

Возможен ли комплексный анализ данных диагностики ментальных расстройств на ранних стадиях?

Залуцкая Н.М.¹, Эран А.³, Фрейлихман Ш.³, Балицер Р.⁴, Гомзякова Н.А.¹, Корхов В.В.², Незнанов Н.Г.¹, Богданов А.В.², Дегтярев А.Б.²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Центр эволюционной геномики и медицины, Университет Бен-Гуриона, Неgev, Беэр-Шева, Израиль

⁴ Научно-исследовательский институт Clalit, Израиль

Резюме. В работе аннотируются цели и задачи планируемого совместного российско-израильского научного проекта, направленного на комплексную оценку данных, полученных в ходе обследования пациентов с мягким когнитивным снижением и расстройствами аутистического спектра. Процесс их анализа будет строиться на комплексных методиках, эффективное применение которых требует легкодоступных средств оперирования клиническими и биологическими данными, что, в свою очередь, может быть реализовано через современные облачные и высокопроизводительные технологии. Планируется применение нового подхода, связанного с применением newSQL базы данных в качестве API, а затем применение инструментария GRID для работы с разнородными данными, что приведет к особенностям в анализе корреляций в многомерных массивах данных. Для этого планируется использование методов многомерного статистического анализа и современных методов машинного обучения.

Ключевые слова: деменция, мягкое когнитивное снижение, биомаркеры, аутистический спектр, разнородные данные, консолидация, технологии GRID.

Is it possible to perform a comprehensive analysis of the diagnostic data of mental diseases in the early stages?

Zalutskaya N.M.¹, Eran A.³, Freilikhman Sh.³, Balicer R.⁴, Gomzyakova N.A.¹, Korkhov V.V.², Neznanov N.G.¹, Bogdanov A.V.², Degtyarev A.B.²

¹ Federal state budgetary institution «V.M.Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology» of the Russian Federation Ministry of Health, St-Petersburg,

² St. Petersburg State University

³ The Center for Evolutionary Genomics and Medicine, Ben-Gurion University of Negev, Israel

⁴ Clalit Research Institute, Israel

Summary. The work annotates the goals and objectives of the planned joint Russian-Israeli research project aimed at a comprehensive assessment of the data obtained during the examination of patients with mild cognitive decline and autism spectrum disorders. The process of their analysis will be based on complex methods, the effective use of which requires readily available means of operating with clinical and biological data, which, in turn, can be implemented through modern cloud and high-performance computing technologies. It is planned to use the new approach associated with the use of newSQL database as an API, and then use the distributed computing tools for working with heterogeneous data, which will lead to features in the analysis of correlations in multidimensional data arrays. For this purpose it is planned to use the methods of multidimensional statistical analysis and modern methods of machine learning.

Key words: dementia, mild cognitive decline, biomarkers, autistic spectrum, heterogeneous data, consolidation, GRID technologies

Деменции и заболевания аутистического спектра (РАС), чья социальная значимость растет год от года по мере наблюдающегося во всем мире увеличения количества больных, представляют собой две группы гетерогенных расстройств. Достигнутые в последние десятилетия некоторые успехи в их лечении отражают, тем не менее, весьма скромные результаты предпринимаемых медицинским сообществом усилий. Накапливается все больше аргументов в пользу применения терапевтических интервенций на ранних стадиях болезненного процесса, что, как предполагается, позволит существенно увеличить эффективность терапии [1]. В этой связи верификация ранних диагностических и дифференциально-

диагностических критериев приобретает особую научную и практическую значимость.

Выделение группы лиц, обнаруживающих мягкое когнитивное снижение (МСИ) как промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией, дает основание надеяться на больший успех терапии. Вместе с тем, МСИ является неустойчивым клиническим конструктом, значительную неоднородность когорты детерминирует отсутствие критериев установления этиологической природы когнитивного снижения. Результатом этого становится объединение под одной диагностической рубрикой лиц, снижения уровня когнитивного функционирования которых обусловлено начинающейся болезнью Альцгеймера [6],

каким-либо иным вариантом деменции, потенциально обратимым расстройством (например, лекарственно-индуцированной когнитивной дисфункцией), либо находящихся на нижнем уровне нормальных (но стабильных) когнитивных характеристик. Это делает выявление предикторов трансформации МСИ в деменцию одним из ключевых направлений современных исследований. Для этих целей настоятельно необходимо проведение систематической комплексной оценки биомаркеров заболевания (генетических, нейровизуализационных, молекулярно-генетических) [12] и клинико-нейропсихологических характеристик пациентов в их взаимосвязи.

Подобного же рода ситуация наблюдается и в сфере расстройств аутистического спектра. Поздняя диагностика лишает возможности проведения ранних интенсивных поведенческих вмешательств, являющихся в настоящее время единственным вариантом терапии, улучшающим функционирование ребенка и прогноз заболевания. Так, в соответствии с поведенческими критериями «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам» (DSM-5), диагноз из рубрики расстройств аутистического спектра может быть поставлен большинству болеющих детей еще в возрасте 24 месяцев Johnson CP, Myers SM, средний возраст установления диагноза РАС составляет приблизительно 4,4 года [4, 11, 16].

Одним из многообещающих подходов к сокращению разрыва между необходимостью ранней диагностики РАС и вышеуказанными диагностическими проблемами можно считать автоматизацию скрининга расстройств аутистического спектра. Следует отметить, что к настоящему моменту оптимальный алгоритм скрининга РАС не разработан и не прошел проверку на валидность. Ранее мы показали, что РАС-коморбидные диагнозы в первые два года жизни имеют высокую прогностическую ценность. К ним относятся, например, нарушения сна (отношение шансов (OR) = 3,29, 95% доверительный интервал (CI) = [2,59,4,19]), аллергии (OR = 1,76, 95% CI = [1,59,1,95]) и одышка (ИЛИ = 2,93, 95% DI = [2,28,3,78]), которые в среднем регистрируются в течение третьего месяца жизни. В планируемом совместном научном проекте мы предполагаем использование нового подхода к прогнозированию прогноза аутизма, основанного на гипотезе, что у пациентов, страдающих РАС, в младенчестве и детском возрасте наблюдаются коморбидные заболевания, такие как аллергические реакции, желудочно-кишечные расстройства, повторные инфекции и нарушения сна [15,14,11, 9, 7, 5, 3, 2].

Полноценные исследования описанного характера происходят посредством многокритериаль-

ного анализа многочисленных источников, корреляция которых с изучаемым явлением часто требует отдельного исследования. В предлагаемом исследовании будут использованы как большие традиционные базы данных (истории болезни пациентов — EHRCIalit, Израиль), так и разнородные данные графического, текстового и иного характера, полученные на основании различных измерений: МРТ, ЭЭГ и другие. Зачастую подобные данные несовместимы между собой без проведения комплексного анализа содержимого и нетривиальных преобразований к формам, для которых доступен интегральный анализ. При этом все результаты необходимо использовать в тесной взаимосвязи, поскольку рассматриваемые проблемы могут иметь многокритериальные зависимости, неразличимые при использовании единственного источника информации. Вместе с тем, доступ к данным требуется не как к одиночным сущностям — анализ проводится по целым массивам результатов наблюдений. Процесс анализа строится на комплексных методиках, эффективное применение которых требует легкодоступных средств оперирования клиническими и биологическими данными, что, в свою очередь, может быть реализовано через современные облачные и высокопроизводительные технологии [10]. Единовременный учет многих факторов без приведения их к интегрируемым форматам не только является нетривиальной задачей, требующей значительных временных и трудовых ресурсов, но и препятствует извлечению скрытых зависимостей среди данных, выявление которых позволило бы получить ответы на вопросы о выявлении патологий на ранних этапах и прогнозирования хода ее прогрессирования.

Объем и сложность данных в этой задаче столь велика, что мы попадаем в область действия CAP-теоремы. В случае централизованного хранения данных, используемого при реализации информационной системы, основные проблемы связаны с комплексностью и разнородностью данных. Стандартные методы консолидации, основанные на федеративных базах данных, в данном случае не могут быть полностью применимы из-за наличия потоковых данных. Поэтому может быть применен новый подход, связанный с применением newSQL базы данных в качестве API, а затем применение инструментария GRID для работы с разнородными данными. Все это приводит к особенностям в анализе корреляций в многомерных массивах данных. Для этого планируется использование методов многомерного статистического анализа и современных методов машинного обучения.

Литература

1	Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ. — 2011. — 272с.	Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Dementia: a guide for doctors. 3rd ed. М.: MEDpress-inform. 2011; 272p.
---	---	---

2	Bauman ML. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. <i>Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics</i> . — 2010. — Vol.7. — P.320-327. Epub 2010/07/21. doi: 10.1016/j.nurt.2010.06.001. PubMed PMID: 20643385; PMCID: PMC5084236.	Bauman ML. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. <i>Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics</i> . 2010; 7:320-327. Epub 2010/07/21. doi: 10.1016/j.nurt.2010.06.001. PubMed PMID: 20643385; PMCID: PMC5084236.
3	Cawthorpe D. Comprehensive Description of Comorbidity for Autism Spectrum Disorder in a General Population. <i>The Permanente journal</i> . — 2017. — Vol.21. Epub 2017/03/01. doi: 10.7812/tpp/16-088. PubMed PMID: 28241914; PMCID: PMC5283790.	Cawthorpe D. Comprehensive Description of Comorbidity for Autism Spectrum Disorder in a General Population. <i>The Permanente journal</i> . 2017;21. Epub 2017/03/01. doi: 10.7812/tpp/16-088. PubMed PMID: 28241914; PMCID: PMC5283790.
4	Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year Principal I, Centers for Disease C, Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States. — 2010. <i>Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries (Washington, DC : 2002)</i> . — 2014. — Vol.63. — P.1-21. PubMed PMID: 24670961.	Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year Principal I, Centers for Disease C, Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. <i>Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries (Washington, DC : 2002)</i> . 2014; 63:1-21. PubMed PMID: 24670961.
5	Doshi-Velez F, Ge Y, Kohane I. Comorbidity clusters in autism spectrum disorders: an electronic health record time-series analysis. — <i>Pediatrics</i> . — 2014. — Vol.133. — P.54-63. Epub 2013/12/11. doi: 10.1542/peds.2013-0819. PubMed PMID: 24323995; PMCID: PMC3876178.	Doshi-Velez F, Ge Y, Kohane I. Comorbidity clusters in autism spectrum disorders: an electronic health record time-series analysis. <i>Pediatrics</i> . 2014; 133:e54-63. Epub 2013/12/11. doi: 10.1542/peds.2013-0819. PubMed PMID: 24323995; PMCID: PMC3876178.
6	Forlenza OV, Chiu E. Mild cognitive impairment: a concept ready to move on? — <i>Curr Opin Psychiatry</i> . — 2008. — Vol.21. — P.529-532.	Forlenza OV, Chiu E. Mild cognitive impairment: a concept ready to move on? <i>Curr Opin Psychiatry</i> . 2008; 21:529-532.
7	Gurney JG, McPheeters ML, Davis MM. Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism: National Survey of Children's Health. — <i>Archives of pediatrics & adolescent medicine</i> . — 2006. — Vol.160. — P.825-830. Epub 2006/08/09. doi: 10.1001/archpedi.160.8.825. PubMed PMID: 16894082.	Gurney JG, McPheeters ML, Davis MM. Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism: National Survey of Children's Health. — <i>Archives of pediatrics & adolescent medicine</i> . — 2006. — Vol.160. — P.825-830. Epub 2006/08/09. doi: 10.1001/archpedi.160.8.825. PubMed PMID: 16894082.
8	Johnson CP, Myers SM, American Academy of Pediatrics Council on Children With D. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. — <i>Pediatrics</i> . — 2007. — Vol.120. — P.1183-1215. doi: 10.1542/peds.2007-2361. PubMed PMID: 17967920.	Johnson CP, Myers SM, American Academy of Pediatrics Council on Children With D. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. <i>Pediatrics</i> . 2007; 120:1183-215. doi: 10.1542/peds.2007-2361. PubMed PMID: 17967920.
9	Kohane IS, Eran A. Can we measure autism? — <i>Sci Transl Med</i> . — 2013. — Vol.5. — P.209ed18. doi: 10.1126/scitranslmed.3007340.	Kohane IS, Eran A. Can we measure autism? <i>Sci Transl Med</i> . 2013; 5:209ed18. doi: 10.1126/scitranslmed.3007340.
10	Korkhov V., Volosnikov V., Vorontsov A., Gribkov K., Degtyarev A., Bogdanov A., Zalutskaya N. Data storage, processing and analysis to support brain research. — <i>Lecture Notes in Computer Science</i> . — 2018. — T.10963 LNCS. — P.78-90.	Korkhov V., Volosnikov V., Vorontsov A., Gribkov K., Degtyarev A., Bogdanov A., Zalutskaya N. Data storage, processing and analysis to support brain research. <i>Lecture Notes in Computer Science</i> . 2018; 10963:78-90.

11	Levy SE, Giarelli E, Lee LC, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, Nicholas J, Reaven J, Rice CE. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. — <i>Journal of developmental and behavioral pediatrics</i> : JDBP. — 2010. — Vol.31. — P.267-275. Epub 2010/05/01. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181d5d03b. PubMed PMID: 20431403.	Levy SE, Giarelli E, Lee LC, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, Nicholas J, Reaven J, Rice CE. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. <i>Journal of developmental and behavioral pediatrics</i> : JDBP. 2010; 31:267-75. Epub 2010/05/01. doi:10.1097/DBP.0b013e3181d5d03b. PubMed PMID: 20431403.
12	McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institutes on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. — <i>Alzheimer's & Dementia</i> . — 2011. — Vol.20.	McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institutes on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. <i>Alzheimer's & Dementia</i> . 2011; 20
13	Shattuck PT, Durkin M, Maenner M, Newschaffer C, Mandell DS, Wiggins L, Lee LC, Rice C, Giarelli E, Kirby R, Baio J, Pinto-Martin J, Cunniff C. Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. — <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . — 2009. — Vol.48. — P.474-483. doi:10.1097/CHI.0b013e31819b3848. PubMed PMID: 19318992; PMCID: 3188985.	Shattuck PT, Durkin M, Maenner M, Newschaffer C, Mandell DS, Wiggins L, Lee LC, Rice C, Giarelli E, Kirby R, Baio J, Pinto-Martin J, Cunniff C. Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2009; 48:474-483. doi:10.1097/CHI.0b013e31819b3848. PubMed PMID: 19318992; PMCID: 3188985.
14	Soke GN, Maenner MJ, Christensen D, Kurzius-Spencer M, Schieve LA. Prevalence of Co-occurring Medical and Behavioral Conditions/Symptoms Among 4- and 8-Year-Old Children with Autism Spectrum Disorder in Selected Areas of the United States in 2010. — <i>Journal of autism and developmental disorders</i> . — 2018. Epub 2018/03/11. doi: 10.1007/s10803-018-3521-1. PubMed PMID: 29524016.	Soke GN, Maenner MJ, Christensen D, Kurzius-Spencer M, Schieve LA. Prevalence of Co-occurring Medical and Behavioral Conditions/Symptoms Among 4- and 8-Year-Old Children with Autism Spectrum Disorder in Selected Areas of the United States in 2010. <i>Journal of autism and developmental disorders</i> . 2018. Epub 2018/03/11. doi: 10.1007/s10803-018-3521-1. PubMed PMID: 29524016.
15	Tyler CV, Schramm SC, Karafa M, Tang AS, Jain AK. Chronic disease risks in young adults with autism spectrum disorder: forewarned is forearmed. — <i>Am J Intellect Dev Disabil</i> . — 2011. — Vol.116. — P.371-380. doi: 10.1352/1944-7558-116.5.371. PubMed PMID: 21905805.	Tyler CV, Schramm SC, Karafa M, Tang AS, Jain AK. Chronic disease risks in young adults with autism spectrum disorder: forewarned is forearmed. — <i>Am J Intellect Dev Disabil</i> . — 2011. — Vol.116. — P.371-380. doi: 10.1352/1944-7558-116.5.371. PubMed PMID: 21905805.
16	Zuckerman K, Lindly OJ, Chavez AE. Timeliness of Autism Spectrum Disorder Diagnosis and Use of Services Among U.S. Elementary School-Aged Children. — <i>Psychiatr Serv</i> . — 2017. — Vol.68. — P.33-40. doi: 10.1176/appi.ps.201500549. PubMed PMID: 27476809; PMCID: PMC5205571.	Zuckerman K, Lindly OJ, Chavez AE. Timeliness of Autism Spectrum Disorder Diagnosis and Use of Services Among U.S. Elementary School-Aged Children. <i>Psychiatr Serv</i> . 2017;68(1):33-40. doi: 10.1176/appi.ps.201500549. PubMed PMID: 27476809; PMCID: PMC5205571.

Сведения об авторах

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Eran Alal — PhD, The Center for Evolutionary Genomics and Medicine, Ben-Gurion University of Negev. E-mail: alal@bgu.ac.il

Freilikhman Shirly — The Center for Evolutionary Genomics and Medicine, Ben-Gurion University of Negev. E-mail: shirlyf@bgu.ac.il

Ran Balicer — PhD, Professor, Director of the Clalit Research Institute. E-mail: rbalicer@netvision.net.il

Гомзякова Наталья Александровна — клинический психолог отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: astragothic@gmail.com

Корхов Владимир Владиславович — к. физ.-мат. наук, доцент кафедры компьютерного моделирования и многопроцессорных систем, СПбГУ. E-mail: v.korkhov@spbu.ru

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Богданов Александр Владимирович — д. физ.-мат. наук, профессор кафедры компьютерного моделирования и многопроцессорных систем СПбГУ. E-mail: bogdanov@csa.ru

Дегтярев Александр Борисович — д.т.н., профессор кафедры компьютерного моделирования и многопроцессорных систем СПбГУ. E-mail: deg@csa.ru