

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии (PhD)

«Прогностическая оценка влияния клинико-генетических факторов на риск развития и характер течения спонтанного внутримозгового кровоизлияния в основной этнической популяции Казахстана»

Образовательная программа: 8D10100 «Медицина»

Исполнитель: Муратбекова Шынар Сабитовна

Научные консультанты:

Григолашвили М.А., к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и реабилитологии НАО «КМУ»

Кадырова И.А., PhD, профессор, Директор Института наук о Жизни НАО «КМУ»

Зарубежный научный консультант:

Вайва Хендриксон, PhD, MD, профессор, Институт биомедицинских наук, Медицинский факультет, Вильнюсский университет (Вильнюс, Литва)

Актуальность исследования

Спонтанное внутримозговое кровоизлияние (ВК) занимает второе место среди всех типов инсульта и характеризуется наиболее высокими показателями летальности и инвалидизации. По данным глобального исследования бремени болезней (GBD) 2021 года, в мире зарегистрировано 93,8 млн случаев инсульта всех типов, при этом на долю ВК приходится 45,6% всех смертей от инсульта и 49,5% общего бремени инсульта, измеряемого в DALY. Тридцатидневная летальность при ВК достигает 30–40% в развитых странах и 40–55% в странах с низким уровнем дохода, а хороший функциональный исход наблюдается лишь у 31,2% выживших пациентов.

В Казахстане, по данным Zhakhina и соавторов (2022), на долю ВК приходится 19% всех госпитализированных случаев острого нарушения мозгового кровообращения; средний возраст пациентов с ВК (59,2 года) значительно ниже, чем при ишемическом инсульте (64,8 года), а 58,3% пациентов находятся в трудоспособном возрасте. Генетические детерминанты ВК в центральноазиатских, в том числе казахской, популяциях остаются практически неизученными.

Ген *COL4A2*, кодирующий $\alpha 2$ -цепь коллагена IV типа - критического компонента базальных мембран церебральных сосудов, - рассматривается как перспективный кандидат в изучении генетической предрасположенности к ВК. В европейских популяциях минорный С-аллель полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* ассоциирован с повышенным риском глубокого ВК: OR = 1,24–1,28, тогда как в азиатских популяциях данные противоречивы: в японской популяции ассоциация не подтверждена, в китайской популяции хань со сходным риском связаны иные полиморфизмы того же гена. Для казахской популяции, обладающей уникальным смешанным восточно- и западно-евразийским генофондом, подобные исследования ранее не проводились.

Существующие прогностические шкалы для ВК (ICH Score, FUNC Score, MAX ICH Score, ICH-FOS, MICH Score) являются постсобытийными, требуют выполненной нейровизуализации, не содержат генетических маркеров и валидированы преимущественно на европейских и североамериканских когортах, что ограничивает их применимость для задач доклинической стратификации риска в казахской популяции.

Таким образом, высокая заболеваемость ВК в Казахстане, выраженная популяционная пластичность гена *COL4A2* и отсутствие популяционно-специфичных прогностических алгоритмов определяют актуальность настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования: оценить клинические и генетические факторы риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции с учётом эпидемиологических данных, изучить их связь с клинико-нейровизуализационными характеристиками заболевания для разработки прогностического алгоритма стратификации риска.

Задачи исследования:

1. Провести эпидемиологический анализ спонтанного ВК в Карагандинской области с расчётом возраст-стандартизованных

- показателей заболеваемости, госпитальной летальности и популяционной смертности для выявления этнических особенностей.
2. Оценить взаимосвязь основных немодифицируемых (пол, возраст) и модифицируемых (артериальная гипертензия, сахарный диабет, употребление алкоголя, курение, ожирение) факторов с наличием спонтанного ВК в исследовании типа «случай–контроль».
 3. Определить частоты аллелей и генотипов полиморфизмов rs9521732, rs9521733 и rs9515199 гена *COL4A2*, оценить их ассоциацию с риском развития ВК, а также сопоставить направление ассоциации с данными европейских популяций.
 4. Провести исследовательский анализ связи полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* с локализацией и клинико-нейровизуализационными характеристиками ВК.
 5. Разработать клинико-генетическую классификационную модель (балльную шкалу риска) для разделения лиц с ВК и контрольной группы, оценить её внутреннюю дискриминационную способность и инкрементальную ценность генетического маркера.

Объект исследования - пациенты с верифицированным спонтанным внутримозговым кровоизлиянием (этнические казахи) и лица контрольной группы, обследованные в медицинских организациях Карагандинской области в период 2020–2021 гг. (n=327: 162 пациента, 165 контролей); на первом этапе проанализирована ретроспективная эпидемиологическая когорта пациентов с ВК Карагандинской области за 2018–2020 гг. (n=1657).

Научная новизна исследования:

1. Впервые показаны этнические различия в заболеваемости ВК на материале Карагандинской области при использовании возрастной стандартизации (увеличение в 1,47 раза), при отсутствии таковых в нестандартизованных показателях (1,04), что свидетельствует о существовании популяционных факторов риска.
2. Впервые на материале Карагандинской области проведено комплексное изучение клинических и генетических факторов, ассоциированных со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием, в выборке лиц казахской национальности.
3. Впервые в изученной выборке исследованы полиморфизмы rs9521732, rs9521733 и rs9515199 гена *COL4A2*. Выявлена тенденция к ассоциации С-аллеля rs9515199 с меньшими шансами заболевания (нескорректированные OR = 0,23-0,50; лог-аддитивная модель с поправкой на сахарный диабет, употребление алкоголя, возраст и пол: OR = 0,55; 95 % ДИ: 0,39-0,77). Установлено отличие частотного распределения (0,47 в казахской популяции против 0,40 в европейских популяциях и разнонаправленность эффекта, что ставит под сомнение возможность прямой экстраполяции европейских данных на центральноазиатские популяции.
4. Проведён исследовательский анализ возможной связи полиморфизма rs9515199 с локализацией и клинико-нейровизуализационными характеристиками внутримозгового кровоизлияния.

5. Предложен прогностический алгоритм (авторское свидетельство Республики Казахстан № 71562), интегрирующий клинические и генетический предикторы на основе не применявшейся ранее комбинации весовых коэффициентов. Впервые выполнена количественная оценка инкрементальной ценности генетического маркера rs9515199; однако его добавление не привело к значимому улучшению дискриминационной способности модели ($p = 0,137$), что уточняет роль распространённых генетических вариантов в стратификации риска ВК в казахской популяции. Его применению в клинической практике должна предшествовать внешняя проспективная валидация на независимой выборке.

Теоретическая значимость

1. Полученные данные расширяют представления о популяционных различиях эпидемиологии спонтанного внутримозгового кровоизлияния и демонстрируют, что сопоставление общих показателей заболеваемости между этническими группами приводит к ложноотрицательным заключениям, если не учитывается различие возрастного состава сравниваемых групп.

2. Установленное противоположное направление ассоциации С-аллеля полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* с риском внутримозгового кровоизлияния по сравнению с европейскими популяциями свидетельствует о невозможности прямой экстраполяции результатов генетико-ассоциативных исследований, выполненных в европейских популяциях, на популяции Центральной Азии и обосновывает необходимость популяционно-специфичных исследований.

3. Полученные данные о частотах аллелей и генотипов трёх полиморфизмов гена *COL4A2* впервые дополняют генетическую характеристику населения Республики Казахстан и могут использоваться в качестве референсных при планировании последующих генетико-эпидемиологических исследований в регионе.

4. Результаты работы демонстрируют методологическое ограничение дизайна «случай-контроль» при изучении заболеваний с высокораспространённым фактором риска: в условиях полного разделения данных отношение шансов для такого фактора не имеет конечной оценки, что необходимо учитывать при планировании и интерпретации исследований цереброваскулярных заболеваний.

5. Впервые на казахской популяции выполнено сопоставление клинических и генетического факторов в единой прогностической модели. Показано, что вклад единичного распространённого генетического варианта (rs9515199) в дискриминационную способность модели ограничен на фоне доминирующего клинического фактора (артериальной гипертензии), что уточняет представления о реальных возможностях использования отдельных SNP в стратификации риска внутримозгового кровоизлияния. Его применению в клинической практике должна предшествовать внешняя проспективная валидация на независимой выборке.

Практическая значимость

1. В исследованной выборке подтверждена значимость таких модифицируемых факторов риска внутримозгового кровоизлияния, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и умеренное/тяжёлое употребление алкоголя, которые могут учитываться при стратификации населения по степени риска на этапе первичного звена здравоохранения.

2. Разработанный прогностический алгоритм (авторское свидетельство Республики Казахстан № 71562) может рассматриваться как предварительный инструмент стратификации риска ВК в казахской популяции. Его применению в клинической практике должна предшествовать внешняя проспективная валидация на независимой выборке.

3. Применённая методика возрастной стандартизации показателей в разрезе этнической принадлежности может использоваться при анализе других регионов республики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Различия эпидемиологических особенностей спонтанным внутримозговым кровоизлиянием между этническими группами населения Карагандинской области обнаруживаются только после учёта возрастного состава групп: заболеваемость у казахов выше, тогда как госпитальная летальность ниже, вследствие чего смертность населения между группами не различается.
2. Модифицируемыми факторами риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния в изученной выборке являются артериальная гипертензия, сахарный диабет и умеренное или тяжёлое употребление алкоголя; курение и ожирение связи с заболеванием не показали.
3. Носительство С-аллеля полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* сопряжено с меньшими шансами спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции, направление связи противоположно установленному в европейских популяциях.
4. Носительство С-аллеля полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* сопряжено с меньшими шансами для глубокой локализации спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции, направление связи противоположно установленному в европейских популяциях.
5. Разработанная клиничко-генетическая модель обладает высокой внутренней дискриминационной способностью. Добавление rs9515199 обеспечивает лишь незначительный прирост прогностической способности по сравнению с клинической моделью.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НАО «Карагандинский медицинский университет» (протокол № 57 от 19 июня 2020 года; протокол № 11 от 3 июня 2026 года). От каждого участника (или его законного представителя) получено письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами:

Диссертация выполнена в рамках проекта грантового финансирования МОН РК №0120РК00254 «Прогностическая оценка влияния клинико-генетических факторов на риск развития и характер течения заболевания при спонтанном внутримозговом кровоизлиянии», Шифр программы AP08957527.

Апробация результатов диссертационного исследования.

Основные положения диссертации представлены, доложены и обсуждены на:

1. IX Нейрофоруме «Неделя нейронаук в Казани - 2023» / IX Всероссийской научно-практической конференции «Бехтеревские чтения-2023» (г. Казань, Россия, 14–17 февраля 2023 г.), диплом I степени;
2. Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии и нейрофизиологии» (г. Алматы, Казахстан, 26–27 мая 2023 г.), диплом I степени;
3. Конференции «Молодой учёный» (г. Караганда, Казахстан, 27 мая 2023 г.);
4. Международной научно-практической конференции «Генетика и физиология: прошлое, настоящее, будущее» (г. Алматы, Казахстан, 27–30 мая 2025 г.).

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведён аналитический обзор литературы, выполнены сбор и обработка первичного клинического материала, формирование электронной базы данных. Проведён забор биологического материала и молекулярно-генетическое исследование (выделение ДНК, генотипирование трёх полиморфизмов гена *COL4A2*). Лично выполнен статистический анализ и на основе полученных данных разработан прогностический алгоритм (авторское свидетельство № 71562), подготовлены и опубликованы научные статьи.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс НАО «Карагандинский медицинский университет», а также в клиническую практику (ТОО «Городской центр первичной медико-санитарной помощи»). Факт применения подтверждён актами внедрения.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 4 работы, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus (28-й и 26-й процентиля), 1 статья в журнале, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО Республики Казахстан (Перечень 2); получено 1 авторское свидетельство Республики Казахстан.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав (обзор литературы; материалы и методы; результаты и обсуждение), заключения и списка использованных источников, включающего 108 наименований. Работа

иллюстрирована 41 таблицей и 10 рисунками. Приложения содержат 1 авторское свидетельство и 3 акта внедрения.

Дизайн, материалы и методы исследования

Исследование выполнено в два этапа. Первый этап - ретроспективное эпидемиологическое исследование расширенной когорты пациентов с ВК Карагандинской области за 2018–2020 гг. ($n=1657$) с расчётом возраст-стандартизованных показателей заболеваемости, госпитальной летальности и популяционной смертности в зависимости от этнической принадлежности. Второй этап - клиническое обсервационное исследование по дизайну типа «случай–контроль» ($n=327$; основная группа - 162 пациента, контрольная группа - 165 человек), проведённое в 2020–2021 гг. на базе медицинских организаций Карагандинской области.

В основную группу включались пациенты с верифицированным по данным нейровизуализации (КТ/МРТ) спонтанным ВК, этнические казахи (не менее двух поколений предков казахской национальности), старше 18 лет, подписавшие информированное согласие. Критерии исключения: травматический генез ВК; ВК вследствие разрыва аневризмы или артериовенозной мальформации; ВК на фоне опухоли головного мозга; вторичные ВК на фоне антикоагулянтной терапии; тяжёлые аутоиммунные заболевания. Контрольную группу составили сопоставимые по полу, возрасту и этнической принадлежности лица без инсульта, опухолей мозга и аутоиммунных заболеваний в анамнезе.

У всех участников регистрировали демографические данные и модифицируемые факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, употребление алкоголя, курение, ожирение); для основной группы дополнительно регистрировали характеристики гематомы по данным КТ/МРТ. Молекулярно-генетическое исследование включало выделение геномной ДНК (GeneJET Genomic DNA Purification Kit; контроль качества на NanoDrop 2000) и генотипирование трёх полиморфизмов гена *COL4A2* (rs9521732, rs9521733, rs9515199) методом ПЦР в реальном времени (TaqMan SNP Genotyping Assay, QuantStudio 5, Applied Biosystems).

Статистическая обработка выполнена в Statistica 13.3 (StatSoft) и R 4.2.0 (пакеты pROC, rms, caret, dcurves). Количественные переменные представлены как $M \pm SD$, категориальные - как n (%); сравнение проводили с использованием критериев χ^2 Пирсона / точного критерия Фишера, Манна–Уитни. Ассоциацию полиморфизмов с риском ВК оценивали методом логистической регрессии в пяти моделях наследования с коррекцией на множественные сравнения (метод Benjamini–Hochberg, FDR). Независимые предикторы определяли многофакторным логистическим регрессионным анализом с пошаговым отбором (stepwise, AIC); ввиду квазиполного разделения данных по артериальной гипертензии в качестве основной многофакторной модели использована пенализированная регрессия Фёрта. На основе β -коэффициентов построена балльная шкала риска. Дискриминационную способность оценивали ROC-анализом (AUC, метод ДеЛонга, индекс Юдена, порог отсечения), калибровку - по калибровочной

кривой; клиническая полезность оценена методом анализа кривых принятия решений (Decision Curve Analysis, DCA) как описательная характеристика выборки; улучшение реклассификации - показателями NRI и IDI. Внутренняя валидация выполнена методом bootstrap (1000 выборок). Уровень значимости принимался равным $p < 0,05$.

Результаты

Эпидемиологический анализ расширенной когорты ($n=1657$) показал, что после возрастной стандартизации заболеваемость спонтанным ВК у этнических казахов составила 72,8 против 49,4 на 100 000 человеко-лет у лиц других этнических групп (отношение 1,47; 95% ДИ 1,34–1,63); при сравнении нестандартизованных показателей различие не выявлялось (отношение 1,04). Госпитальная летальность у казахов оказалась ниже - 24,0% против 38,2% (отношение шансов с поправкой на возраст и пол 0,51; 95% ДИ 0,41–0,63), вследствие чего стандартизованная смертность населения между группами значимо не различалась (отношение 0,91; 95% ДИ 0,76–1,09).

Основная и контрольная группы исследования «случай–контроль» были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$). Артериальная гипертензия выявлена у 100% пациентов основной группы и у 25,45 % генотипированных лиц контрольной группы, вследствие чего её отношение шансов в данном дизайне не поддаётся конечной точечной оценке (квазиполное разделение данных). В нескорректированном анализе сахарный диабет ассоциирован с повышением шансов ВК ($OR = 3,11$; 95% ДИ 1,19–8,09), умеренное/тяжёлое употребление алкоголя - в большей степени ($OR = 4,43$; 95% ДИ 2,12–9,27); в многофакторной модели (пенализированная регрессия Фёрта, без артериальной гипертензии) оба фактора сохранили значимость: алкоголь - $OR = 4,49$ (95% ДИ 2,09–10,30), сахарный диабет - $OR = 3,83$ (95% ДИ 1,45–11,67). Курение и ожирение статистически значимой связи с риском не показали ($p > 0,05$).

Среди трёх исследованных полиморфизмов гена *COL4A2* статистически значимая ассоциация с риском ВК установлена только для rs9515199. Частота С-аллеля в контрольной группе составила 0,47 (что соответствует восточноазиатским показателям и превышает европейские - 0,40) против 0,30 у пациентов с ВК ($p < 0,001$). Носительство С-аллеля ассоциировано со снижением шансов заболевания: кодоминантная модель (С/С против Т/Т) - $OR = 0,23$ (95% ДИ 0,11–0,47), доминантная - $OR = 0,45$ (0,28–0,73), рецессивная - $OR = 0,30$ (0,16–0,58), лог-аддитивная - $OR = 0,50$ (0,36–0,70); сверхдоминантная модель ассоциации не выявила. После поправки на сахарный диабет, употребление алкоголя, возраст и пол ассоциация сохранилась практически без изменений (С/С против Т/Т - $OR = 0,29$; 0,14–0,59; лог-аддитивная - $OR = 0,55$; 0,39–0,77) и осталась значимой после коррекции на множественные сравнения (метод Бенджамини–Хохберга), за исключением сверхдоминантной модели. Направление ассоциации прямо противоположно европейским данным, где С-аллель является фактором риска ($OR = 1,14$ –1,44).

Субгрупповой анализ по локализации гематомы (глубокие ВК - 128 человек, 79,0%; лобарные - 18 человек, 11,1%) не выявил статистически значимых различий по клиническим и генетическим параметрам при прямом сравнении глубоких и лобарных кровоизлияний ($p > 0,05$ для всех сравнений, включая распределение генотипов rs9515199 - $p = 0,783$). При сравнении с контрольной группой в подгруппе глубоких ВК сохранялись сильные и статистически значимые ассоциации с генотипом rs9515199 (Т/Т - 51,7% против 31,2% в контроле; С/С - 9,5% против 26,0%; $p < 0,001$), употреблением алкоголя (23,4% против 6,1%; $p < 0,001$) и сахарным диабетом (11,7% против 3,6%; $p = 0,011$); в многофакторной модели для этой подгруппы (без артериальной гипертензии) носительство С-аллеля сохранило протективную ассоциацию (OR = 0,454; 95% ДИ 0,266–0,772). В подгруппе лобарных ВК ($n=18$) статистически значимых ассоциаций с контрольной группой не выявлено ни по одному из изученных факторов ($p > 0,05$ для всех сравнений, включая генотип - $p = 0,451$), что частично обусловлено малой численностью подгруппы.

На основе выявленных предикторов разработан прогностический алгоритм (балльная шкала и логистическая регрессионная модель), интегрирующий клинические (артериальная гипертензия, сахарный диабет, алкоголь) и генетический (rs9515199) факторы. Полная логистическая модель продемонстрировала AUC = 0,920 (95% ДИ 0,889–0,951) против AUC = 0,908 (0,878–0,938) для модели без генетического маркера; прирост Δ AUC = 0,012 статистической значимости не достиг (тест ДеЛонга, $p = 0,137$). Балльная шкала показала AUC = 0,895; при пороге отсечения ≥ 2 баллов чувствительность составила 100%, специфичность - 68,8%; при пороге ≥ 3 баллов - 67,8% и 86,4% соответственно. Добавление генетического маркера rs9515199 не привело к статистически значимому улучшению ни дискриминации, ни реклассификации (непрерывный NRI = -0,234; IDI = 0,0025). Бутстрап-валидация (1000 выборок) подтвердила устойчивость модели: скорректированные значения AUC (0,906 и 0,910) практически не отличались от исходных. Калибровочная кривая продемонстрировала хорошее соответствие предсказанных вероятностей наблюдаемой частоте ВК; вместе с тем, поскольку в дизайне «случай–контроль» соотношение групп не отражает истинную распространённость заболевания в популяции, предсказательные ценности, калибровка абсолютного риска и анализ кривых принятия решений (DCA) не являются популяционно валидными без внешней проспективной проверки и приведены как описательные характеристики выборки (DCA показал более высокую чистую пользу модели по сравнению со стратегиями «лечить всех»/«не лечить никого» в диапазоне пороговых вероятностей 8–45%), а не как обоснование клинического внедрения.

Выводы

1. Различия заболеваемости спонтанным внутримозговым кровоизлиянием между этническими группами населения Карагандинской области обнаруживаются только после учёта возрастного состава групп. Заболеваемость за 2018-2020 годы составила 72,8 на 100 000 человеко-лет у

казахов и 49,4 у представителей других этнических групп (отношение 1,47; 95 % ДИ: 1,34-1,63); при сравнении общих показателей различие не выявляется (отношение 1,04). Госпитальная летальность у казахов ниже - 24,0 % против 38,2 % (отношение шансов с поправкой на возраст и пол 0,51; 0,41-0,63), вследствие чего смертность населения между группами не различается (отношение 0,91; 0,76-1,09).

2. Модифицируемыми факторами риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния в изученной выборке являются артериальная гипертензия, сахарный диабет и умеренное или тяжёлое употребление алкоголя. Гипертензия выявлена у всех пациентов основной группы и у 25,45 % контрольной, поэтому её отношение шансов в данном дизайне не оценивается. Сахарный диабет повышает шансы заболевания (OR = 3,11; 95 % ДИ: 1,19-8,09), употребление алкоголя - в большей степени (OR = 4,43; 2,12-9,27); при одновременном учёте всех факторов оба сохраняют значимость (3,83 и 4,49 соответственно). Курение и ожирение связи с заболеванием не показали. Группы сопоставимы по полу и возрасту.

3. Полиморфизм rs9515199 гена *COL4A2* связан с риском спонтанного внутримозгового кровоизлияния: носительство С-аллеля сопряжено с меньшими шансами заболевания (OR = 0,23 для генотипа С/С в кодоминантной модели: 95 % ДИ: 0,11-0,47; лог-аддитивная модель OR = 0,50; 0,36-0,70). Связь сохраняется после поправки на сахарный диабет, употребление алкоголя, возраст и пол (0,29; 0,14-0,59) и остаётся значимой после коррекции на множественные сравнения. Вклад полиморфизма дополнительно к артериальной гипертензии в данном дизайне оценить невозможно. Частота С-аллеля в контрольной группе составила 0,47, что соответствует восточноазиатским популяциям и превышает европейские показатели (0,40); направление связи противоположно европейским данным, где тот же аллель считается фактором риска. Полиморфизм rs9521733 статистически значимой связи с заболеванием не показал; результаты по полиморфизму rs9521732 носят предварительный характер и не включены в доказательную часть работы.

4. Связь полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* с риском спонтанного внутримозгового кровоизлияния подтверждена для глубокой локализации (базальные ганглии, таламус): носительство С-аллеля ассоциировано со снижением шансов заболевания ($p = 1,96 \times 10^{-4}$). Для лобарных кровоизлияний статистически значимой ассоциации не получено ($p = 0,451$), однако ввиду малой численности подгруппы ($n=18$) данный результат не позволяет сделать окончательный вывод о различии генетических эффектов между подтипами.

5. Разработана классификационная модель, включающая клинические (артериальная гипертензия, сахарный диабет, употребление алкоголя) и генетический (rs9515199) факторы, и выполнена оценка её внутренней дискриминационной способности. Модель различает больных и лиц контрольной группы с AUC = 0,895 для балльной шкалы и 0,920 (95 % ДИ: 0,889-0,951) для логистической модели; при пороге ≥ 2 балла чувствительность 100 %, специфичность 68,8 %. Добавление генетического компонента

дискриминацию значимо не улучшило. Внешняя проверка модели не проводилась.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 GBD 2021 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *The Lancet Neurology*. – 2024. – Vol. 23, №10. – P. 973-1003.
- 2 An S.J., Kim T.J., Yoon B.W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update // *Journal of Stroke*. – 2017. – Vol. 19, №1. – P. 3-10.
- 3 Zhakhina G., Zhalmagambetov B., Gusmanov A., Sakko Y., Yerdessov S., Matmusaeva E., et al. Incidence and mortality rates of strokes in Kazakhstan in 2014–2019 // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, №1. – P. 16041.
- 4 Rannikmae K., Sivakumaran V., Millar H., Malik R., Anderson C.D., Chong M., et al. *COL4A2* is associated with lacunar ischemic stroke and deep ICH: meta-analyses among 21,500 cases and 40,600 controls // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89, №18. – P. 1829-1839.
- 5 Wang H., Zhu Y., Zheng L., Chen M., Hao Z., et al. Association of the *COL4A2* gene polymorphisms with primary intracerebral hemorrhage risk and outcome in Chinese Han population // *Molecular Neurobiology*. – 2024. – Vol. 61, №11. – P. 8787-8796.
- 6 Hemphill J.C., Bonovich D.C., Besmertis L., Manley G.T., Johnston S.C. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, №4. – P. 891–897.