

Популяционный анализ коморбидностей у пациентов с неразорвавшимися артериальными аневризмами мозга с помощью метода комплексных сетей

Ю.В. Кивелёв^{1,2}, А.В. Дубовой³, А.Л. Кривошапкин^{2,4,5}

¹ Университетская клиника нейрохирургии
Финляндия, 20540, г. Турку, ул. Хямеентие, 11

² АО «Европейский медицинский центр»
129090, г. Москва, ул. Щепкина, 35

³ АО «Ильинская больница», Центр хирургии головы и шеи
143421, Московская область, г.о. Красногорск, ул. Рублевское предместье, 2

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина
630055, г. Новосибирск, ул. Речуновская, 15

⁵ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Метод комплексного сетевого анализа больших данных используется в медицине относительно недавно. Одной из точек его приложения может быть изучение популяционного распределения различных заболеваний. Целью исследования послужила оценка эффективности статистического метода комплексных сетей в изучении коморбидностей у пациентов с неразорвавшимися аневризмами артерий головного мозга. **Материал и методы.** Выполнен комплексный сетевой анализ выборки из 628 831 человека, после построения двудольных графов осуществлена статистическая валидация связей между заданным диагнозом и связанными с ними коморбидностями. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено 1787 пациентов с диагнозом неразорвавшейся аневризмы (код I67.1 по МКБ). В ходе комплексного сетевого анализа составлены двудольные графы коморбидностей заданного диагноза, всего обнаружено 182 кода коморбидностей. Среди них 150 из 182 кодов (82 %) зарегистрированы у лиц в возрасте от 40 до 70 лет, у мужчин установлено 67 (37 %) кодов, у женщин – 115 (63 %). Кроме дисциркуляторных расстройств и болезней сердечно-сосудистой системы, выявлены такие ранее мало изученные связи, как хроническая обструктивная болезнь легких у некурящих женщин старше 60 лет. **Заключение.** Полученные данные указывают на эффективность комплексного сетевого анализа в изучении коморбидностей у пациентов с неразорвавшимися аневризмами артерий головного мозга на популяционном уровне.

Ключевые слова: комплексный сетевой анализ, медицинские данные, неразорвавшиеся аневризмы артерий головного мозга, коморбидности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают признательность за помощь в анализе базы данных и осуществлении комплексного сетевого анализа J. Piilo, R.N. Mantegna, A. Karlsson, P. Crisafulli, F. Musciotto.

Автор для переписки: Кивелёв Ю.В., e-mail: j.v.kivelev@gmail.com

Для цитирования: Кивелёв Ю.В., Дубовой А.В., Кривошапкин А.Л. Популяционный анализ коморбидностей у пациентов с неразорвавшимися артериальными аневризмами мозга с помощью метода комплексных сетей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):163–171. doi: 10.18699/SSMJ20240519

Population-based study of comorbidities in unruptured brain aneurysms using complex network analysis

Yu.V. Kivelev^{1,2}, A.V. Dubovoy³, A.L. Krivoshapkin^{2,4,5}

¹ University Clinic of Neurosurgery

Finland, 20540, Turku University Hospital, Hämeentie st., 11

² JSC "European Medical Center"

129090, Moscow, Shchepkina st., 35

³ Ilyinskaya Hospital JSC, Head and Neck Surgery Center

143421, Moscow region, Krasnogorsk, Rublevskoe suburb., 2

⁴ Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia

630055, Novosibirsk, Reshkunovskaya st., 15

⁵ Peoples' Friendship University of Russia

117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

Abstract

Complex network analysis is a relatively new method of analysis in medical research. It can be utilized in population-based study of different comorbidities. The aim of this study was to estimate the effectiveness of complex network methodology in analysis comorbidities in unruptured brain aneurysms patients. **Material and methods.** A comprehensive network analysis of a sample of 628,831 individuals was performed, after constructing bipartite networks all the connections between index diagnosis and revealed comorbidities were statistically validated. **Results and discussion.** Altogether, 1787 patients with unruptured aneurysm were identified (ICD code I67.1). After complex network analysis bipartite networks were established based on index diagnosis, there were 182 codes of comorbidities. Of those, 150 from 182 codes (82 %) were found in people aged from 40 to 70 years, men had 67 (37 %) codes and women had 115 (63 %). In addition to traditional discirculatory and heart diseases, analysis elucidated previously scarcely described comorbidities including chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers women older than 60 years. **Conclusion.** Demonstrated data shows the effectiveness of network complex analysis in population-based research of comorbidities in unruptured aneurysm patients.

Key words: complex network analysis, medical data, unruptured brain aneurysms, comorbidities.

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

Acknowledgments: Authors would like to thank J. Piilo, R.N. Mantegna, A. Karlsson, P. Crisafulli, F. Musciotto for their participation in data analysis and establishing of statistical complex network analysis.

Correspondence author: Kivelev Yu.V., e-mail: j.v.kivelev@gmail.com

Citation: Kivelev Yu.V., Dubovoy A.V., Krivoschapkin A.L. Population-based study of comorbidities in unruptured brain aneurysms using complex network analysis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):163–171. doi: 10.18699/SSMJ20240519

Введение

Методологический инструментарий, предлагаемый теорией комплексных сетей (КС), разработан на стыке исследований в области математики и теоретической физики. В последнее время метод КС набирает популярность, особенно в тех сферах, где необходимо оперировать большими данными комплексных систем [1–4]. Одной из точек приложения методологии КС может быть быстро развивающаяся область анализа больших данных в медицинских исследованиях. Немногим более 10 лет назад К.И. Goh et al. впервые продемонстрировали применимость и эффективность метода КС при анализе связей фенотипических характеристик генетических заболеваний (disease phenome) с особенностями доступного генетического профиля (disease genome) [5]. С.А. Hidalgo et al. объединили наборы данных генома, протеомики и метаболомики при анализе особенностей прогрессирования различных заболеваний и с по-

мощью технологии КС создали свою сеть фенотипов заболеваний (Phenotypic Disease Network) [6].

Тенденция последнего десятилетия ко все возрастающему объему цифровых медицинских данных в условиях практической работы лечебно-профилактических учреждений стремительно усиливается [7]. Современная медицина и связанные с ней вспомогательные службы являются одним из крупнейших источников больших данных [8]. Так, уже в 2018 г. около 30 % от всего объема цифровых данных человечества приходилось именно на медицинский сектор, составляя септиллион (10^{24}) байт [9]. Цифровизация медицины и широкое внедрение медицинских информационных систем теперь позволяет создавать информационные гетерогенные конгломераты по типу больших данных, которые могут включать демографические, диагностические, лабораторные, морфологические показатели, результаты проведенных лечебных мероприятий и процедур,

лекарственной терапии, регистрационные и клинические записи в медицинской документации, операционно-финансовую отчетность, страховые и организационно-хозяйственные характеристики. Отметим, что ярко выраженная неоднородность информации в медицине существенно отличает медицинские большие данные от многих других сфер деятельности человека [8].

Применительно к исследованиям в области нейрососудистой патологии анализ встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с неразорвавшимися артериальными аневризмами головного мозга (нАА) может иметь определенную практическую ценность. Это связано с широким распространением и доступностью неинвазивных методов нейродиагностики, в первую очередь МРТ. Согласно литературным данным, выявляемость нАА, особенно у пожилых людей, заметно увеличилась [10]. Обнаруженная в подавляющем большинстве случаев как спорадическая находка в бессимптомной фазе, нАА зачастую представляет собой определенную клиническую дилемму, так как риски ее клинической активности и, в первую очередь, разрыва и кровоизлияния, характеризуются выраженной вариабельностью. В этом контексте апробация методики КС при статистическом анализе коморбидностей у пациентов с нАА на популяционном уровне видится авторами данного исследования оправданной с позиции обнаружения специфических для этой патологии паттернов сопутствующих заболеваний. Такой поиск призван оптимизировать ведение пациентов с нАА в реальной клинической практике, особенно при неочевидности показаний к профилактическому хирургическому лечению аневризм. Исходя из вышесказанного, мы поставили целью определить, насколько статистический метод КС применим и эффективен в исследовании коморбидностей у пациентов с нАА на основании анализа наборов больших данных.

Материал и методы

Концепция КС

КС формируется в виде связанных между собой наборов узлов. Полученные данные представлены в виде двудольного графа, где формируется два набора узлов (А и Б) с соединяющими их ребрами (связями). При этом конструируется одномерная сеть узлов с набором А(Б), который строго проецируется только на набор узлов Б(А). В нашем исследовании набор узлов А соответствовал заданному диагнозу по МКБ, набор узлов Б – пациентам. Соответственно, связь между каждым узлом с заданным кодом диагноза по МКБ и

любым другим кодом диагноза обозначалась как связь между узлами в сети. При этом сама связь между узлами обозначала наличие хотя бы у одного пациента из всей выборки одновременно двух диагнозов: заданного и случайно распределенного в базе данных. После статистической обработки согласно вышеуказанным условиям нами создана комплексная сеть диагнозов в виде так называемой эгоцентрической сети (далее – эго-сеть), где были представлены связи заданного кода диагноза (центральный узел) с остальными диагнозами, а также связи последних друг с другом.

Статистическая валидация сети

При формировании эмпирической сети необходимо учитывать гетерогенность обрабатываемых данных. В отношении такой характеристики, как диагноз заболевания, вариабельность выражена особенно ярко, так как разброс встречаемости болезней в популяции может составлять десятки раз. Проблема гетерогенности может быть решена при использовании метода статистической валидации сети, основанного на подборе подходящей нулевой гипотезы, соответствующей степени гетерогенности анализируемой сети. Используя данный метод в контексте настоящего исследования, мы сформировали двудольную комплексную сеть кодов МКБ по методу, обозначенному выше, после чего сформулировали нулевую гипотезу с помощью процесса рандомизации двудольной сети с эмпирически полученными степенями распределения узлов. Для каждого пациента был выбран случайный код диагноза, а для каждого кода диагноза – случайный пациент. Такой метод соответствует методике рандомизированного переформатирования сети, после которого степень распределения остается неизменной, соответствуя исходным значениям. Основываясь на нулевой гипотезе, проводится расчет p -значений для оценки случайных совпадений в каждой паре кодов диагнозов. Более детально методика расчетов p -значений описана в предыдущих публикациях [11].

Множественная проверка гипотез

Как правило, эмпирически сконструированная КС имеет большое количество узлов и связей. С помощью метода статистической валидации сети проводится анализ p -значений всех возможных парных связей между узлами, что естественным образом увеличивает количество самих статистических тестов. С использованием метода частоты ложных отклонений (false discovery rate, FDR) осуществлена валидация всех полученных p -значений в отношении каждой связи между уз-

лами, позволившая удалить ложноположительные связи.

Набор данных

Набор данных выполнен по согласованию с локальным центром исследований из регистра всех пациентов юго-западного медицинского округа Финляндии (без предварительного отбора) с зоной покрытия 870 000 человек, с 01.01.2004 по 31.07.2019 контактировавших с медицинскими организациями данного региона. Для анализа КС мы разбили полученный набор данных на подгруппы согласно возрасту (возрастная кластеризация) и применили их отдельно для мужчин и женщин. Этот подход подошел для 628 831 пациента из общей выборки. Количество лиц с диагнозом нАА (I67.1 по МКБ) составило 1787 случаев, возрастную кластеризацию в данной группе проводили по разработанной нами схеме. Сначала для каждого пациента с диагнозом I67.1 конструировали диагностическую цепочку, где в хронологическом порядке указывали возраст, в котором был зарегистрирован любой другой диагноз, уровень точности его кодировки установили как XNN. После этого разделили полученную цепочку диагнозов на декадные когорты (0–9 лет, 10–19 лет, 20–29 лет и т.д.), в каждой из декад сохраняя все зарегистрированные ранее диагнозы: например, если пациенту установлен сопутствующий диагноз № 1 в возрасте 55 и диагноз № 2 в возрасте 65 лет, то по нашей системе разделения данных один информационный сигнал (диагноз № 1) был включен в когарту 50–59 лет и оба сигнала (диагнозы № 1 и № 2) – в когарту 60–69 лет. Благодаря этому подходу появилась возможность максимально широко охватить зарегистрированные диагнозы у каждого конкретного пациента во всех возрастных когортах.

Результаты

Коморбидности

Распределение коморбидностей в полученных эго-сетях нАА показано в таблице. Все связи между узлами прошли процедуру валидации по указанной выше методике. Сконструированные сети показали определенные паттерны связанности между диагнозом нАА и сопутствующими заболеваниями.

Связанность коморбидностей с диагнозом нАА

После валидации связей в сетях и применения методики FDR для выявления ложноположительных результатов были составлены статистические

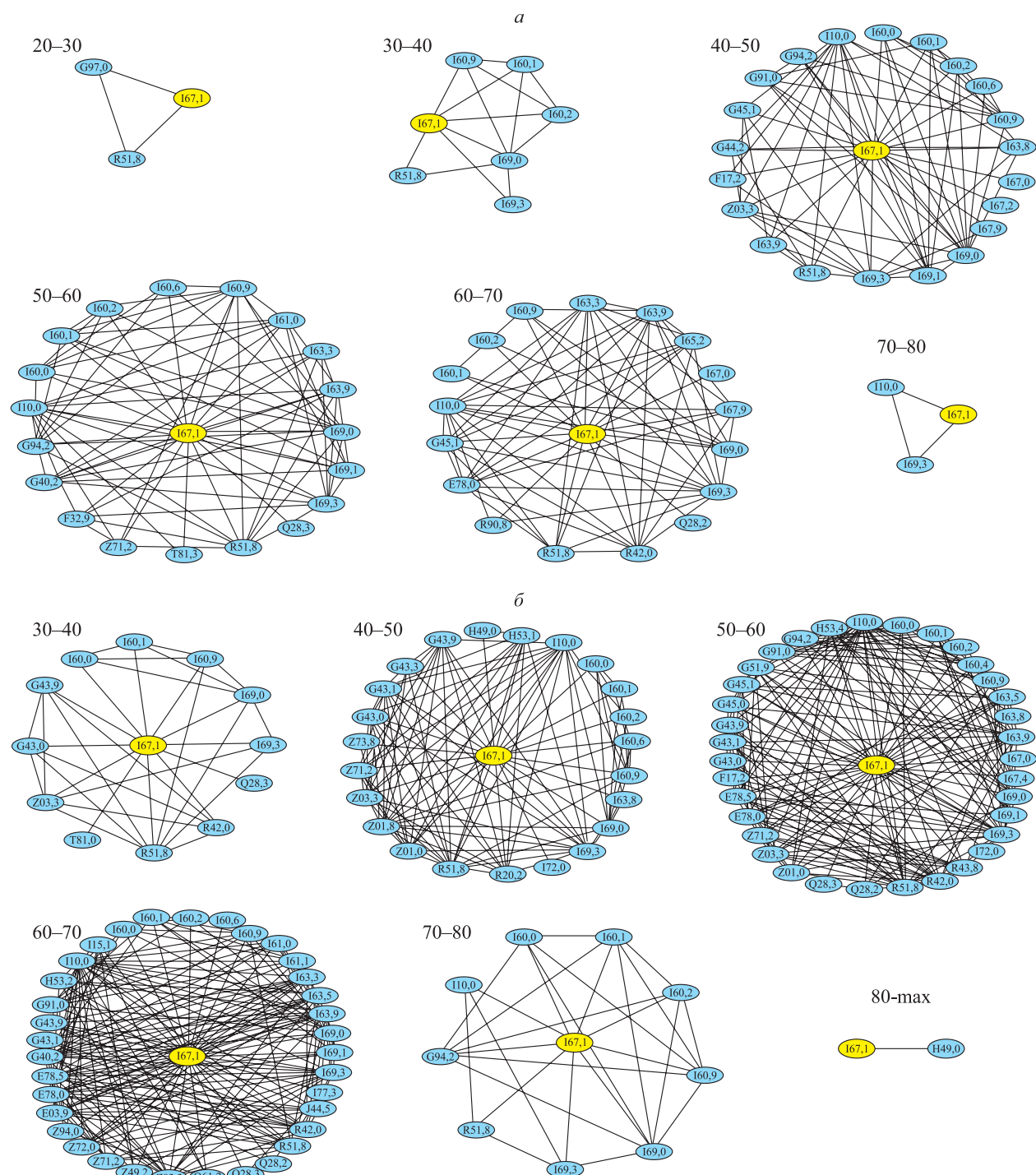
Распределение коморбидностей в зависимости от пола и возраста

Sex and age matched distribution of comorbidities

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
20–29	2	0	2
30–39	6	12	18
40–49	21	23	44
50–59	19	35	54
60–69	17	35	52
70–79	2	9	11
80 лет и старше	0	1	1
Всего	67	115	182

тепловые карты, показывающие распределение коморбидностей в сетях нАА. Всего выделено 182 коморбидности, которые были статистически значимо связаны с диагнозом нАА (I67.1). Среди них 150 из 182 кодов (82 %) зарегистрированы в возрасте от 40 до 70 лет, у мужчин их было 67 (37 %), у женщин – 115 (63 %). Подробное описание коморбидностей и их распределение по возрастным группам и полу представлено в таблице и на рисунке.

Диагноз головной боли (R51) обнаружен во всех сетях независимо от возраста и пола. Это, очевидно, отражает ситуацию в реальной жизни, так как обычно нАА выявляются случайно на МРТ, сделанной по поводу хронических головных болей. Болезни органов кровообращения чаще всего были представлены гипертензией (I10). Отметим, что это единственная нозология, связь с которой была статистически достоверна у всех пациентов после 40 лет, независимо от пола. При этом у лиц младше 40 лет в подавляющем большинстве случаев встречались коды группы цереброваскулярных болезней (уровень I6X.XX) и врожденных аномалий системы кровообращения (уровень Q28.XX). Ни в одной из групп пациентов не выявлено связей интракраниальных нАА с АА других локализаций. Код субарахноидального кровоизлияния (уровень I60.XX) выявлен в случаях, когда нАА наблюдалась у носителя множественных аневризм, одна из которых разорвалась и вызвала кровоизлияние до или после обнаружения остальных аневризм. Коды, соответствующие табакокурению (Z72.0 и F17.2), были ассоциированы с нАА только у пациентов старше 40 лет, у женщин пара «табакокурение – гипертензия» была связана как с диагнозом нАА, так и друг с другом только после 50 лет. Эта же пара коморбидностей у мужчин с нАА обнаруже-



Распределение коморбидностей у мужчин (а) и женщин (б)

Distribution of comorbidities in men (a) and women (b)

на только в двух возрастных группах, у лиц 40–49 и 60–69 лет. Диагноз нарушений обмена липопротеидов (E78) был связан с нАА у всех женщин старше 50 лет, однако у мужчин эта зависимость прослеживалась только в группе лиц 60–69 лет. Взаимодействие хронической обструктивной бо-

лезни легких (ХОБЛ) (J44.8) с нАА обнаружено только у женщин старше 60 лет. Диагнозы МКБ в рубрике психических расстройств и расстройств поведения были связаны с нАА у женщин в возрасте от 40 до 49 лет (панические расстройства, код по МКБ F41.0) и у мужчин в возрасте от 50 до 59 лет (депрессивный эпизод, код по МКБ F32.9).

Обсуждение

В представленной работе мы продемонстрировали возможности статистического метода КС при анализе набора больших данных на популяционном уровне. Это стало возможным благодаря наличию регистра клинических данных, охватывающего период более 15 лет и включающего медицинскую информацию о почти 700 000 человек. С использованием разработанной методики автоматизированного статистического анализа КС созданы комплексные двудольные графы (эго-сети) для пациентов, имеющих диагноз нАА, и проведена математическая оценка достоверности связей сопутствующих заболеваний как с заданным диагнозом, так и между собой. Возрастная кластеризация полученных результатов позволила максимально широко охватить все зарегистрированные диагнозы и выявить определенные тенденции в связанности коморбидностей в зависимости от возраста и пола.

С позиций практической ценности полученные данные могут послужить основой для дальнейших исследований в сфере популяционного анализа фенотипических особенностей нАА – патологии, чаще всего обнаруживаемой в бессимптомной фазе как случайная находка на МРТ. Тенденции последних лет указывают на рост количества случаев нАА в популяции [10], что диктует разработку новых алгоритмов выявления, ведения и лечения данной патологии. Полученные результаты КС на популяционном уровне выявили тенденцию к кластеризации коморбидностей у носителей нАА в зависимости от возраста и пола, и это в некоторой степени противоречит концепции случайности распространения нАА в популяции. Отметим, что семейный анамнез по этой патологии выявляется менее чем в 20 % случаев [12], что как минимум косвенно указывает на полиэтиологический характер заболевания у остальных пациентов. Более того, традиционно используемые клинические рекомендации проведения МРТ всем бессимптомным лицам [13], имеющим двух и более родственников первой степени родства с выявленными аневризмами, на данный момент не имеют под собой доказательной базы, так как поиск генетической природы заболевания не подтвердил наличия характерных мутаций конкретных генов.

По литературным данным встречаемость нАА в популяции оценивается на уровне 2–3 % [14–16]. Систематическое выявление этих случаев среди населения путем неселективного скрининга не рационально и, очевидно, не реалистично и требует в первую очередь обнаружения определенных групп риска, внутри которых

возможно обнаружение случаев нАА с большей вероятностью. Традиционно к группам риска по развитию нАА относятся такие заболевания, как синдром Элерса – Данло и поликистозная болезнь почек [17]. Однако вклад этих нозологий в общую картину встречаемости ненаследуемых нАА минимален ввиду их редкости в общей популяции. По нашему мнению, разработанная методика построения КС коморбидностей, основанная на анализе больших данных клинических регистров, открывает новые пути для создания алгоритмов выявления групп риска нАА и фокусного скрининга этого заболевания.

Создание двудольных комплексных систем и их статистический анализ с помощью метода КС наиболее достоверны только при наличии достаточно больших объемов информации. Цифровизация медицины и внедрение автоматизированных алгоритмов сбора данных позволяет создавать в реальной клинической практике необходимые наборы данных, которые содержат нецензурированную и всеобъемлющую информацию по всей истории заболеваний пациентов. При этом необходимо принимать во внимание определенные характеристики таких информационных конгломератов, а именно их объемность, скорость сбора информации, а также степень гетерогенности [18].

Двудольные комплексные сети коморбидностей

При высокой степени гетерогенности набора данных применимость стандартных методов оценки достоверности типа Пирсона заметно ослабевает. Соответственно, для преодоления фактора гетерогенности в представленной работе мы продемонстрировали возможности методики КС, проведя ремоделирование данных в двудольные комплексные сети коморбидностей и осуществив статистическую валидацию связей внутри сетей, выявив таким образом из общего массива гетерогенной информации специфические в отношении возрастных групп и пола подсети коморбидности у пациентов с нАА.

Своевременное обнаружение АА сосудов головного мозга в бессимптомной фазе имеет важное клиническое значение, так как их разрыв вызывает субарахноидальное кровоизлияние – одну из самых тяжелых сосудистых катастроф [19], летальность от которой в течение первых часов от начала заболевания составляет до 40 %, а около 20 % от выживших имеют впоследствии тяжелую инвалидность [20]. Согласно литературным данным, факторы риска разрыва аневризмы включают гипертонию, табакокурение, злоупотребление алкоголем, потребление симпатомиметиков, а также ее размер более 7 мм [13, 21]. В

современных условиях, благодаря доступности МРТ, количество выявленных аневризм до разрыва существенно увеличилось. Соответственно, в ежедневной практике нейрохирурги все чаще встречаются с определенной клинической дилеммой в отношении селекции пациентов для профилактического хирургического лечения с целью предотвращения разрыва и кровоизлияния. При выборе динамического наблюдения для своевременного выявления изменений размеров АА обычно проводится серия контрольных снимков на протяжении нескольких лет. Однако эффективность такой стратегии при небольших нАА (3 мм и менее) не является доказанной [22], хотя аневризмы именно такого размера встречаются на практике чаще всего. В этом контексте выявление связей коморбидностей с нАА, проанализированных нами с учетом возрастных характеристик, может иметь определенную практическую ценность. Так, обнаружение специфических для возраста и пола наборов коморбидностей может помочь в определении групп риска при разработке автоматизированных алгоритмов неинвазивного скрининга населения, а именно МРТ, на предмет выявления нАА. После установки диагноза нАА полученные нами сети коморбидностей потенциально применимы в оценке рисков хирургического лечения, особенно при отсутствии данных о предыдущей истории заболеваний пациента. То есть диагноз нАА может иметь предиктивное влияние на наличие и/или развитие определенных заболеваний в разных возрастных группах. Например, выявленная нами корреляция ХОБЛ и аневризм у женщин старше 60 лет может помочь в диагностике субклинических форм ХОБЛ у некурящих женщин, которые ранее не обследовались по поводу легочных нарушений, но у которых была диагностирована нАА как случайная находка. Отметим, что с увеличением продолжительности жизни возрастные ограничения по хирургическому лечению нАА заметно изменились [23]. Показания к активной терапии таких пациентов больше зависят от соматического статуса, т.е. от наличия коморбидностей и сохранности самостоятельного социального функционирования. В этом контексте возрастная кластеризация наборов коморбидностей может помочь в оценке состояния здоровья носителей нАА в долгосрочной перспективе и, соответственно, оптимизировать сроки лечения.

Связанность коморбидностей

Возраст имел решающее значение в увеличении количества и взаимосвязанности коморбидностей, что является отражением естественного процесса старения организма. Некоторые заболе-

вания являлись причиной диагностической разработки в отношении нАА (например, нарушения мозгового кровообращения, головные боли), а какие-то не были связаны с показаниями к нейророботическому поиску (например, гипертония, ХОБЛ, дислипидемия, курение). Вместе с тем существенное количество обнаруженных нами коморбидностей очевидно имеет прямое или косвенное отношение к дисциркуляторным расстройствам. Эти результаты идут в унисон с общепринятой концепцией патофизиологии нАА, согласно которой структурная хрупкость сосудистых артерий мозга и развитие аневризм вызваны комбинацией изменений в эндотелии, гладкой мускулатуре стенки артерии, повреждением и дегенерацией экстрацеллюлярного матрикса, гемодинамическим стрессом и локальными воспалительными изменениями [24].

Интерес представляет выявленная связь ХОБЛ и нАА, причем только у женщин в возрастной группе старше 60 лет. Механизм участия этого заболевания в патогенезе аневризм неясен, хотя в литературе имеются данные о возможных микроциркуляторных изменениях сосудов головного мозга у пациентов с ХОБЛ [25]. Непонятно также, почему ХОБЛ связана с нАА только у женщин в определенной возрастной группе и без связи с табакокурением, при этом вовсе не встречаясь у мужчин-носителей аневризм. Очевидно, выяснение причин этого феномена требует дальнейших исследований.

Ограничения

Представленная работа ограничена относительной гомогенностью населения, включенного в исследование, что не позволяет в полной мере обобщать выводы применительно к более гетерогенной выборке пациентов. Доступность МРТ, точность кодирования диагнозов в медицинских информационных системах и в целом степень цифровизации в разных регионах также могут оказать влияние на применимость полученных нами результатов. Построенные КС должны быть интерпретированы исключительно с позиций клинической каузальности, несмотря на крайне малую вероятность случайного совпадения связей между узлами в сети. С методологической точки зрения недостатком является определенный дисбаланс обнаруженных коморбидностей в разных возрастных группах в зависимости от включения пациентов в набор данных. Так, чем раньше пациент был зарегистрирован в регистре, тем менее представлена его предыдущая история заболеваний в наборе данных, и наоборот.

Заключение

Метод комплексного сетевого анализа может использоваться при изучении медицинских выборок в виде больших данных. В представленном исследовании эта методика была применена на выборке, включающей более 600 000 пациентов. После применения разработанного алгоритма кластеризации больных по полу и возрасту с помощью инструментария комплексного сетевого анализа составлены двудольные графы с заданным диагнозом нАА головного мозга и связанными коморбидностями, что позволило выявить особенности распределения коморбидностей среди носителей нАА на популяционном уровне. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях особенностей ведения пациентов этой группы.

Список литературы / References

1. West G.B. The importance of quantitative systemic thinking in medicine. *Lancet* (London, England). 2012;379(9825):1551–1559. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60281-5
2. Barabási A.L. Network medicine – from obesity to the “diseasome”. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(4):404–407. doi: 10.1056/NEJMe078114
3. Goh K.I., Choi I.G. Exploring the human diseasome: the human disease network. *Brief. Funct. Genomics.* 2012;11(6):533–542. doi: 10.1093/bfpg/els032
4. Jiang Y., Ma S., Shia B.C., Lee T.S. An epidemiological human disease network derived from disease co-occurrence in Taiwan. *Sci. Rep.* 2018;8(1):4557. doi: 10.1038/s41598-018-21779-y
5. Goh K.I., Cusick M.E., Valle D., Childs B., Vidal M., Barabási A.L. The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(21):8685–8690. doi: 10.1073/pnas.0701361104
6. Hidalgo C.A., Blumm N., Barabási A.L., Christakis N.A. A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS Comput. Biol.* 2009;5(4):e1000353. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000353
7. McKinsey & Co. How healthcare systems can become digital-health leaders. Available at: <https://rhapsody.health/blog/mckinsey-co-how-healthcare-systems-can-become-digital-health-leaders/>
8. Кивелёв Ю.В., Сааренпя И., Кривошапкин А.Л. Формирование набора больших данных для клинических исследований на примере аневризм сосудов головного мозга. *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(3):86–94. doi: 10.18699/SSMJ20230311
9. Kivelev Yu.V., Saarenpää I., Krivoshapkin A.L. Establishing of big data clinical dataset in brain vessel aneurysm research. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(3):86–94. doi: 10.18699/SSMJ20230311
9. Faggella D. Where healthcare’s big data actually comes from. Available at: <https://emerj.com/ai-sector-overviews/where-healthcares-big-data-actually-comes-from/>
10. Laukka D., Kivelev J., Rahi M., Vahlberg T., Paturi J., Rinne J., Hirvonen J. Detection rates and trends of asymptomatic unruptured intracranial aneurysms from 2005 to 2019. *Neurosurgery.* 2024;94(2):297–306. doi: 10.1227/neu.0000000000002664
11. Tumminello M., Miccichè S., Lillo F., Piilo J., Mantegna R.N. Statistically validated networks in bipartite complex systems. *PLoS One.* 2011;6(3):e17994. doi: 10.1371/journal.pone.0017994
12. Lee J.S., Park I.S., Park K.B., Kang D.H., Lee C.H., Hwang S.H. Familial intracranial aneurysms. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2008;44(3):136–140. doi: 10.3340/jkns.2008.44.3.136
13. Bor A.S., Koffijberg H., Wermer M.J., Rinkel G.J. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology.* 2010;74(21):1671–1679. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e04297
14. Vlak M.H., Algra A., Brandenburg R., Rinkel G.J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):626–636. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0
15. Brown R.D. Jr., Broderick J.P. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):393–404. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70015-8
16. Cras T.Y., Bos D., Ikram M.A., Vergouwen M.D.I., Dippel D.W.J., Voortman T., Adams H.H.H., Vernooij M.W., Roozenbeek B. Determinants of the presence and size of intracranial aneurysms in the general population: the Rotterdam study. *Stroke.* 2020;51(7):2103–2110. doi: 10.1161/STROKEA-HA.120.029296
17. Haemmerli J., Morel S., Georges M., Haidar F., Chebib F.T., Morita A., Nozaki K., Tominaga T., Berbitskiy A.V., Rzaev J., Schaller K., Bijlenga P. Characteristics and distribution of intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic Kidney disease compared with the general population: A meta-analysis. *Kidney360.* 2023;4(4):e466–e475. doi: 10.34067/KID.0000000000000092
18. Beyer M.A., Laney D. The importance of “big data”: a definition. Stamford CT: Gartner; 2012.
19. Lawton M.T., Vates G.E. Subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(3):257–266. doi: 10.1056/NEJMcpl605827
20. Nieuwkamp D.J., Setz L.E., Algra A., Linn F.H., de Rooij N.K., Rinkel G.J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lan-*

cet Neurol. 2009;8(7):635–642. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7

21. Lall R.R., Eddleman C.S., Bendok B.R., Batjer H.H. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg. Focus.* 2009;26(5):E2. doi: 10.3171/2009.2.FOCUS0921

22. Malhotra A., Wu X., Forman H.P., Matouk C.C., Gandhi D., Sanelli P. Management of tiny unruptured intracranial aneurysms: A comparative effectiveness analysis. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):27–34. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3232

23. Pettersson S.D., Khorasanizadeh M., Maglinger B., Garcia A., Wang S.J., Taussky P., Ogil-

vy C.S. Trends in the age of patients treated for unruptured intracranial aneurysms from 1990 to 2020. *World Neurosurg.* 2023;178:233–240.e13. doi: 10.1016/j.wneu.2023.08.007

24. Jung K.H. New pathophysiological considerations on cerebral aneurysms. *Neurointervention.* 2018;13(2):73–83. doi: 10.5469/neuroint.2018.01011

25. Lahousse L., Tiemeier H., Ikram M.A., Brusselle G.G. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir. Med.* 2015;109(11):1371–1380. doi: 10.1016/j.rmed.2015.07.014

Сведения об авторах:

Кивелёв Юрий Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5499-9628, e-mail: j.v.kivelev@gmail.com

Дубовой Андрей Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0927-2841, e-mail: dubovoy@mail.ru

Кривошапкин Алексей Леонидович, д.м.н., проф., ORCID 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Information about the authors:

Juri V. Kivelev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5499-9628, e-mail: j.v.kivelev@gmail.com

Andrei V. Dubovoy, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0927-2841, e-mail: dubovoy@mail.ru

Alexey L. Krivoschapkin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.04.2024

После доработки 20.05.2024

Принята к публикации 23.07.2024

Received 10.04.2024

Revision received 20.05.2024

Accepted 23.07.2024