



Прогнозирование течения мезиальной височной эпилепсии с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации

Ю.С. Панина✉, А.Н. Наркевич, Д.В. Дмитренко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможность прогнозирования течения мезиальной височной эпилепсии с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 166 пациентов, страдающих мезиальной височной эпилепсией. Диагноз височной эпилепсии определялся на основе клиничко-anamnestических данных, данных электроэнцефалографии и нейровизуализации. На основе молекулярно-генетического анализа ОНВ генов *IL-1 β* , *TNF*, *BDNF*, *NTRK-2*, исследования концентраций *BDNF*, *NTRK-2*, интерлейкина 1β , фактора некроза опухоли α в плазме крови методом иммуноферментного анализа, данных нейровизуализации и клиничко-anamnestических данных осуществлялся прогноз течения мезиальной височной эпилепсии с помощью логистического регрессионного анализа и деревьев классификации.

Результаты. Методом множественного логистического регрессионного анализа выявлено, что совместное влияние склероза гиппокампа и носительства аллели A rs6265 гена *BDNF* приводит к некомпенсированному течению височной эпилепсии. Точность составила 80,3%, чувствительность — 66,7% (95% доверительный интервал (ДИ): 46,0%; 83,5%), специфичность — 91,4% (95% ДИ: 76,9%; 98,2%). С использованием алгоритма CHAID сгенерировано дерево классификации, позволяющее отнести пациентов с височной эпилепсией к группе компенсированного или некомпенсированного течения заболевания. При этом точность модели составила 80,3%, чувствительность — 75,0% (95% ДИ: 66,9%; 82,0%), специфичность — 87,8% (95% ДИ: 79,6%; 93,5%).

Заключение. Выявлены прогностически значимые клинические характеристики пациентов с ВЭ, особенности изменения концентраций циркулирующих провоспалительных и нейротрофических факторов, носительства однонуклеотидных вариантов кодирующих их генов для прогнозирования характера течения ВЭ, что позволяет на практике применять персонализированный подход к пациенту, особенно востребованный в случае хронического заболевания.

Ключевые слова: мезиальная височная эпилепсия, прогноз, логистическая регрессия, деревья классификации.

Вклад авторов: Панина Ю.С. — отбор, обследование пациентов, выполнение лабораторных исследований, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Дмитренко Д.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Наркевич А.Н. — статистическая обработка данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Панина Ю.С., Наркевич А.Н., Дмитренко Д.В. Прогнозирование течения мезиальной височной эпилепсии с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-30-35



Predicting the Course of Mesial Temporal Lobe Epilepsy Using Logistic Regression Methods and Classification Trees

Yu.S. Panina✉, A.N. Narkevich, D.V. Dmitrenko

Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Study Objective: To determine the independent role of the carriage of SNVs genes *IL-1 β* , *TNF*, *BDNF*, *NTRK-2*, clinical, biochemical parameters in predicting the course of mesial temporal lobe epilepsy using statistical modeling methods.

Study Design: Prospective study.

Materials and Methods. 166 patients with mesial temporal lobe epilepsy were examined. The diagnosis of temporal lobe epilepsy was determined on the basis of clinical and anamnestic data, electroencephalography data, and neuroimaging data. Based on the molecular genetic analysis of the SNVs genes *IL-1 β* , *TNF*, *BDNF*, *NTRK-2*, the study of the concentration of *BDNF*, *NTRK-2*, *IL-1 β* , *TNF α* in blood plasma by enzyme immunoassay, neuroimaging data and clinical anamnestic data, a prognosis of the course was carried out mesial temporal lobe epilepsy using logistic regression analysis and classification trees.

Study Results. The method of multiple logistic regression analysis revealed that the combined effect of hippocampal sclerosis and carriage of the A allele rs6265 of the *BDNF* gene leads to an uncompensated course of temporal lobe epilepsy. The accuracy was 80.3%, sensitivity — 66.7%, 95% CI: 46.0%; 83.5%, specificity — 91.4%, 95% CI: 76.9%; 98.2%. Using the CHAID algorithm, a classification tree was generated,

✉ Панина Юлия Сергеевна / Panina, Yu.S. — E-mail: mrs.yuliapanina@mail.ru

allowing to assign patients with temporal lobe epilepsy to the group of compensated or uncompensated course of the disease. The accuracy of the model was 80.3%, sensitivity — 75.0%, 95% CI: 66.9%; 82.0%, specificity — 87.8%, 95% CI: 79.6%; 93.5%.

Conclusion. Prognostically significant clinical characteristics of patients with VE, features of changes in the concentrations of circulating proinflammatory and neurotrophic factors, the carriage of single-nucleotide variants of the genes encoding them to predict the nature of the course of VE were identified which allows in practice to apply a personalized approach to the patient, especially in demand in the case of chronic disease.

Keywords: mesial temporal lobe epilepsy, prognosis, logistic regression, classification trees.

Contributions: Panina, Yu.S. — selection, examination of patients, performance of laboratory studies, processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; Dmitrenko, D.V. — development of research design, review of critical content, approval of the manuscript for publication; Narkevich, A.N. — statistical data processing, review of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Panina Yu.S., Narkevich A.N., Dmitrenko D.V. Predicting the Course of Mesial Temporal Lobe Epilepsy Using Logistic Regression Methods and Classification Trees. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 30–35. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-30-35

ВВЕДЕНИЕ

Валидация и разработка чувствительных биомаркеров социально значимых заболеваний нервной системы, в частности височной эпилепсии (ВЭ), для объективизации характера патологического процесса на различных его стадиях, прогноза течения болезни являются актуальными задачами современной неврологии [1, 2]. Исследования новых биомаркеров становятся еще более необходимыми из-за относительно невысокой специфичности рутинной ЭЭГ в определении прогноза заболевания, а она остается основным диагностическим инструментом при ВЭ в условиях повседневной клинической практики [2, 3]. Поскольку возможны МР-негативные случаи ВЭ, диагноз может быть установлен только клинически при динамическом наблюдении с учетом результатов всех инструментальных и лабораторных исследований.

Генетические маркеры в настоящее время рассматриваются как потенциальные биомаркеры определения тяжести течения ВЭ [4]. Помимо патофизиологических механизмов развития заболевания, важными проблемами остаются диагностика ВЭ на ранней стадии и выявление маркеров прогноза течения заболевания, в том числе с учетом индивидуальных генетических особенностей каждого пациента.

Анализ литературы показал, что в настоящее время изучение процессов нейровоспаления и нейродегенерации при ВЭ важно как с физиологической точки зрения, так и с точки зрения поиска малоинвазивных биомаркеров, способных предсказать и оценить темп прогрессирования болезни, помочь в определении тактики лечения [3, 5].

Отсутствие четких положительных генетических ассоциаций с ВЭ, подтвержденных несколькими независимыми исследовательскими группами, может быть обусловлено небольшим размером и/или клинической неоднородностью выборки пациентов с мезиальной ВЭ в большинстве исследований [4]. На основании литературных данных можно сделать вывод, что в настоящее время недостаточно сведений о вкладе носительства однонуклеотидных вариантов генов предрасположенности, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью и прогностическим значением, рассчитанных с целью прогноза течения ВЭ.

Однако выявление таких потенциальных биомаркеров остается крайне актуальной задачей [2, 6]. Для объективизации прогноза течения заболевания необходимо улучшение клинико-диагностических маркеров с использованием научно обоснованных статистических моделей [7].

Цель исследования: изучить возможность прогнозирования течения мезиальной ВЭ с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 166 пациентов с мезиальной ВЭ, мужчин было 69 (42%), женщин — 97 (58%). Медиана возраста составила 35 [29; 46] лет. Полная клинико-анамнестическая характеристика пациентов приведена в *таблице 1*. Статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами не было.

Критериями включения в исследование стали наличие мезиальной ВЭ, возраст от 16 до 80 лет, проживание в Сибирском федеральном округе, добровольно подписанное информированное согласие. Критериями исключения служили фокальная генетическая и другие формы эпилепсии, отсутствие добровольно подписанного информированного согласия. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (выписка из протокола № 85/2018 от 27 сентября 2018 года).

Клинико-диагностические обследования проведены за период с 2018 по 2021 г. на базе Неврологического центра Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, на кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (ректор — д. м. н., доцент А.В. Протопопов). Молекулярно-генетические, биохимические исследования произведены в лаборатории медицинской генетики с использованием приборной базы Центра коллективного пользования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

У всех пациентов с ВЭ детально изучена клиническая картина заболевания: анамнестические данные (наследственная отягощенность, возраст дебюта, этиология, особенности терапии, возраст ремиссии заболевания, наличие коморбидной патологии); результаты клинико-неврологического обследования. Тип эпилептических приступов и диагноз ВЭ устанавливали в соответствии с обновленной Международной классификацией эпилепсии (Международная противозипилептическая лига, 2017) с учетом клинической картины, данных ЭЭГ и МРТ. Для оценки тяжести эпилептических приступов применялась Национальная госпитальная шкала тяжести эпилептических приступов (National Hospital Seizure Severity Scale, NHS-3).

Молекулярно-генетические исследования осуществляли с помощью ПЦР в режиме реального времени на аппарате Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов. Биохимические исследования с определением концентраций BDNF, NTRK-2, ИЛ-1 β , ФНО- α

Клиническая характеристика пациентов с мезиальной височной эпилепсией (ВЭ)
Clinical characteristics of patients with mesial temporal lobe epilepsy

Параметр	Мужчины (n = 69)	Женщины (n = 97)	Всего (n = 166)	P для различий между мужчинами и женщинами
Возраст на момент наблюдения, годы, Me [Q1; Q3]	36 [28; 46]	35 [29; 46]	35 [29; 46]	0,71
Возраст дебюта ВЭ, годы, Me [Q1; Q3]	19 [13; 31,5]	19 [13; 30,5]	19 [13; 30,5]	0,94
Длительность ВЭ, Me [Q1; Q3], годы	11 [6,5; 20]	11 [7; 20]	11 [9; 20]	0,72
<i>Длительность ВЭ по рангам, n (%)</i>				
> 10 лет	35 (51)	54 (56)	89 (54)	0,79
5–10 лет	20 (29)	25 (26)	45 (27)	
< 5 лет	14 (20)	18 (18)	32 (19)	
<i>Этиология ВЭ, n (%)</i>				
Структурная	38 (55)	48 (50)	86 (52)	0,58
Инфекционная	12 (17)	21 (22)	33 (20)	
Иммунноопосредованная	2 (3)	6 (6)	8 (5)	
Неизвестная	17 (25)	22 (22)	39 (23)	
<i>Характеристика терапии, n (%)</i>				
Монотерапия противоэпилептическими препаратами	38 (55)	50 (51,5)	88 (53)	0,73
Политерапия противоэпилептическими препаратами	31 (45)	47 (48,5)	78 (47)	
<i>Течение и исходы ВЭ, n (%)</i>				
Компенсированное течение	18 (26)	23 (24)	41 (25)	0,67
Некомпенсированное течение	51 (74)	74 (76)	125 (75)	
Фармакорезистентность	19 (27)	30 (31)	49 (29)	0,64
Нет фармакорезистентности	50 (73)	67 (69)	117 (71)	
Ремиссия эпилептических приступов достигнута	17 (25)	19 (20)	36 (22)	0,41
Ремиссия эпилептических приступов не достигнута	52 (75)	78 (80)	130 (78)	

в плазме крови производили методом ИФА с помощью наборов ELISA Kit (SEA011Hu, SEA133Hu, SEC183Hu, SEA563Hu Cloud-Clone Corp., США) в двукратном повторении в соответствии с рекомендациями для наборов и биохимического анализатора Stat Fax модели 3300. Далее проводили стандартную кривую для определения связи между оптической плотностью и концентрациями исследуемых биомаркеров с последующим анализом коэффициента вариации и аналитической чувствительности ELISA.

По результатам исследования с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (версия 19.0) осуществлялся статистический анализ. Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. В связи с тем, что все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, для их описания использовались медиана и 1–3-й квартили (Me [Q1; Q3]). Качественные данные описывали как абсолютные значения и проценты (n, %).

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Нейджелкерка. Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера — Лемешева (согласованной считалась модель при $p > 0,05$). Для прогнозирования и классификации данных использовался метод деревьев классификации с применением алгоритма CHAID. Значимость

моделей проверяли при помощи таблиц классификации с расчетом показателей точности, чувствительности и специфичности. К показателям чувствительности и специфичности дополнительно рассчитывался 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения независимой роли ОНВ генов *IL-1 β* , *TNF*, *BDNF*, *NTRK-2*, а также клинических, биохимических биомаркеров в прогнозировании течения ВЭ нами использован метод множественного логистического регрессионного анализа. Тип течения ВЭ представлен в виде бинарной переменной, где 0 — компенсированное течение, 1 — некомпенсированное течение. В качестве возможных условий для прогнозирования течения ВЭ оценивались следующие факторы: пол, тяжесть приступов в баллах по шкале NHS-3, наличие склероза гиппокампа, длительность заболевания, концентрации ИЛ-1 β (пг/мл), BDNF (нг/мл), ФНО- α (пг/мл), NTRK-2 (пг/мл), носительство аллели *C* rs16944 гена *IL-1 β* , аллели *T* rs16944 гена *IL-1 β* , генотипа *TT* rs16944 гена *IL-1 β* , аллели *C* rs1143634 гена *IL-1 β* , аллели *T* rs1143634 гена *IL-1 β* , генотипа *TT* rs1143634 гена *IL-1 β* , аллели *G* rs6265 гена *BDNF*, аллели *A* rs6265 гена *BDNF*, генотипа *AA* rs6265 гена *BDNF*, аллели *C* rs2289656 гена *NTRK2*, аллели *T* rs2289656 гена *NTRK2*, генотипа *CT* rs2289656 гена *NTRK2*, аллели *C* rs3780645 гена *NTRK2*, аллели *T* rs3780645 гена *NTRK2*, генотипа *CT* rs3780645 гена *NTRK2*, аллели *A* rs1143627 гена *IL-1 β* , аллели *G* rs1143627 гена *IL-1 β* , генотипа *GG* rs1143627 гена *IL-1 β* ,

аллели G rs1800629 гена TNFA, аллели A rs1800629 гена TNFA, генотипа GA rs1800629 гена TNFA.

Математическая модель логистической регрессии выражает зависимость логарифма шанса от линейной комбинации факторных переменных:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + \dots)}}$$

где p — вероятность прогнозируемого события; e — математическая константа 2,72; b₀ — константа модели; b₁ — коэффициент при предикторной переменной x₁, показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных.

Полученная модель являлась статистически значимой. Проверка согласия Хосмера — Лемешева пройдена, p > 0,05. Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов.

В ходе анализа выявлено статистически значимое влияние носительства аллели A rs6265 гена BDNF и склероза гиппокампа. Соответственно, найдены факторы, от которых зависит тип течения ВЭ, в отличие от остальных, использовавшихся для прогнозирования (табл. 2). Точность составила 80,3%, чувствительность — 66,7% (95% ДИ: 46,0%; 83,5%), специфичность — 91,4% (95% ДИ: 76,9%; 98,2%).

Была получена рабочая модель при выборе зависимой переменной (0 — компенсированное, 1 — некомпенсированное течение ВЭ) (табл. 3), выраженная следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-0,936 + 1,56x_1 + 1,56x_2)}}$$

где p — вероятность типа течения ВЭ, x₁ — носительство аллели A rs6265 G/A гена BDNF (b₁ = 1,56), x₂ — наличие склероза гиппокампа (b₂ = 1,56), константа b₀ = -0,936.

В результате вероятность типа течения ВЭ оценивается от 0 до 1. При значениях от 0 до 0,50 прогнозируется 0 класс (компенсированное течение ВЭ), при значениях от 0,51 до 1 — 1 класс (некомпенсированное течение ВЭ).

С учетом практической направленности результатов данного этапа исследования нами была заранее рассчитана вероятность течения ВЭ с включением всех возможных вариантов сочетания предикторных переменных, данные представлены в таблице 4.

Исходя из расчетов вероятности течения, можно сделать вывод, что совместное влияние склероза гиппокампа и носительства аллели A rs6265 гена BDNF приводит к некомпенсированному течению ВЭ.

Следовательно, результатом данного этапа исследования является доказанное предикторное значение носительства аллели A rs6265 гена BDNF для развития некомпенсированного течения ВЭ наряду с общепринятым фактором риска — склерозом гиппокампа. Следует отметить, что бинарная логистическая регрессия отражает мультифакторность возникновения вариантов течения ВЭ, при этом не исключая изолированного влияния генетических факторов.

Кроме того, для определения роли изучаемых факторов в прогнозировании течения ВЭ использовался метод деревьев классификации, позволяющий прогнозировать принадлежность объектов к определенному классу в зависимости от значения признаков, характеризующих объект. Так, с использованием алгоритма CHAID сгенерировано дерево классификации, позволяющее отнести пациентов с ВЭ к группе компенсированного или некомпенсированного

Таблица 2 / Table 2

Характеристика точности модели определения типа течения височной эпилепсии (ВЭ)
Characteristic of the accuracy of the model for identification of the course type of temporal lobe epilepsy

Наблюдаемые	Предполагаемые		
	компенсированное течение	некомпенсированное течение	процент правильных предположений
Компенсированное течение ВЭ	32 (TN)	3 (FP)	90,9
Некомпенсированное течение ВЭ	9 (FN)	18 (TP)	66,7
Общая процентная доля	—	—	80,3

Таблица 3 / Table 3

Логистическая регрессионная модель с пошаговым включением предикторов для определения типа течения височной эпилепсии
Logistic regression model with step-by-step inclusion of predictors for identification of the type of temporal lobe epilepsy

Шаг 2 ^b	b	Стандартная ошибка	Статистика Вальда χ ²	Значимость (p)	Exp(B)	95% доверительный интервал для Exp(B)	
						нижняя граница	верхняя граница
Наличие склероза гиппокампа	1,562	0,747	4,374	0,036	4,769	1,103	20,620
Носительство аллели A rs6265 гена BDNF	1,562	0,747	4,374	0,036	4,769	1,103	20,620
Константа	-0,936	0,342	7,509	0,006	0,392	—	—

течения заболевания. При этом точность модели составила 80,3%, чувствительность — 75,0% (95% ДИ: 66,9%; 82,0%), специфичность — 87,8% (95% ДИ: 79,6%; 93,5%) (табл. 5).

Таким образом, выявлены значимые факторы, от которых зависит тип течения ВЭ: тяжесть эпилептических приступов

по шкале NHS-3, концентрация BDNF (нг/мл), длительность заболевания (0 — меньше или равно 10 лет, 1 — больше 10 лет), носительство аллели *T* rs2289656 гена *NTRK-2*, склероз гиппокампа (0 — нет, 1 — есть), пол (0 — мужской, 1 — женский), носительство аллели *T* rs16944 гена *IL-1β*, аллели *T* rs1143634 гена *IL-1β* (рис.).

Таблица 4 / Table 4

Вероятность типа течения височной эпилепсии (ВЭ) в зависимости от наличия склероза гиппокампа и носительства аллели *A* гена *BDNF*
Probability of the type of temporal lobe epilepsy depending on the presence of hippocampal sclerosis and carrier status of allele *A* in gene *BDNF*

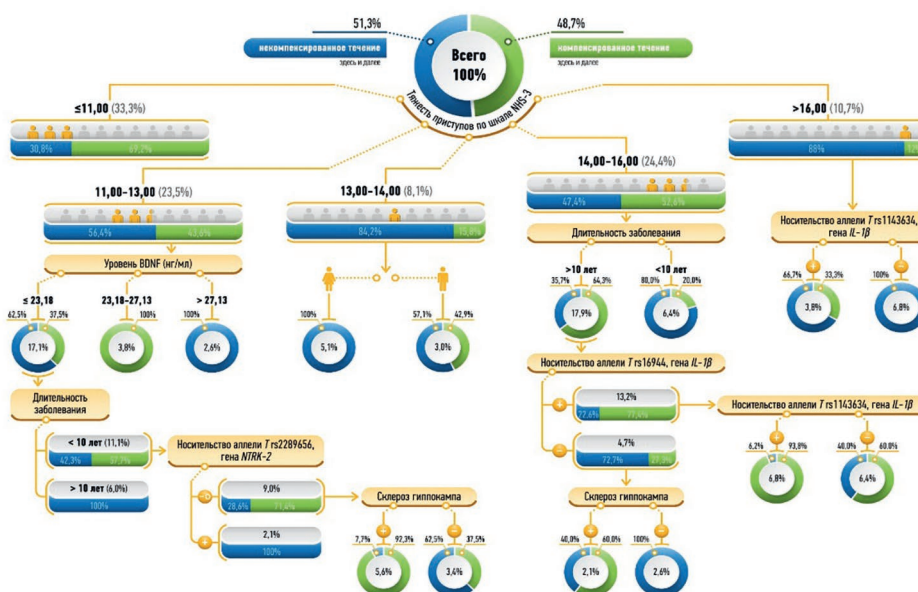
Вариант сочетания предикторных переменных	P (вероятность типа течения ВЭ)	Прогноз течения ВЭ
Наличие склероза гиппокампа и носительство аллели <i>A</i> rs6265 гена <i>BDNF</i>	0,9	Некомпенсированное
Наличие склероза гиппокампа и отсутствие аллели <i>A</i> rs6265 гена <i>BDNF</i>	0,35	Компенсированное
Носительство аллели <i>A</i> rs6265 гена <i>BDNF</i> и отсутствие склероза гиппокампа	0,35	
Отсутствие склероза гиппокампа и аллели <i>A</i> rs6265 гена <i>BDNF</i>	0,28	

Таблица 5 / Table 5

Характеристика точности модели определения типа течения височной эпилепсии (ВЭ) по методу деревьев классификации
Characteristic of the accuracy of the model for identification of the course type of temporal lobe epilepsy using classification trees

Наблюдаемые	Предполагаемые		
	компенсированное течение	некомпенсированное течение	процент правильных предположений
Компенсированное течение ВЭ	102 (TN)	12 (FP)	89,5
Некомпенсированное течение ВЭ	34 (FN)	86 (TP)	71,7
Общая процентная доля	58,1%	41,9%	80,3

Рис. Дерево классификации прогноза течения височной эпилепсии
 Fig. Classification tree for prediction of the course of temporal lobe epilepsy



ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании использован метод бинарной логистической регрессии с целью определения прогноза течения ВЭ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что склероз гиппокампа является фактором риска некомпенсированного течения заболевания, что совпадает с данными других исследований [8, 9]. Нами получены сведения о предикторной роли аллели А однонуклеотидного варианта гена *BDNF* в развитии некомпенсированного течения ВЭ благодаря применению метода логистической регрессии, а также выявлены значимые факторы, влияющие на тип течения и достижение ремиссии ВЭ, с помощью метода деревьев классификации, что ранее не было отражено в других исследованиях [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение доказанной роли носительства однонуклеотидных вариантов rs16944, rs1143634 гена *IL-1β*, rs2289656

гена *NTRK-2*, клинико-anamnestических показателей (тяжести эпилептических приступов по шкале National Hospital Seizure Severity Scale 3, длительности височной эпилепсии (ВЭ), склероза гиппокампа, пола), биохимических показателей (концентрации *BDNF* в плазме крови) в прогнозировании течения ВЭ с помощью метода деревьев классификации, а также совместного носительства аллели А rs6265 гена *BDNF* и склероза гиппокампа для прогноза некомпенсированного течения ВЭ определяет полное понимание многофакторности при прогнозировании течения ВЭ.

Нами выявлены прогностически значимые клинические характеристики пациентов с ВЭ, особенности изменения концентраций циркулирующих провоспалительных и нейротрофических факторов, носительства однонуклеотидных вариантов кодирующих их генов для прогнозирования характера течения ВЭ, что позволяет на практике применять персонализированный подход к пациенту, особенно востребованный в случае хронического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танашиян М.М., Пономарева Н.В. и др. Биомаркеры в современной неврологии. Обзор. *Кремлевская медицина*. 2018; 3: 6–16. [Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M., Ponomareva N.V. et al. Biomarkers in modern neurology. Review. *Kremlin Medicine Journal*. 2018; 3: 6–16. (in Russian)]
2. Pitkänen A., Ndozi-Ekane X.E., Lapinlampi N., Puhakka N. Epilepsy biomarkers — toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol. Dis.* 2019; 123: 42–58. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.05.007
3. Kobylarek D., Iwanowski P., Lewandowska Z., Limphaibool N. et al. Advances in the potential biomarkers of epilepsy. *Front. Neurol.* 2019; 10: 685. DOI: 10.3389/fneur.2019.00685
4. Thakran S., Guin D., Singh P., Singh P. et al. Genetic landscape of common epilepsies: advancing towards precision in treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7784. DOI: 10.3390/ijms21207784
5. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., Иващенко Д.В. и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1: 17–25. [Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V., Ivashchenko D.V. et al. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017; 1: 17–25. (in Russian)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25
6. Яковлева К.Д., Сапронова М.Р., Усольцева А.А., Панина Ю.С. и др. Биомаркеры эпилепсии. *Якутский медицинский журнал*. 2019; 4(68): 99–102. [Yakovleva K.D., Saproнова M.R., Usoltseva A.A., Panina Yu.S. et al. Biomarkers of epilepsy. *Yakut Medical Journal*. 2019; 4(68): 99–102. (in Russian)]. DOI: 10.25789/YMJ.2019.68.28
7. Covanis A., Guekht A., Li S., Secco M. et al. From global campaign to global commitment: The World Health Assembly's Resolution on epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(11): 1651–7. DOI: 10.1111/epi.13192
8. Дмитренко Д.В., Стрoганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П. и др. Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8(2): 74–9. [Dmitrenko D.V., Stroganova M.A., Shneider N.A., Martynova G.P. et al. Histological classification of mesial temporal sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 8(2): 74–79. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-2-74-79
9. Leal B., Chaves J., Carvalho C., Bettencourt A. et al. Immunogenetic predisposing factors for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Int. J. Neurosci.* 2017; 128(4): 305–10. DOI: 10.1080/00207454.2017.1349122
10. Alcantara J., Vincentis S., Santos B., Kerr D. et al. *BDNF Val66Met polymorphism is not related with temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis in Brazilian population*. *Seizure*. 2018; 60: 159–62. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.07.004

Поступила / Received: 13.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.02.2022

Об авторах / About the authors

Панина Юлия Сергеевна / Panina, Yu.S. — к. м. н., научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1494-4301. <https://orcid.org/0000-0001-5204-7482>. E-mail: mrs.yuliapanina@mail.ru

Наркевич Артём Николаевич / Narkevich, A.N. — д. м. н., доцент, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики, декан медико-психолого-фармацевтического факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9030-1493. <https://orcid.org/0000-0002-1489-5058>. E-mail: narkevichart@gmail.com

Дмитренко Диана Викторовна / Dmitrenko, D.V. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии НПО, заведующая Неврологическим центром эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>. E-mail: mart2802@yandex.ru