлению действия конкретного ограничения.

Если построение комитета единогласия возможно, то сразу возникает соблазн найти некоторый центр этого многогранника, то есть точку, минимальное расстояние от которой до ближайшей грани будет максимальным (черная точка в центре). В случае, если комитет единогласия построен относительно множества здоровых, такую точку можно считать за эталон, к которому надо стремиться.

Если необходимо ужесточить решающее правило, то многогранник можно дополнить двухсторонними границами на основе тех наблюдений, которые попали внутрь многогранника как это показано на рис. 2.

Для еще большего ужесточения можно построить выпуклую оболочку внутри многогранника, но это уже тема другого исследования. Модели и программные коды для реализации сказанного приведены в [52].

Теперь возникает вопрос, что делать если построить комитет единогласия с приемлемой точностью невозможно. Ответ: попытаться построить комитеты большинства или старшинства. Модели и коды программ по ним приведены также в предыду-

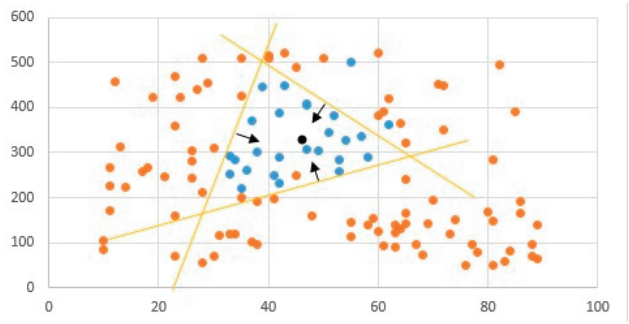

Рис. 3. Комитет единогласия
fig. 1. Picture 1. The Unanimity Committee

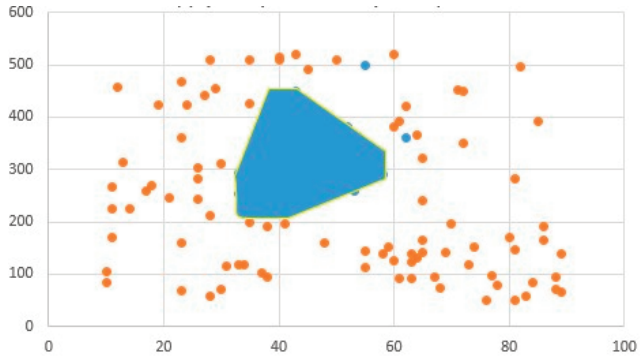

Рис. 2. Комитет единогласия с двухсторонними границами
Fig. 2. The Unanimity Committee with Bilateral Borders

щих работах [52]. Геометрически это будет означать, что выделяем несколько областей, например, как на рис. 3. Далее с каждой областью работаем отдельно.

В этом случае, надо честно сказать, что построить хотя бы просто геометрически интерпретируемое правило на основе существующих признаков не удалось. Это не означает, что его нет, но для того чтобы его найти нужны принципиально новые признаки или новые, но сгенерированные на основе старых. В любом случае предлагаемая нами последовательность действий позволяет систематизировано взглянуть на имеющийся набор данных и понять достаточно ли их, чтобы построить для начала геометрически интерпретируемое решающее правило. Далее, имея оконтуренные области задуматься, почему именно в этих областях параметров

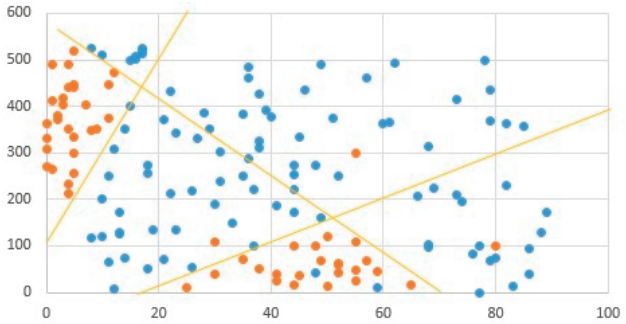

Рис. 3. Комитет старшинства
Fig. 3. The Seniority Committee

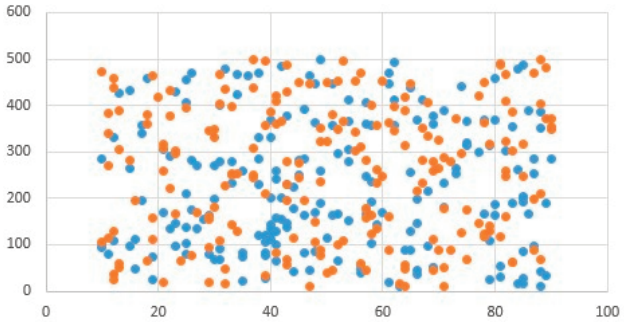

Рис. 4. Геометрически не интерпретируемые данные
Fig. 4.. Geometrically non-interpretable data

сконцентрированы наблюдения по больным или здоровым, что на это повлияло, какие могут быть взаимосвязи между параметрами и как каждый параметр в отдельности влияет на состояние пациента.

Результаты и обсуждение

Результаты расчетов методом комитетов были выделены 7 наиболее информативных параметров: наличие кальцинатов, возраст, содержание лейкоцитов, гемоглобина, эозинофилов, α2-фракция глобулинов, γ-фракция глобулинов. На основе данных параметров был построен комитет единогласия из трех неравенств. В дальнейшем, для содержательной интерпретации и удобства использования результатов исследования в практической работе, комитет единогласия был преобразован в систему неравенств относительно допустимого содержания лейкоцитов в крови исходя из остальных параметров. Коэффициенты для расчета границ показателей приведены в следующей табл. 3.

Подробное изложение результатов исследования приведено в [47]. Одним из достоинств данного метода является то, что лабораторные параметры получены при стандартном обследовании пациентов, не требуют специального оборудования и дополнительных материальных затрат. Кроме того, одномоментное внесение изучаемых показателей в формулу позволяет в течение одних суток получать информацию об активности остаточных туберкулезных изменений. Специальное программное обеспечение также не требуется. Для расчета показателей необходим персональный компьютер с возможностью открытия приложения MS Excel. Этот факт позволит определять активность туберкулезной инфекции и принимать решение о тактике ведения пациента незамедлительно в медицинских организациях разного уровня и обеспеченности.

Заключение

В последнее десятилетие во всем мире резко возрос интерес к использованию искусственного интеллекта (ИИ) в медицине. Достаточно набрать ключевые слова в любой поисковой системе, и Вы получите информацию, как ИИ помогает прогнозировать различные заболевания. Однако, в последнее время все чаще появляются скептические высказывания относительно как отдельных исследований, так и применимости ИИ в медицине в целом. Под сомнение поставлены даже результаты знаменитой системы Watson. Утверждается, что ее прогнозы хуже, чем прогнозы врачей средней квалификации, а собственник системы - корпорация IBM занимается опережающим маркетингом и выдает желаемое за действительное. На наш взгляд, многие скептические высказывания достаточно справедливы. Основные упреки со стороны профессионалов от медицины вызваны тем, что результаты расчетов в большинстве случаев абсолютно не интерпретируемые. Обычно системы, построенные на ИИ, выдают вероятность наличия того или иного заболевания без всякой аргументации, исходя из чего следует вывод наличии или отсутствии заболевания, по-

Таблица 3.

Коэффициенты для расчета границ показателей
Coefficients for calculating the boundaries of indicators

Параметр		Коэффициент 1 (верхняя граница – ВГ1)	Коэффициент 2 (нижняя граница – НГ2)	Коэффициент 3 (верхняя граница – ВГ2)
Кальцинаты	x1	-3,944	-25,25	36,833
Возраст	x2	-1,01	0,653	3,681
Гемоглобин (Hb)	x3	-0,356	0,42	1,126
Эозинофилы (Эф)	x4	1,664	2,877	0,916
α2-фракция глобулинов	x5	-6,679	0,523	-2,638
γ-фракция глобулинов	x6	0,574	0,54	1,119
Коэффициент погрешности		121,46	-74,34	-157,1

этому сразу возникают вопросы доверия, безопасности, оспариваемости и понимаемости диагноза конкретным медицинским работником. Не имея убедительного обоснования диагноза, уважающий себя врач вряд ли будет принимать решение об удалении жизненно важного органа или о назначении сложной, дорогостоящей, тяжело воспринимаемой организмом терапии. Более того, не понимая причинно-следственной связи между входными данными и диагнозом достаточно сложно выбрать процедуру лечения, в связи с чем ценность установленного диагноза резко снижается.

Основная причина такой ситуации – применение неинтерпретируемых методов. Правила, предназначенные для принятия решения (решающие правила), построенные на основе методов случайного леса, градиентного бустинга и нейросетей, интерпретировать, даже в минимально понятной для практикующего врача форме — затруднительно. В свою очередь, непонимание результатов расчетов, произведенных ИИ, медицинскими работниками приводит к исключению их из процесса выработки решающего правила и ставит их в ситуацию «веришь - не веришь».

В данной статье мы привели результаты использования различных методов машинного обучения. В процессе исследований мы пришли к выводу, что для наших целей наиболее подходит метод комитетов в его геометрической постановке. Такой подход позволяет локализовать в пространстве признаков области, соответствующие больным и здоровым пациентам из обучающей выборки. Эти области однозначно описываются в виде системы неравенств и легко объяснимы медицинским работникам. Поэтому, после локализации таких областей, специалисты по ИИ и медицинские работники могут совместно искать причинно-следственные связи между состоянием пациента и нахождением его параметров в определенной области, то есть перейти от геометрической интерпретации к содержательной. Найденное решающее правило запатентовано [47]. Предлагаемый нами подход является достаточно универсальным (не путать с единственным) и его применение позволяет определять активность специфического (туберкулезного) процесса в 96% случаев.

Финансирование проведенного исследования отсутствует

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов

Информированное согласие. Законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании. В работе использованы вторичные данные результатов обследования из медицинской документации, не позволяющие идентифицировать личность пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018. 59 P.
2. Foxa G.J., Doblerab C.C., Maraisc B.J., Denholmde J.T. Preventive therapy for latent tuberculosis infection—the promise and the challenges/International Journal of Infectious Diseases Volume 56, March 2017, Pages 68-76
3. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020 MMWR Recomm Rep 2020; 69(No. RR-1): 1-11.
5. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. PLoS Med 2016;13:e1002152. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152)
6. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:331–5. https://doi.org/10.1164/ ajrccm.153.1.8542139
7. Recommendations and Reports 2 MMWR / February 14, 2020 / Vol. 69 / No. 1 US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention and classified as having latent tuberculosis infection (LTBI).
8. Shea KM, Kammerer JS, Winston CA, Navin TR, Horsburgh CR Jr. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup. Am J Epidemiol 2014;179:216–25. https://doi.org/10.1093/aje/kwt246
9. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. Adv Tuberc Res 1976;19:1–63.
10. Sutherland I. The ten-year incidence of clinical TB following conversion in 2,550 individuals aged 14 to 19 years. Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report. The Hague, the Netherlands: The Royal Netherlands Tuberculosis Foundation; 1968.
11. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update. Geneva: WHO, 2011.
12. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management] Всемирная организация здравоохранения, 2018, 84 с. ISBN 978-92-4-555023-5

13.Lönnroth K , Castro K , Chakaya JM et al. . Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development . Lancet 2010 ; 375 : 1814 – 29 .
14.Lönnroth K , Jaramillo E , Williams BG et al. . Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants . Soc Sci Med 2009 ; 68 : 2240 – 6 .
15.Bhargava A, Pai M, Bhargava M, Marais BJ, Menzies D. Can social interventions prevent tuberculosis?: the Papworth experiment (1918-1943) revisited. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Sep 1;186(5):442-9. doi: 10.1164/rccm.201201-0023OC. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22773730.
16.Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, Raviglione MC. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. Lancet 2010;375:1814–1829.
17.Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. Soc Sci Med 2009;68:2240–2246.
18.Lienhardt C. From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. Epidemiol Rev 2001;23:288–301.
19.Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. Am J Public Health 2011;101:654–662.
20. Rasanathan K, Sivasankara Kurup A, Jaramillo E, Lonnroth K. The social determinants of health: key to global tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2011;15(Suppl 2):S30–S36
21.Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ. « детей. человека», 2015. – 36 с.
22.Каграманов А.И. Скрытая туберкулезная инфекция и ее значение в патогенезе и иммунитете: Автореф. дис. … докт. мед. наук. — М.; 1952. — 52 с.
23.Тюлькова Т. Е., Мезенцева А. В. Латентная туберкулезная инфекция и остаточные посттуберкулезные изменения у детей. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 452–456. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1817
24.Долгих Т.И. Проблемные вопросы лабораторной медицины в условиях модернизации здравоохранения. Клинико-лабораторный консилиум. 2012;42(2):4-6.
25.Приказ Минздрава России от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины»
26.Приказ МЗ РФ №951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию…», Приказ МЗ РФ №124н от 21.03.2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров…»
27.Перельман М.И. с соавт., Фтизиатрия, - М: Медицина, 2004 г., - с. 519, С. 95
28.Аксенова В.А., Овсянкина Е.С., Александрова Т.М. Методы контроля качества работы при массовой туберкулинодиагностике // Проблемы туберкулеза. - 2002, №2. - С. 3-5,
29.Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. «Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной туберкулиновой аллергии у детей с атопическими заболеваниями, Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания - 2006, №1. - с. 9-13;
30.Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Силайкина С.Т. Скрининг туберкулеза в современных условиях. Туберкулез и болезни легких. - №6. - 2013. - с. 071-072
31.Аксенова В.А., П.В. Сенчихин. Методы лабораторной диагностики латентной туберкулезной инфекции. Клиническая лабораторная диагностика. - №9. - 2013. - с. 53-54
32.Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгалюк И.Ф., Якунова О.А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей. Туберкулез и болезни легких. - №8. - 2012. - с. 040-043
33.Тарабаева А.С., Абильбаева А.А., Ракишева А.С., Курмашев Р.Ж., Сарниязова К.С., Абубакиров А.Я.. Прогностические иммунологические биомаркеры диагностики и прогрессирования латентного туберкулеза (мини-обзор) / Вестник КазНМУ. - №4. - 2017. - с. 471-474
34.Белян Ж.Е., БуйневичИ.В., Гопоняко С.В. . Методы диагностики латентной туберкулезной инфекции. Проблемы здоровья и экологии. - №3 (53). - 2017. - с. 9-14
35.Дорошенкова А.Е., Ставицкая Н.В., Анорина Е.Е. Иммуногенетические показатели активности латентной туберкулезной инфекции у детей. International journal on immunorehabilitation. - №1. - 2009. - С. 124
36.Патент RU 2586279, 10.06.2016
37.Владимирский М.А., Мордовская Л.И., Шипина Л.К., Сазыкин А.Ю., Недоспасов С.А. Антиген-специфическая индукция фактора некроза опухоли в оценке активности туберкулезной инфекции / Туберкулез и болезни легких. - №11. - 2011. - с. 045-049
38.Земскова З.С, Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. М.: Медицина. 1984: 11
39.Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н».
40.Kamensky S. Artifificial Intelligence and Technology in Health Care : Overview and Possible Legal Implications // DePaul journal of health care law. – Chicago, 2020. – Vol. 21, N 3. – P. 1–18.
41.Tschider C.A. The healthcare privacy-artificial intelligence impasse // Santa Clara high technology law journal. – Santa Clara, 2020. – Vol. 36, N 4. – P. 439–443.
42.Хасанов А. Г., Шайбаков Д. Г., Жернаков С. В., Меньшиков А. М., Бадретдинова Ф. Ф., Суфияров И. Ф., and Сагадатова Ю. Р.. "Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболеваний" Креативная хирургия и онкология, № 3, 2020, С. 198-204.
43.https://zdrav.expert/index.php/Статья: Лабораторная_диагностика_(рынок_России) 25.12. 2021
44.Самородская И.В., Перхов В.И., Третьяков А.А. «Современные проблемы оценки индивидуального и общественного здоровья» // «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики» 2021 г., № 3
45.Бородулина Е. А Искусственный интеллект в выявлении туберкулеза Врач №5, 2020, https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-06
46.Морозов С. П., Владзимирский А. В. Ледихова Н.В. Оценка диагностической точности системы скрининга Туберкулеза легких на основе искусственного интеллекта Туберкулез и болезни легких Т 96, №8, 2018 https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-42-49
47.Тюлькова Т.Е., Владимирский М.А., Хабибуллина Н.Ф., Чернавин П.Ф., Чернавин Н.П. Способ определения активности специфического воспаления при наличии минимальных туберкулезных изменений у детей и подростков, патент RU 2 728 943 C1, 2020.08.03
48.Мазуров В. Д. Метод комитетов в задачах классификации и оптимизации. М., Физматлит, 1990, 248с.
49.Мазуров В. Д. Математические методы распознавания образов: учебное пособие / Урал. гос. ун-т им. А. М. Горького. — 2-е изд., доп. и перераб. — Екатеринбург : Издательство Уральского университета, 2010. — 101 с.
50.Мазуров В.Д., Полякова Е.Ю. Экзистенциальные вопросы комитетных конструкций. Часть II. Вестник Южно-Уральского государственного университета, 2019, т.19 №1, с.114-120
51.Чернавин Н.П. Прогнозирование волатильности курса валют методом комитетов / Вестник Челябинского государственного университета. - №109. - 2019. № 11(433). С. 82-94.
52.Чернавин П.Ф, Гайнанов Д.Н., Панкращенко В.Н, Чернавин Н. П, Чернавин Ф. П. Машинное обучение на основе задач математического программирования. М., Наука, 2021, 128 с.
53.Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. Pediatric reports 2011;3:E16]

REFERENCES

1. Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018. 59 P.
2. Foxa G.J., Doblerab C.C., Maraisc B.J., Denholmde J.T. Preventive therapy for latent tuberculosis infection—the promise and the challenges/International Journal of Infectious Diseases Volume 56, March 2017, Pages 68-76
3. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020 MMWR Recomm Rep 2020; 69(No. RR-1): 1-11.
5. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. PLoS Med 2016;13:e1002152. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152)
6. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:331–5. https://doi.org/10.1164/ ajrccm.153.1.8542139
7. Recommendations and Reports 2 MMWR / February 14, 2020 / Vol. 69 / No. 1 US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention and classified as having latent tuberculosis infection (LTBI).
8. Shea KM, Kammerer JS, Winston CA, Navin TR, Horsburgh CR Jr. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup. Am J Epidemiol 2014;179:216–25. https://doi.org/10.1093/aje/kwt246
9. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. Adv Tuberc Res 1976;19:1–63.
10. Sutherland I. The ten-year incidence of clinical TB following conversion in 2,550 individuals aged 14 to 19 years. Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report. The Hague, the Netherlands: The Royal Netherlands Tuberculosis Foundation; 1968.
11. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update. Geneva: WHO, 2011.
12. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management WHO, 2018, 84 p. ISBN 978-92-4-555023-5
13. Lönnroth K , Castro K , Chakaya JM et al. . Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development . Lancet 2010 ; 375 : 1814 – 29 .
14. Lönnroth K , Jaramillo E , Williams BG et al. . Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants . Soc Sci Med 2009 ; 68 : 2240 – 6 .
15. Bhargava A, Pai M, Bhargava M, Marais BJ, Menzies D. Can social interventions prevent tuberculosis?: the Papworth experiment (1918-1943) revisited. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Sep 1;186(5):442-9. doi: 10.1164/rccm.201201-0023OC. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22773730.
16. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, Raviglione MC. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. Lancet 2010;375:1814–1829.
17. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. Soc Sci Med 2009;68:2240–2246.
18. Lienhardt C. From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. Epidemiol Rev 2001;23:288–301.
19. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. Am J Public Health 2011;101:654–662.
20. Rasanathan K, Sivasankara Kurup A, Jaramillo E, Lonnroth K. The social determinants of health: key to global tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2011;15(Suppl 2):S30–S36
21. Federal clinical guidelines for diagnostics and treatment of latent tuberculosis infection in children. Moscow. «Zdorovie Cheloveka», 2015. 36 p. (In Russ).
22. Kagramanov AI. Skrytaya tuberkuleznaya infektsiya i ee znachenie v patogeneze i immunitete. [dissertation abstract] Moscow; 1952. 52 p. (In Russ).
23. Tyulkova, Tatyana & Mezentseva, Alesya. (2017). Latent Tuberculosis Infection and Residual Post-Tuberculous Changes in Children. Current pediatrics. 16. 452-456. 10.15690/vsp.v16i6.1817. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1817
24. Dolgich T.I. Problems of laboratory medicine and health care modernization [Journal Article]. [Problemny`e voprosy` laboratornoj mediciny` v usloviyax modernizacii zdravooxraneniya] Clinico - Laboratorny Consilium. 2012; 42(2):4-6. (In Russ).
25. Ministry of Health of the Russian Federation Order No. 186 dated 24.04.2018 "On approval of the Concept of predictive, preventive and personalized medicine" (In Russ).
26. Ministry of Health of the Russian Federation Order No. 951 dated 29.12.2014 "On approval of methodological recommendations for improvement ...", Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 124n dated 21.03.2017 "On approval of the procedure and timing of preventive medical examinations ..."[Prikaz MZ RF №951 ot 29.12.2014 «Ob utverzhdenii metodicheskih rekomendacij po sovershenstvovaniyu…», Prikaz MZ RF №124n ot 21.03.2017 «Ob utverzhdenii poryadka i srokov provedeniya profilakticheskih medicinskih osmotrov…»] (In Russ).
27. Perelman M.I. et al., Phthiziatria, Moscow: Medicina, 2004, 519 p., [Textbook]. p. 95 (In Russ).
28. Aksenova V.A., Ovsyankina E.S., Aleksandrova T.M. Methods of `quality control of work` in mass tuberculin diagnostics [Journal Article]. [Metody` kontrolya kachestva raboty` pri massovoj tuberkulinodiagnostike]// Problemy` tuberkuleza. - 2002, №2. p.3-5, (In Russ).
29. Borodulina E.A., Borodulin B.E. Differential diagnosis of postvaccination infectious tuberculin allergy in children with atopic diseases [Journal Article]. [Differencial`naya diagnostika postvakcinal`noj i infekcionnoj tuberkulinovoj allergii u detej s atopicheskimi zabolevaniyami], Problemy` tuberkuleza i boleznej organov dy`haniya - 2006, №1. - p. 9-13; (In Russ).
30. Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Silajkina S.T. Tuberculosis screening in modern conditions [Journal Article]. [Skrining tuberkuleza v sovremenny`h usloviyah]. Tuberkulez i bolezni legkih. - №6. - 2013. - p. 071-072
31. Aksenova V.A., Senchixin P.V. Methods of laboratory diagnostics of latent tuberculosis infection [Journal Article] [Metody` laboratornoj diagnostiki latentnoj tuberkuleznoj infekcii]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. - №9. - 2013. - s. 53-54 (In Russ).
32. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., Yakunova O.A. Diagnostic capabilities of modern immunological tests in determining the activity of tuberculosis infection in children [Journal Article] [Diagnosticheskie vozmozhnosti sovremenny`h immunologicheskix testov pri opredelenii aktivnosti tuberkuleznoj infekcii u detej]. Tuberkulez i bolezni legkih. - №8. - 2012. - p. 040-043 (In Russ).
33. Tarabaeva A.S., Abil`baeva A.A., Rakisheva A.S., Kurmashev R.Zh., Sarniyazova K.S., Abubakirov A.Ya.. Prognostic immunological biomarkers of diagnosis and progression of latent tuberculosis no go (mini-review) [Journal Article] [Prognosticheskie immunologicheskie biomarkery diagnostiki i progressirovaniya latentnogo tuberkuleza (mini-obzor)]/ Vestnik KazNMU. - №4. - 2017. - p. 471-474
34. Belyan Zh.E., BujnevichI.V., Goponyako S.V. . Methods ofdiagnosis of latent tuberculosis infection [Journal Article] [Metody diagnostiki latentnoj tuberkuleznoj infekcii]. Problemy zdorovya i ekologii. - №3 (53). - 2017. - p. 9-14 (In Russ).
35. Doroshenkova A.E., Staviczkaya N.V., Anorina E.E. Immunogenetic activity of latent tuberculosis infection in children [Journal Article] [Immunogeneticheskie pokazateli aktivnosti latentnoj tuberkuleznoj infekcii u detej]. International journal on immunorehabilitation. - №1. 2009. p. 124 (In Russ).
36. Patent RU 2586279,2016. 06.10. Method of evaluation of activity of tuberculosis infection in children and undergrowth [Sposob ocenki aktivnosti tuberkuleznoj infekcii u detej i podrostkov] (In Russ).
37. Vladimirskij M.A., Mordovskaya L.I., Shipina L.K., Sazykin A.Yu., Nedospasov S.A. Antigen-specific induction of tumor necrosis factor in assessing tuberculosis infection activity [Journal article] [Antigen-specificheskaya indukciya faktora nekroza opuholi v ocenke aktivnosti tuberkuleznoj infekcii] / Tuberkulez i bolezni legkih. - №11. - 2011. - p. 045-049(In Russ).
38. Zemskova Z.S, Dorozhkova I.R. Latent tuberculosis infection

[Textbook] [Skryto protekayushhaya tuberkuleznaya infekciya]. M.: Medicina. 1984: 11 (In Russ).
39. Ministry of Heath of Russian Federation Order #127n dated 13.03.2013 On Approval of the Procedure for Providing Medical Care to Tuberculosis Patients to Persons in Contact with Tuberculosis Patients or in Contact with Tuberculosis Patients, as Well as to Persons in Contact with Tuberculosis Patients and in Contact with Tuberculosis Patients, approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 15, 2012. [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 13.03.2019 № 127n «Ob utverzhdenii poryadka dispansernogo nablyudeniya za bol`ny`mi tuberkulezom, liczami, naxodyashhimisya ili naxodivshimisya v kontakte s istochnikom tuberkuleza, a takzhe liczami s podozreniem na tuberkulez i izlechenny`mi ot tuberkuleza i priznanii utrativshimi silu punktov 16-17 Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshhi bol`ny`m tuberkulezom, utverzhdennogo prikazom Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii ot 15 noyabrya 2012 g. № 932n»]. p. 16-17 (In Russ).
40. Kamensky S. Artifificial Intelligence and Technology in Health Care : Overview and Possible Legal Implications // DePaul journal of health care law. – Chicago, 2020. – Vol. 21, N 3. – P. 1–18. (In Russ).
41. Tschider C.A. The healthcare privacy-artificial intelligence impasse // Santa Clara high technology law journal. – Santa Clara, 2020. – Vol. 36, N 4. – P. 439–443.
42. Hasanov A. G., Shajbakov D. G., Zhernakov S. V., Menshikov A. M., Badretdinova F. F., Sufiyarov I. F., Sagadatova Yu. R.. Neural networks for predicting the dynamics of disease development [Journal Article] [Nejronny`e seti dlya prognozirovaniya dinamiki razvitiya zabolevanij] Kreativnaya hirurgiya i onkologiya, № 3, 2020, p. 198-204. (In Russ).
43. zdrav.expert [Internet]. Zdrav-Expert [cited 2021 Dec 25].: Laboratory Diagnostics: Market in Russia [Laboratornaya_diagnostika_(rynok_Rossii)] Available from: https://zdrav.expert/a/541553 (In Russ).
44. Samorodskaya I.V., Perxov V.I., Tretyakov A.A. Modern problems of individual and public health assessment [Sovremennye problemy ocenki individualnogo i obshhestvennogo zdorovya] [Journal Article]// «Sovremenny`e problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki» 2021 ., № 3 (In Russ).
45. Borodulina E. A. Artificial intelligence in the detection of tuberculosis [Journal Article] [Iskusstvennyj intellekt v vyyavlenii tuberkuleza] /Vrach №5, 2020, https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-06 (In Russ).
46. Morozov S. P., Vladzimirskij A. V. Ledihova N.V. Ocenka diagnosticheskoj tochnosti sistemy skrininga Tuberkuleza legkih na osnove iskusstvennogo intellekta Tuberkulez i bolezni legkih T 96, №8, 2018 https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-42-49 (In Russ).
47. Patent RU 2 728 943 C1, 2020.08.03 Tyulkova T.E., Vladimirskij M.A., Habibullina N.F., Chernavin P.F., Chernavin N.P. Method for determining the activity of specific inflammation in the presence of minimal tuberculosis changes in children and adolescents [Sposob opredeleniya aktivnosti specificheskogo vospaleniya pri nalichii minimalnyh tuberkuleznyh izmenenij u detej i podrostkov] (In Russ).
48. Mazurov V. D. The method of committees in classification and optimization problems [Textbook][Metod komitetov v zadachah klassifikacii i optimizacii]. M., Fizmatlit, 1990, 248p. (In Russ).
49. Mazurov V. D. Mathematical methods of pattern recognition: a textbook [Matematicheskie metody raspoznavaniya obrazov: uchebnoe posobie / Ural. gos. un-t im. A. M. Gorkogo. 2-e izd., dop. i pererab. — Yekaterinburg: Izdatel`stvo Ural`skogo universiteta, 2010. 101 p. (In Russ).
50. Mazurov V.D., Polyakova E.Yu. Existential issues of committee constructions. Part II [Textbook] [Ekzistencialnye voprosy` komitetnyh konstrukcij. Chast II]. Vestnik Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta, 2019, t.19 №1, p.114-120 (In Russ).
51. Chernavin N.P. Forecasting the volatility of the exchange rate by the committee method [Journal Article] [Prognozirovanie volatilnosti kursa valyut metodom komitetov] / Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. - №109. - 2019. № 11(433). S. 82-94. (In Russ).
52. Chernavin P.F, Gajnanov D.N., Pankrashhenko V.N, Chernavin N. P, Chernavin F. P. Machine learning based on mathematical programming problems [Textbook][Mashinnoe obuchenie na osnove zadach matematicheskogo programmirovaniya]. M., Nauka, 2021, 128 p. (In Russ).
53. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. Pediatric reports 2011;3:E16]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 21.05.2022. Принята к публикации: 09.06.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 21.05.2022. Accepted for publication: 09.06.2022