

TWAS важен не только для генетики, он также предоставляет важную информацию о том, ожидается ли от лекарства изменение паттернов экспрессии генов у пациентов и, следовательно, может ли оно изменить фенотип заболевания. Например, если ген, связанный с заболеванием, демонстрирует пониженный уровень экспрессии у пациентов, мы могли бы стремиться найти то лекарство, которое увеличивает экспрессию этого гена, тогда как лекарства, которые уменьшают экспрессию, могут не быть полезными или даже ухудшить симптомы заболевания. So et al.⁹, используя PrediXcan, определили ряд кандидатов для перепрофилирования, многие из которых были связаны с психическими расстройствами. Мы ожидаем, что в будущих исследованиях, посвященных лекарствам с различными механизмами действия, будут выявлены дополнительные кандидаты в лекарства, которые ранее не были назначены для лечения психиатрических заболеваний (например, лекарства иммунного ответа).

В заключение стоит отметить, что широкомасштабные генетические исследования дают огромный массив информации прямой клинической значимости. Интеграция с другими типами -omics данных будет иметь важное значение для выяснения биологических механизмов, выявления новых лекарств и привнесения результатов исследований в клиническую практику.

Eske M. Derks¹, Eric R. Gamazon²⁻⁵

¹QIMR Berghofer, Translational Neurogenomics Group, Brisbane, Australia;

²Division of Genetic Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA;

³Vanderbilt Genetics Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA;

⁴Data Science Institute, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA;

⁵Clare Hall, University of Cambridge, Cambridge, UK

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)

Библиография

1. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK et al. Nat Neurosci 2019;22:343-52.
2. Pardinas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Nat Genet 2018;50:381-9.
3. Gamazon ER, Wheeler HE, Shah KP et al. Nat Genet 2015;47:1091-8.
4. The GTEx Consortium. Nature 2017;550:204-13.
5. Gamazon ER, Segrè AV, van de Bunt M et al. Nat Genet 2018;50:956-67.
6. Gamazon ER, Zwinderman AH, Cox NJ et al. Nat Genet 2019;51:933-40.
7. Nelson MR, Tipney H, Painter JL et al. Nat Genet 2015;47:856-60.
8. Fava M. World Psychiatry 2018;17:28-9.
9. So HC, Chau CK, Chiu WT et al. Nat Neurosci 2017;20:1342-9.

DOI:10.1002/wps.20702

Валидация технологий цифрового фенотипирования для клинического использования: важность «высокого разрешения»

Alex S. Cohen, Elana Schwartz, Thanh Le et al. Validating digital phenotyping technologies for clinical use: the critical importance of «resolution». World Psychiatry 2020;19(1):114-15.

Цифровое фенотипирование, определяемое как сбор данных о фенотипах людей *in situ* с использованием цифровых устройств, становится все более привлекательным методом для понимания и лечения психических расстройств¹. Популярность этого метода частично отражает почти повсеместное распространение смартфонов, геолокации, социальных сетей и других поведенческих и физиологических записывающих технологий среди большинства людей в современном обществе. Эти технологии относительно недорогие и часто продуцируют непрерывные потоки данных, которые можно ненавязчиво собирать, пока люди занимаются повседневными вещами. Это дает возможность проведения оценки далеко за пределами традиционных клинических условий и может потенциально повысить эффективность и снизить стоимость различных вмешательств.

На сегодняшний день существует впечатляющее количество литературы, демонстрирующее «проверку и подтверждение принципа действия» («proof of principle/concept») для широкого спектра технологий². Огромный объем получаемого с помощью этих технологий материала прекрасно подходит для «больших данных» и сложных вычислительных подходов для их понимания и интерпретации. Литература изобилует алгоритмами, показывающими впечатляющую точность для прогнозирования множества клинических событий и состояний с использованием этих технологий. Однако, насколько нам известно, ни один из них не был одобрен для клинического психиатрического или психологического использования государственными регулирующими

ми органами, и лишь немногие, если таковые имеются, были приняты клиницистами, пациентами или организациями. Это резко контрастирует с медициной в целом, которая адаптировала большое количество амбулаторных объективных технологий для оценки и принятия решений в лечении³.

Мы считаем, что проблемы, возникающие при внедрении этих технологий, частично отражают недостаточность психометрии для их эффективной оценки и понимания⁴. Традиционно характеристики психиатрических/психологических явлений оцениваются с использованием принципа достоверности и обоснованности (валидности). Достоверность касается постоянства характеристик во времени (достоверность повторного тестирования), индивидуальных особенностях (внутреннее постоянство), информаторах (например, межгрупповой достоверности) и ситуациях (например, ситуативной достоверности). С другой стороны, обоснованность касается точности характеристики, оцениваемой на основе предполагаемой структуры (например, структурной валидности) и потенциальной конвергенции с концептуально связанными (например, сходящиеся характеристики) и несвязанными (например, дискриминантная валидность) конструкциями и клинически значимыми критериями (например, конкурентный и предиктивный критерий обоснованности).

Важно отметить, что достоверность и обоснованность характеристик в клинической психиатрии намного ниже, чем в других науках. Значения достоверности, объясняющие 50% дисперсии баллов, обычно считаются приемлемыми

ми⁵. Значения обоснованности еще более свободно интерпретируются: например, характеристики, показывающие отклонение, составляющее менее 50%, с концептуально значимыми мерами, часто считаются приемлемыми, если не хорошими/превосходными². Такое большое количество необъяснимых отклонений было бы неприемлемым во многих прикладных науках: медицине, физике, химии, технике, биологии, информатике и смежных науках.

Почему достоверность и обоснованность недостаточны для понимания психиатрических явлений? Психиатрические фенотипы не являются статичными во времени и пространстве. При исследовании с использованием, если фигурально выражаться, «оптики с достаточно высоким разрешением» мы видим, что, например, психоз изменяется в зависимости от близости к стрессовым ситуациям, пограничные симптомы в основном появляются как функция близости к межличностным «объектам», а злоупотребление психоактивными веществами как функция близости доступа к веществам или упоминания о них^{2,6}. Даже психологические конструкции, такие как нарциссизм и познание, значительно различаются во времени и пространстве при измерении с «высоким разрешением»^{6,7}. Например, эффекты «захода солнца», включая прогрессирующее ухудшение когнитивных ресурсов в течение дня, являются признаком многих нейродегенеративных расстройств и потенциально полезной целью для дифференцирования деменции и депрессии.

Используемые в настоящее время клинические измерения дают ограниченную информацию о временной и пространственной динамике, лежащей в основе психиатрических фенотипов. Структурированные клинические интервью, личностные тесты, перечни симптомов и функциональные характеристики обычно основаны на самоотчетах и других, побочных, наблюдениях/информации, полученных во время пространственно «ограниченного» взаимодействия (т. е. клинического визита). Они также обычно не точны в отношении изменения конкретных аспектов конструкции в зависимости от временных и пространственных особенностей. Более того, немногие, если таковые вообще имеются, часто используемые клинические измерения предоставляют данные, которые можно масштабировать в определенные пользователем периоды времени или в конкретные пространственные контексты.

Представьте себе, например, что можно было бы понять психоз пациента с помощью интерфейса, похожего на онлайн-географические карты. Можно «уменьшить разрешение», чтобы наблюдать симптомы психоза в течение дней, недель и месяцев, и можно «увеличить разрешение», чтобы наблюдать, систематически ли меняется психоз как функция времени (например, хуже вечером) или пространственных условий (например, хуже при взаимодействии с определенными сверстниками). Этот вид динамических данных и интерфейса предоставил бы беспрецедентные возможности для понимания психических расстройств и для персонализации фармакологических, психосоциальных и неотложных вмешательств.

Точно так же, как достоверность и обоснованность биомедицинских показателей, таких как уровень глюкозы или частота сердечных сокращений³, регистрируются и оцениваются только при определенных и контролируемых обстоятельствах, следует понимать достоверность и обоснованность технологий цифрового фенотипирования как функции времени и пространства. Цифровые технологии фенотипирования сами по себе не являются «достоверными и валидными», они скорее могут обладать достоверностью и обоснованностью при определенных обстоятельствах и для конкретных целей. Сообщение о психометрических характеристиках с учетом соответствующих временных и пространственных характеристик может помочь при внед-

рении технологий цифрового фенотипирования, улучшить интерпретацию их данных и, возможно, помочь оптимизировать сигнал и уменьшить шум. Вероятно, это может улучшить параметры достоверности и обоснованности так, чтобы они приблизились к биомедицинским тестам в общем.

Чтобы проиллюстрировать, как разрешение может улучшить валидацию цифрового фенотипирования, рассмотрим технологии обработки родного языка, используемые для количественной оценки психоза. Беглый обзор литературы показывает, что была установлена «обоснованность», в которой была задокументирована скромная конвергенция между различными семантическими речевыми характеристиками, полученными в вычислительном отношении, и «золотым стандартом» рейтингов клинических симптомов⁸. Такой подход к валидации кажется неуместным, если учесть несоответствие в разрешении между этими показателями – первый получен из систематического анализа кратких языковых выборок, полученных во время довольно искусственного клинического взаимодействия или когнитивного задания, а второй представляет порядковый рейтинг, назначенный клиницистом на основе расширенного клинического интервью⁹. Эти рейтинги отражают очень разные временные и пространственные характеристики, и, следовательно, неудачи в поиске большой конвергенции неудивительны. Однако основанные на машинном обучении алгоритмы, объединяющие технологии цифрового фенотипирования и клинические рейтинги, продемонстрировали впечатляющую точность, они, как правило, также игнорировали явное несоответствие разрешающей способности между этими переменными и не демонстрировали обобщаемость для новых выборок, речевых заданий или клинических показателей^{2,9}.

Насколько нам известно, «разрешение» обычно не рассматривается в исследованиях цифрового фенотипирования. Для того чтобы цифровое фенотипирование психиатрических расстройств рассматривалось наравне с таковым для биомедицинских расстройств в целом, их психометрия должна быть такой же точной. Эта точность может быть достигнута путем тщательно выполненной разносторонней оценки «разрешения».

Alex S. Cohen¹, Elana Schwartz¹, Thanh Le¹, Tovah Cowan¹, Christopher Cox¹, Raymond Tucker¹, Peter Foltz², Terje B. Holmlund³, Brita Elvevåg³

¹Department of Psychology, Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA;

²Department of Psychology, University of Colorado, Boulder, CO, USA;

³Department of Clinical Medicine, University of Tromsø – Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)

Библиография

1. Insel TR. World Psychiatry 2018;17:276-7.
2. Cohen AS. Psychol Assess 2019;31:277-84.
3. Rodbard D. Diabetes Technol Ther 2016;18(Suppl. 2):S3-13.
4. Holmlund TB, Foltz PW, Cheng J et al. Psychol Assess 2019;31:292-303.
5. Koo TK, Li MY. J Chiropr Med 2016;15:155-63.
6. Wright AGC, Hopwood CJ. Assessment 2016;23:399-403.
7. Salthouse TA. Neuropsychology 2007;21:401-11.
8. Cohen AS, Elvevåg B. Curr Opin Psychiatry 2014;27:203-9.
9. Elvevåg B, Foltz PW, Rosenstein M et al. Schizophr Bull 2017;43:509-13.

DOI:10.1002/wps.20703