

Некоммерческое Акционерное Общество
«Карагандинский медицинский университет»

УДК 616.831-005.1-06-084-071:575

На правах рукописи

МУРАТБЕКОВА ШЫНАР САБИТОВНА

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

8D10100 «Медицина»

Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD)

Научные консультанты
кандидат медицинских наук,
ассоциированный профессор
Григолашвили М.А.
PhD, профессор
Кадырова И.А.

Зарубежный научный консультант
PhD, MD, профессор
Hendrixson V.

Республика Казахстан
Караганда, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	5
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	7
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	8
ВВЕДЕНИЕ.....	10
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Внутримозговое кровоизлияние в структуре цереброваскулярных заболеваний	16
1.2 Анатомические варианты внутримозгового кровоизлияния и их распределение в европейской и азиатской популяциях	17
1.3 Модифицируемые факторы риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния	18
1.4 Генетические факторы риска внутримозгового кровоизлияния.....	23
1.4.1 Генетические факторы риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния: обзор изученных генов-кандидатов.....	23
1.4.2 Коллаген IV типа как критический компонент базальных мембран сосудов.....	24
1.4.3 Патогенетические механизмы <i>COL4A2</i> -ассоциированных заболеваний	25
1.4.4 Спектр <i>COL4A2</i> -ассоциированных фенотипов.....	26
1.4.5 Ассоциация полиморфизмов <i>COL4A2</i> с риском ВК в различных популяциях	26
1.4.6 Молекулярные механизмы действия интронных однонуклеотидных полиморфизмов	28
1.4.7 Генетические исследования в казахской популяции.....	29
1.5 Существующие прогностические модели при внутримозговом кровоизлиянии	31
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Дизайн исследования.....	35
2.2 Критерии включения и исключения пациентов.....	36
2.3 Этические аспекты исследования.....	37
2.4 Клиническое обследование и сбор данных.....	37
2.5 Молекулярно-генетическое исследование.....	37
2.6 Статистический анализ.....	38
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	42
3.1 Эпидемиологическая характеристика когорты пациентов с внутримозговым кровоизлиянием в Карагандинской области (n=1657).....	42
3.1.1 Анализ анатомической локализации внутримозгового кровоизлияния по кодам МКБ-10 в зависимости от этнической принадлежности.....	43
3.1.2 Динамика заболеваемости и летальности внутримозгового кровоизлияния за период 2018-2020 гг.	45

3.1.3	Повозрастная и стандартизованная по возрасту заболеваемость внутримозговым кровоизлиянием в зависимости от этнической принадлежности.....	48
3.1.4	Сопоставление индивидуальных и популяционных данных по модифицируемым факторам риска.....	51
3.1.5	Сравнительный анализ этнических и половых различий эпидемиологических показателей ВК.....	53
3.2	Характеристика групп участников основного клинико-генетического исследования (n=327): сопоставимость по возрасту и полу, распределение модифицируемых факторов риска у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием и в контрольной группе	56
3.3	Характеристика генетического анализа полиморфизмов гена <i>COL4A2</i> (rs9521732, rs9521733, rs9515199) в казахской популяции	57
3.3.1	Контроль качества генотипирования и проверка равновесия Харди-Вайнберга для исследованных однонуклеотидных полиморфизмов гена <i>COL4A2</i> в контрольной группе	57
3.3.2	Распределение генотипов и частот аллелей трех однонуклеотидных полиморфизмов гена <i>COL4A2</i> (rs9521732, rs9521733, rs9515199) в основной и контрольной группах.....	58
3.3.3	Анализ ассоциации полиморфизма rs9515199 гена <i>COL4A2</i> с риском внутримозгового кровоизлияния в пяти моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной) с коррекцией на клинические факторы	59
3.3.4	Коррекция на множественные сравнения при анализе ассоциации полиморфизма rs9515199 с риском внутримозгового кровоизлияния	61
3.4	Половой анализ факторов риска и генетических ассоциаций при спонтанном внутримозговом кровоизлиянии	64
3.4.1	Половые различия в распространенности модифицируемых факторов риска	64
3.4.2	Отношения шансов модифицируемых факторов риска ВК по полу	66
3.4.3	Анализ взаимодействия полиморфизма rs9515199 гена <i>COL4A2</i> с полом	67
3.5	Субгрупповой анализ факторов риска в зависимости от характера течения внутримозгового кровоизлияния	67
3.5.1	Анализ ассоциации факторов риска внутримозгового кровоизлияния по сосудистому бассейну	67
3.5.2	Субгрупповой анализ ассоциации полиморфизма rs9515199 гена <i>COL4A2</i> и модифицируемых факторов риска с локализацией внутримозгового кровоизлияния	70
3.6	Логистический регрессионный анализ (многофакторная модель с клиническими и генетическими факторами)	73
3.7	Валидация прогностических моделей риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции	77

3.8 Сравнительный анализ дискриминационной способности шести прогностических моделей (однофакторной, балльных шкал и логистических регрессионных) для выявления инкрементальной ценности генетического маркера	83
3.9 Балльная шкала риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции: категории суммарного балла и пример расчета	85
3.10 Ограничения исследования и обсуждение полученных результатов	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	96
ПРИЛОЖЕНИЕ А - Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Акты внедрения	107

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты и нормативные документы:

1. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 июня 2025 года № 53 «Об утверждении стандарта организации оказания неврологической помощи взрослому населению в Республике Казахстан» (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 5 июня 2025 года № 36213).
2. Клинический протокол диагностики и лечения «Внутричерепное кровоизлияние» (одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, протокол № 23 от 25 мая 2017 года).
3. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения»: принят 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК (с изменениями и дополнениями).
4. Закон Республики Казахстан «О персональных данных и их защите»: принят 21 мая 2013 года № 94-V ЗРК (с изменениями и дополнениями).
5. Закон Республики Казахстан «О науке и технологической политике»: принят 1 июля 2024 года № 103-VIII ЗРК (с изменениями и дополнениями по состоянию на 9 января 2026 года).
6. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта»: принята 18-й Генеральной Ассамблеей ВМА (Хельсинки, 1964); с последними изменениями, внесенными на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, 2013).
7. Приказ Министра науки и высшего образования Республики Казахстан от 1 октября 2024 года № 472 «Об утверждении Правил государственной регистрации диссертаций, защищенных на соискание степени доктора философии (PhD), доктора по профилю». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 2 октября 2024 года № 35193.
8. Инструкция по оформлению диссертации и автореферата. - Изд. 3-е, дополненное и исправленное: утв. приказом председателя ВАК МОН РК от 28 сентября 2004 года, №377-3ж.
9. ГОСТ 7.32-2017. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления (с поправкой от 2019 г.).
10. ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.
11. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

- 12.ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
- 13.ГОСТ 2.105-95. Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.
- 14.Заключение этической комиссии НАО «Медицинский университет Караганды»: протокол № 57 от 19 июня 2020 года.
- 15.Заключение этической комиссии НАО «Медицинский университет Караганды»: протокол № 11 от 3 июня 2026 года.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Внутримозговое кровоизлияние (ВК) Форма геморрагического инсульта, характеризующаяся излиянием крови в паренхиму головного мозга вследствие разрыва интракраниального сосуда.

Артериальная гипертензия (АГ) Состояние, характеризующееся устойчивым повышением артериального давления (систолического ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического ≥ 90 мм рт.ст.).

Сахарный диабет (СД) Группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией вследствие нарушения секреции или действия инсулина.

Полиморфизм Существование в популяции двух и более альтернативных форм (аллелей) одного гена.

Генотип Конкретная комбинация аллелей в исследуемом локусе (С/С, С/Т, Т/Т).

Протективный фактор Фактор, ассоциированный со снижением риска развития заболевания ($OR < 1$).

Отношение шансов (OR) Мера ассоциации между фактором риска и заболеванием. Показывает, во сколько раз шансы иметь заболевание выше в группе с фактором риска.

AUC (Area UnderCurve) Площадь под ROC-кривой -интегральный показатель дискриминационной способности модели (0,5 -нет дискриминации, 1,0 -идеальная дискриминация).

Чувствительность Доля истинно положительных результатов среди всех больных.

Специфичность Доля истинно отрицательных результатов среди всех здоровых.

Cut-off (порог отсечения) Оптимальное значение балльной шкалы, разделяющее пациентов на группы низкого и высокого риска.

NPV (отрицательная предсказательная ценность) Вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

NRI (Net ReclassificationImprovement) Показатель улучшения реклассификации пациентов при добавлении нового маркера.

IDI (Integrated DiscriminationImprovement) Показатель улучшения дискриминационной способности при добавлении нового маркера.

DCA (DecisionCurve Analysis) Метод оценки клинической полезности модели по чистой пользе (netbenefit).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ALFA	- База данных частот аллелей (Allele Frequency Aggregator)
AUC	- Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve)
<i>COL4A1</i>	- Ген, кодирующий альфа-1 цепь коллагена IV типа
<i>COL4A2</i>	- Ген, кодирующий альфа-2 цепь коллагена IV типа
DALY	- Годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности (Disability-Adjusted Life Years)
DCA	- Анализ принятия решений (Decision Curve Analysis)
eQTL	- Лocus количественного признака экспрессии (expression Quantitative Trait Locus)
FDR	- Частота ложных открытий (False Discovery Rate)
GBD	- Глобальное исследование бремени болезней (Global Burden of Disease)
GWAS	- Полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Study)
HWE	- Равновесие Харди-Вайнберга (Hardy-Weinberg equilibrium)
IDI	- Интегральное улучшение дискриминации (Integrated Discrimination Improvement)
LD	- Неравновесие по сцеплению (Linkage Disequilibrium)
NCBI	- Национальный центр биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information)
NLR	- Отрицательное отношение правдоподобия (Negative Likelihood Ratio)
NPV	- Отрицательная предсказательная ценность (Negative Predictive Value)
NRI	- Улучшение реклассификации (Net Reclassification Improvement)
OR	- Отношение шансов (Odds Ratio)
PLR	- Положительное отношение правдоподобия (Positive Likelihood Ratio)
PPV	- Положительная предсказательная ценность (Positive Predictive Value)
ROC	- Рабочая характеристическая кривая (Receiver Operating Characteristic)
SD	- Стандартное отклонение (Standard Deviation)
SE	- Стандартная ошибка (Standard Error)
SNP	- Однонуклеотидный полиморфизм (Single nucleotide polymorphism)
sQTL	- Лocus количественного признака сплайсинга (splicing Quantitative Trait Locus)
АГ	- Артериальная гипертензия
ВЖК	- Внутрижелудочковое кровоизлияние

ВК	- Внутримозговое кровоизлияние
ДИ	- Доверительный интервал
ДНК	- Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	- Индекс массы тела
КТ	- Компьютерная томография
МРТ	- Магнитно-резонансная томография
ОНМК	- Острое нарушение мозгового кровообращения
ПЦР-РВ	- Полимеразная цепная реакция в реальном времени
СД	- Сахарный диабет
ТГ	- Триглицериды
ХС	- Холестерин
ШКГ	- Шкала комы Глазго
ЭДТА	- Этилендиаминтетрауксусная кислота (антикоагулянт)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Спонтанное внутримозговое кровоизлияние (ВК) занимает второе место среди всех типов инсульта и характеризуется наиболее высокими показателями летальности и инвалидизации [1-4]. Согласно данным глобального исследования бремени болезней (GBD) 2021 года, в мире зарегистрировано 93,8 миллиона случаев инсульта всех типов, при этом на долю ВК приходится 45,6% всех смертей от инсульта и 49,5% от общего бремени инсульта, измеряемого в DALY [1, с. 989]. Заболеваемость ВК составляет 29,2 случая на 100 000 человеко-лет с выраженной региональной гетерогенностью: наиболее высокие показатели регистрируются в странах Юго-Восточной Азии, наиболее низкие - в Северной Америке [4, 5]. 30-дневная летальность при ВК достигает 30-40% в развитых странах и 40-55% в странах с низким уровнем дохода [4, 5]. Благоприятный функциональный исход наблюдается лишь у 31,2% выживших пациентов [3]. В Казахстане, согласно исследованию Zhakhina и соавторов (2022), на долю ВК приходится 19% всех госпитализированных случаев острого нарушения мозгового кровообращения [3]. Средний возраст пациентов с ВК составил 59,2 года, что значимо моложе, чем при ишемическом инсульте (64,8 года), при этом 58,3% пациентов с ВК находились в трудоспособном возрасте [3].

Среди модифицируемых факторов риска ВК наиболее значимыми являются артериальная гипертензия (АГ), тяжелое употребление алкоголя, сахарный диабет (СД), курение и ожирение [2, 6, 7]. Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска, особенно для глубоких (гипертензивных) кровоизлияний: при САД ≥ 180 мм рт.ст. отношение шансов развития ВК достигает 7,9 [8, с. 761-775; 9]. Употребление алкоголя в высоких дозах ассоциировано с повышением риска ВК в 2,0-3,0 раза, причем этот эффект не зависит от наличия АГ [8, с. 761-775; 9]. Сахарный диабет увеличивает риск ВК в 1,28 раза [9].

Особый интерес в последние годы вызывают генетические факторы риска ВК [10-12]. Коллаген IV типа является критическим компонентом базальных мембран сосудов, а его количественная и качественная сохранность - необходимое условие для предотвращения разрыва сосудистой стенки [13-15]. Ген *COL4A2*, расположенный на хромосоме 13q34 в тандеме с *COL4A1*, кодирует $\alpha 2$ -цепь коллагена IV типа [13]. Мутации и полиморфизмы этого гена ассоциированы с широким спектром цереброваскулярной патологии, включая спонтанное ВК [11, 12, 14, 15].

В европейских популяциях минорный С-аллель полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* ассоциирован с повышенным риском глубокого ВК: OR = 1,28 (95% ДИ: 1,14-1,44) по данным Rannikmae и соавторов (2015) [17, с. 922]. Однако в азиатских популяциях данные противоречивы. В японской популяции Yamada и соавторы (2018) не выявили ассоциации rs9515199 с риском ВК [19]. В китайской популяции хань Wang и соавторы (2024) идентифицировали другие

полиморфизмы того же гена (rs1049931 и rs1049906) как факторы риска ВК, тогда как rs9515199 ассоциации не показал [20]. Для казахской популяции, обладающей уникальным смешанным (восточно-евразийским и западно-евразийским) генофондом [21], подобные исследования ранее не проводились.

Существующие прогностические шкалы для ВК (ICH Score, FUNC Score, MAX ICH Score, ICH-FOS, MICH Score) имеют фундаментальные ограничения [22, 23]. Все они являются пост-событийными (могут быть применены только после верификации диагноза), не содержат генетических маркеров и разработаны на европейских и североамериканских когортах. Это делает их неприменимыми для задач первичной профилактики и стратификации риска ВК в казахской популяции.

Таким образом, высокая заболеваемость ВК в Казахстане, выраженная популяционная пластичность гена *COL4A2* и отсутствие популяционно-специфичных предиктивных 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

Задача 1. Провести эпидемиологический анализ спонтанного внутримозгового кровоизлияния в Карагандинской области с расчетом возраст-стандартизованных показателей заболеваемости, госпитальной летальности и популяционной смертности для выявления этнических особенностей.

Задача 2. Оценить взаимосвязь основных немодифицируемых (пол, возраст) и модифицируемых (артериальная гипертензия, сахарный диабет, употребление алкоголя, курение, ожирение) факторов с наличием спонтанного внутримозгового кровоизлияния в исследовании типа «случай-контроль».

Задача 3. Определить частоты аллелей и генотипов полиморфизмов rs9521732, rs9521733 и rs9515199 гена *COL4A2*, оценить их ассоциацию с риском развития внутримозгового кровоизлияния, а также провести анализ направления ассоциации в сравнении с данными европейских популяций.

Задача 4. Провести исследовательский анализ связи полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* с локализацией и клинико-нейровизуализационными характеристиками внутримозгового кровоизлияния.

Задача 5. Разработать клинико-генетическую классификационную модель (балльную шкалу риска) для разделения лиц с внутримозговым кровоизлиянием и контрольной группы, оценить её внутреннюю дискриминационную способность и инкрементальную ценность генетического маркера.

Научная новизна

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 [10]) 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) [24], 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 генетических 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) [24] 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 клинико-генетическая модель обладает высокой внутренней дискриминационной способностью. Добавление rs9515199 обеспечивает лишь незначительный прирост прогностической способности по сравнению с клинической моделью.

Апробация результатов

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на следующих научных мероприятиях:

- IX Нейрофорум «Неделя нейронаук в Казани - 2023» / IX Всероссийская научно-практическая конференция «Бехтеревские чтения-2023» (г. Казань, Россия, 14-17 февраля 2023 г.). Диплом I степени.
- Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии и нейрофизиологии» (г. Алматы, Казахстан, 26-27 мая 2023 г.). Диплом I степени.
- Конференция «Молодой ученый» (г. Караганда, Казахстан, 27 мая 2023).
- Международная научно-практическая конференция «Генетика и физиология: прошлое, настоящее, будущее» (г. Алматы, Казахстан, 27-30 мая 2025 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 работы, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в Scopus (28-й и 26-й процентилях), 1 статья в журнале, рекомендованном ККСОН (Перечень 2), а также получено 1 авторское свидетельство Республики Казахстан.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение), заключения и списка литературы, включающего 108 источника. Работа иллюстрирована 41 таблицами, 10 рисунками. Приложения содержат 1 авторское свидетельство, 3 акта внедрения.

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».

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор литературы, выполнены сбор и обработка первичного клинического материала, формирование электронной базы данных. Проведен забор биологического материала и молекулярно-генетическое исследование (выделение ДНК, генотипирование трех SNP гена *COL4A2*). Лично выполнен статистический анализ и на основе полученных данных разработан прогностический алгоритм (авторское свидетельство № 71562) [24], подготовлены и опубликованы научные статьи.

Все разделы работы логически взаимосвязаны, а полученные результаты и сформулированные положения соответствуют цели и задачам исследования. Научная новизна определяется получением новых данных об ассоциации изученных генетических полиморфизмов с риском развития геморрагического инсульта в казахской популяции, а также разработкой клинико-генетической прогностической модели. Достоверность результатов обеспечена применением современных молекулярно-генетических и статистических методов, достаточным объёмом исследованной выборки и корректной интерпретацией полученных данных. Практическая ценность работы заключается в возможности использования установленных эпидемиологических и генетических закономерностей для оценки риска заболевания и совершенствования подходов к его прогнозированию. В диссертации соблюдены принципы академической честности: использованные источники и результаты собственных публикаций приведены с соответствующими ссылками, а научные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы автором самостоятельно.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Внутримозговое кровоизлияние в структуре цереброваскулярных заболеваний

По данным исследования Global Burden of Disease 2021, в мире насчитывалось 93,8 млн (95 % ДИ: 89,0-99,3) лиц, перенёсших инсульт, число новых случаев составило 11,9 млн (10,7-13,2), число смертей - 7,3 млн (6,6-7,8) [1, с. 989]. В структуре новых случаев ишемический инсульт составляет 65,3 % (62,4-67,7), внутримозговое кровоизлияние (ВК) - 28,8 % (28,3-28,8), субарахноидальное кровоизлияние - 5,8 % (5,7-6,0) [1, с. 989]. При меньшей частоте по сравнению с ишемическим инсультом ВК даёт самую высокую летальность и наиболее тяжёлые последствия: на его долю приходится 49,5 % (49,3-49,8) общего бремени инсульта, измеряемого в DALY, тогда как на ишемический инсульт - 43,8 % (43,5-44,3) [1, с. 989]. Стандартизованная по возрасту смертность при ВК (39,1 на 100 000) практически равна таковой при ишемическом инсульте (44,2) при вдвое меньшей заболеваемости (40,8 против 92,4) [1, с. 989].

Согласно систематическому обзору Wolsink и соавторов (2024), заболеваемость ВК составляет 29,2 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ: 23,3-36,4), 30-дневная летальность - 35,5 %, а благоприятный функциональный исход через 3-12 месяцев зафиксирован лишь у 31,2 % пациентов [4]. Более ранний мета-анализ van Asch и соавторов (2010) давал сопоставимую оценку заболеваемости - 24,6 на 100 000 человеко-лет [5, с. 167].

Заболеваемость ВК существенно различается между этническими группами. По данным мета-анализа van Asch с соавторами, у лиц азиатского происхождения показатель составляет 51,8 на 100 000 человеко-лет, что более чем вдвое превышает таковой в европейской популяции (24,2), у лиц африканского происхождения (22,9) и у испаноязычного населения (19,6) [5, с. 167]. Межпопуляционные различия касаются и летальности: в Японии 30-суточная летальность составляет 16,7 %, тогда как в остальных странах - 42,3 % [5, с. 173]. Различается и структура инсульта в странах по уровню дохода. По данным GBD 2021, в странах с высоким уровнем дохода внутримозговое кровоизлияние составляет 17,8 % (17,3-17,9) всех новых случаев инсульта, тогда как в странах с низким и средним уровнем дохода - 31,1 % (30,2-31,3), а в странах с низким уровнем дохода - 36,9 % (36,5-37,1) [1, с. 989]; в азиатских странах доля геморрагического инсульта оценивается в 15-40 % против 10-15 % в большинстве развитых стран Северной Америки и Западной Европы [25, с. 63; 29, с. 291]. Авторы GBD 2021 связывают более высокую долю ВК в странах с низким и средним уровнем дохода с большей распространённостью артериальной гипертензии и худшим её контролем по сравнению со странами с высоким уровнем дохода [1].

Наиболее полные данные по Казахстану получены при анализе Единой национальной электронной системы здравоохранения за 2014-2019 годы,

охватившем 177947 пациентов [3]. ВК составляет 19 % всех госпитализированных случаев инсульта. Средний возраст пациентов с ВК - 59,2 года, что значительно моложе, чем при ишемическом инсульте (64,8 года) [3]. Значительная доля пациентов с ВК находится в трудоспособном возрасте, что определяет высокую социально-экономическую значимость заболевания.

Сопоставление стран Центральной Азии по стандартизованным по возрасту показателям заболеваемости ВК (GBD 2017) показывает следующее распределение на 100 000 населения: Узбекистан - 63,0 (95 % ДИ: 57,9-68,5), Кыргызстан - 51,8 (47,9-55,8), Таджикистан - 50,6 (46,1-55,5), Казахстан - 43,4 (39,9-47,2) [26]. Для сравнения, в Китае показатель составляет 61,9 (56,9-67,4), в Японии - 28,7 (26,5-30,9) [26]. Таким образом, Казахстан имеет наименьшую стандартизованную заболеваемость ВК среди стран Центральной Азии, оставаясь при этом выше уровня стран Восточной Азии с высоким уровнем дохода.

В Казахстане среди пациентов с ВК представители казахской популяции составляют 63 %, русской - 21 %. Многофакторный анализ показал, что риск смерти при ВК у пациентов русской национальности выше, чем у казахов, в 1,42 раза (95 % ДИ: 1,36-1,48) [3]. Однако стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости в разрезе этнической принадлежности в этом исследовании не рассчитывались.

Регистрируемая заболеваемость цереброваскулярными болезнями в Карагандинской области в 2020 году составила 490,0 на 100 000 населения (95 % ДИ: 478,3-501,7), что относится к числу наиболее высоких показателей в республике при среднереспубликанском уровне 433,7 [27]. По данным реестра за 2019 год, доля ВК среди всех инсультов составляет 15,7 %, заболеваемость ВК - 40,07 на 100 000, госпитальная летальность - 30,07 % [6, с. 150-151].

Таким образом, при изучении заболеваемости ВК в разрезе этнической принадлежности отмечается дефицит исследований с возрастной стандартизацией. В крупнейшем казахстанском исследовании [3], как и при первичном анализе изучаемой когорты [28], сопоставлялись лишь доли пациентов разных этнических групп без учёта возрастного состава населения. Между тем возрастные структуры этнических групп могут существенно различаться, а ВК является возраст-зависимым заболеванием, вследствие чего сравнение нестандартизованных показателей может приводить к систематическим искажениям и ложноотрицательным выводам.

1.2 Анатомические варианты внутримозгового кровоизлияния и их распределение в европейской и азиатской популяциях

Анатомическая локализация внутримозгового кровоизлияния является ключевым фактором, определяющим патогенез, клиническое течение и прогноз заболевания. В зависимости от локализации выделяют глубокие (базальные ганглии, таламус), лобарные (корково-подкорковые отделы полушарий), мозжечковые и стволые (мостовые) кровоизлияния [2, 9]. Каждый из этих

вариантов имеет специфические патофизиологические механизмы и прогностические особенности (Рисунок 1).

ВНУТРИМОЗГОВОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ			
СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЕ		ИНФРАТЕНТОРИАЛЬНОЕ	
ГЛУБОКОЕ	ЛОБАРНОЕ	МОЗЖЕЧКОВОЕ	СТВОЛОВОЕ
Локализация			
Базальные ганглии, таламус, внутренняя капсула	Корково-подкорковые зоны долей мозга	Полушария и червь мозжечка	Преимущественно мост мозга
Ангиоархитектоника			
Стриарные и таламоперфорирующие артерии (отходят под прямым углом).	Длинные корковые и лептоменингеальные артерии дистального ветвления.	Ветви артериальной системы задней черепной ямки	Короткие перфоранты, отходящие напрямую от магистральной основной артерии.
Патогенез			
Сдвиговое напряжение → Липогигалиноз → Аневризмы Шарко-Бушара → Гидродинамический разрыв.	ЦАА → Отложение бета-амилоида → Апоптоз миоцитов → Феномен «стеклянного сосуда».	Локальная микроангиопатия → Дефект ГЭБ → Фиброз артериол → Накопление очагов микроблидов.	Сверхкороткий ход → Отсутствие условий для редукции пульсовой волны → Фульминантный некроз.
Роль АД			
Прямая, выраженная зависимость (реализуется строго на высоте криза)	Минимальная или отсутствует (характерен спонтанный разрыв при нормотонии)	Смешанная (умеренная) (сочетание врожденного/приобретенного дефекта и скачков давления).	Критическая, абсолютная (зона максимальной гемодинамической уязвимости при тяжелом кризе).

Рисунок 1 - Дифференциальная клинико-патогенетическая характеристика анатомических вариантов внутримозгового кровоизлияния
Примечание - Составлено по источникам [2, 9].

Распределение анатомических вариантов ВК различается между популяциями. Наиболее полные данные по этому вопросу получены в исследовании ERICH - многоцентровом проспективном исследовании типа «случай-контроль», включившем 3000 пациентов со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием, по 1000 в каждой из трёх этнических групп, с централизованной проверкой нейровизуализации и отдельным фенотипированием лобарных и нелобарных кровоизлияний [29]. Доля лобарных кровоизлияний составила 23,8 % у афроамериканцев, 27,4 % у латиноамериканцев и 42,0 % у представителей европеоидной расы ($p < 0,001$); доля глубоких кровоизлияний - соответственно 61,5 %, 56,3 % и 44,6 %, стволовых - 6,3 %, 5,6 % и 3,8 %, мозжечковых - 7,3 %, 9,0 % и 7,3 % [29].

Таким образом, анатомическая структура ВК отличается популяционной гетерогенностью, и в связи с патогенетическими особенностями предполагает различные стратегии первичной профилактики. В то же время для казахской популяции детальные данные о распределении анатомических вариантов ВК до настоящего исследования отсутствовали.

1.3 Модифицируемые факторы риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым модифицируемым фактором риска спонтанного ВК, особенно для его глубокого подтипа [2, 5, 10]. По данным многоцентрового исследования INTERSTROKE, АГ ассоциирована с наибольшим отношением шансов развития ВК: при САД 130-139 мм рт.ст. OR = 1,5 (95% ДИ: 1,2-1,9), при САД 140-159 мм рт.ст. - OR = 2,8 (95% ДИ: 2,1-3,7), при САД 160-179 мм рт.ст. - OR = 4,5 (95% ДИ: 3,3-6,2), при САД $\geq$ 180 мм рт.ст. - OR = 7,9 (95% ДИ: 5,4-11,5) [8, с. 761–775]. Пульсовое давление более 60 мм рт.ст. увеличивает риск ВК на 40-60% независимо от уровня среднего АД [4].

Хроническое повышение артериального давления вызывает структурно-функциональные изменения в стенках мелких церебральных артерий (диаметром 50-300 мкм). Основными механизмами являются липогиалиноз (отложение липидов и гиалина в интимае и меди) и фибриноидный некроз (необратимое пропитывание стенки фибрином и плазменными белками) [30; 31, с. 684–696]. Эти процессы приводят к утолщению интимы, потере гладкомышечных клеток и эластических волокон, что снижает эластичность и повышает хрупкость сосудистой стенки. В зонах фибриноидного некроза формируются микроаневризмы типа Charcot-Bouchard (диаметром 0,3-1,5 мм), разрыв которых является непосредственной причиной до 70-80% глубоких гипертензивных гематом [30; 31, с. 684–696]. Дополнительный вклад вносит дисфункция эндотелия: АГ вызывает дефицит оксида азота (NO) вследствие снижения активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и усиления продукции супероксидных радикалов, инактивирующих NO [32]. Это приводит к хроническому воспалению сосудистой стенки и нарушению церебральной ауторегуляции [31, с. 684–696].

Эффективность антигипертензивной терапии для первичной профилактики ВК доказана в рандомизированных исследованиях. В исследовании PROGRESS длительная терапия периндоприлом $\pm$ индапамидом снизила относительный риск геморрагического инсульта на 50% (95% ДИ: 26-67%) [33, с. 1033–1041]. Снижение САД на 10 мм рт.ст. ассоциировано с уменьшением риска ВК на 33% (95% ДИ: 23-42%) [2, с. 3-10]. Таким образом, артериальная гипертензия является не только ведущим фактором риска ВК, но и наиболее модифицируемым из них, что подчёркивает значимость её своевременного выявления и контроля для первичной профилактики.

Употребление алкоголя

Употребление алкоголя является вторым по значимости модифицируемым фактором риска ВК. В отличие от ишемического инсульта, для которого описана J-образная зависимость, для геморрагического инсульта установлена прямая дозозависимая связь [2, с. 3-10; 4]. Тяжелое употребление алкоголя ($\geq$ 4 стандартных доз в сутки) ассоциировано с повышением риска ВК в 2,0-3,0 раза [8, с. 761-775]. Особую прогностическую значимость имеет паттерн эпизодического массивного употребления (bingedrinking), при котором

максимальный риск регистрируется в первые 24 часа после приема алкоголя [8, 9]. В исследовании INTERSTROKE показано, что употребление алкоголя в высоких дозах увеличивает риск ВК в 2,5 раза (95% ДИ: 1,8-3,5), причем этот эффект не зависит от наличия АГ [8, с. 761-775]. В японском популяционном исследовании Ariyada и соавторов (2025) установлено, что алкоголь-ассоциированные ВК чаще локализуются в глубоких отделах мозга и имеют больший объем гематомы [34, с. 600-609].

Алкоголь-индуцированное повреждение сосудистого русла носит мультифакторный характер. Ведущим звеном является системная артериальная гипертензия, имеющая дозозависимый характер с критическим порогом прироста риска при превышении 30 г. этанола в сутки [8, с. 761-775]. Прессорный эффект реализуется через гиперактивацию симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [35, с. 1473–1475]. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к коагулопатии вследствие угнетения белковосинтетической функции печени (дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания II, VII, IX, X) и подавления агрегационной активности тромбоцитов (нарушение метаболизма арахидоновой кислоты и снижение синтеза тромбоксана A₂) [36, 37]. На молекулярном уровне этанол и его метаболит ацетальдегид индуцируют оксидативный стресс, снижая биодоступность эндотелиального оксида азота (NO), и активируют каспаза-3-зависимый апоптоз эндотелиоцитов [35, 38, 39]. В условиях морфологической хрупкости сосудов (усугубленной АГ) дефект гемостаза препятствует адекватной остановке кровотечения, способствуя стремительному увеличению объема гематомы.

Курение

Курение признано независимым, хотя и умеренным по силе влияния, фактором риска ВК. Мета-анализ 23 проспективных когортных исследований показал, что текущее курение ассоциировано с повышением относительного риска ВК до 1,24 (95% ДИ: 1,08-1,42) [9]. При выкуривании 20 и более сигарет в сутки риск возрастает до 2,2 по сравнению с никогда не курившими [9]. Курение сигарет является независимым фактором риска увеличения гематомы, однако без значимого влияния на летальность и неблагоприятный функциональный исход [40].

Компоненты табачного дыма (никотин, угарный газ, свободные радикалы) индуцируют системный оксидативный стресс, истощают биодоступность оксида азота (NO) и вызывают эндотелиальную дисфункцию [40]. Хроническое курение повышает жесткость сосудистой стенки, способствует гиперкоагуляции (повышение уровня фибриногена) и усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию, что в совокупности с другими факторами (АГ) увеличивает риск разрыва мелких церебральных артерий [9, 40].

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) ассоциирован с умеренным повышением риска ВК. Согласно мета-анализу Jalink и соавторов (2020), наличие СД увеличивает риск ВК в 1,28 раза (95% ДИ: 1,06-1,55) [9].

Хроническая гипергликемия вызывает утолщение базальной мембраны капилляров вследствие накопления конечных продуктов гликирования (AGEs) и активации полиолового пути [9, 16]. Это приводит к гиалинозу стенки артериол, нарушению ауторегуляции мозгового кровотока и повышению хрупкости сосудистой стенки. В недавнем исследовании Surgo и соавторов (2025) показано, что индексы стрессовой гипергликемии (отношение уровня глюкозы при поступлении к среднему гликированному гемоглобину) являются независимыми предикторами раннего неврологического ухудшения при ВК (OR = 2,34; 95% ДИ: 1,42-3,86) [41, с. 3135-3145].

Ожирение

Результаты крупнейшего полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) с использованием менделевской рандомизации показали, что генетически предсказанные более высокие уровни индекса массы тела и висцерального ожирения ассоциированы с повышенным риском ВК. Многофакторный анализ установил, что связь между ИМТ и ВК в значительной степени опосредована сахарным диабетом 2 типа, который выступает в качестве медиатора этого взаимодействия [46, с. 1582–1591].

В то же время ожирение демонстрирует парадоксальный эффект в отношении прогноза. В систематическом обзоре и мета-анализе Wang и соавторов, ожирение ассоциировано со значимо более низкой краткосрочной (OR = 0,73; 95% ДИ: 0,62-0,88) и долгосрочной (OR = 0,62; 95% ДИ: 0,53-0,73) смертностью после ВК [42]. При этом защитный эффект может ослабевать при морбидном ожирении, что связано с более высокой частотой осложнений [42]. Потенциальные механизмы парадокса включают больший метаболический резерв жировой и мышечной массы, позволяющий лучше переносить катаболический стресс, а также устойчивость к непреднамеренной потере веса [42, 43]. Однако влияние ожирения на риск развития ВК опосредовано преимущественно через сахарный диабет 2 типа [46, с. 1582–1591].

Дислипидемия

Влияние дислипидемии на риск ВК описывается термином «липидный парадокс»: низкие концентрации холестерина ассоциированы с повышенным риском кровоизлияния [44; 45, с. 2161-2170]. С использованием менделевской рандомизации Shi и соавторы (2025) показали, что генетически детерминированное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности ассоциировано с повышением риска ВК (OR = 1,17; 95% ДИ: 1,04-1,32) [18].

Холестерин является критическим структурным компонентом клеточных мембран эндотелия. Его дефицит нарушает текучесть и механическую прочность мембран, повышает хрупкость сосудистой стенки [45, с. 2161-2170]. Кроме того, холестерин необходим для синтеза коллагена IV типа - основного белка базальной мембраны церебральных сосудов, что напрямую связывает

дислипидемию с нарушениями структуры сосудистой стенки, кодируемыми генами семейства коллагена (см. раздел 1.4).

Для удобства сопоставления данные по всем основным модифицируемым факторам риска ВК (артериальная гипертензия, употребление алкоголя, курение, сахарный диабет, дислипидемия) сведены в Таблицу 1.

Таблица 1 - Модифицируемые факторы риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния

Фактор риска	OR (95% ДИ)	Ключевые патогенетические механизмы
Артериальная гипертензия (САД $\geq$ 180 мм рт.ст.)	7,9 (5,4-11,5)	Липогиалиноз $\rightarrow$ фибриноидный некроз $\rightarrow$ микроаневризмы Charcot-Bouchard $\rightarrow$ разрыв. Эндотелиальная дисфункция, снижение NO, нарушение ауторегуляции
Алкоголь (тяжелое употребление)	2,0-3,0 (до 2,5 в INTERSTROKE)	Острая АГ (активация симпатической системы), коагулопатия (дефицит факторов свертывания, угнетение тромбоцитов), оксидативный стресс, апоптоз эндотелия
Курение ($\geq$ 20 сигарет/сутки)	2,2 (1,4-3,4)	Оксидативный стресс, снижение NO, эндотелиальная дисфункция, повышение жесткости сосудистой стенки, гиперкоагуляция
Сахарный диабет	1,28 (1,06-1,55)	Утолщение базальной мембраны, гиалиноз артериол, нарушение ауторегуляции, стрессовая гипергликемия
Дислипидемия (низкий холестерин)	1,42 (1,21-1,67) - общий холестерин $<4,0$ ммоль/л	Нарушение структурной целостности мембран эндотелия, $\downarrow$ синтеза коллагена IV типа (связь с COL4A2), $\uparrow$ хрупкости сосудистой стенки
Примечание - Составлено по источникам [9, 16, 30, 31, 36, 42, 43, 45].		

Таким образом, среди модифицируемых факторов риска ВК наиболее сильное влияние оказывают артериальная гипертензия (OR до 7,9) и тяжелое употребление алкоголя (OR 2,0-3,0), причем оба фактора реализуют свое патогенное действие через повреждение эндотелия, структурное ремоделирование сосудистой стенки и (в случае алкоголя) дополнительную коагулопатию. Курение, сахарный диабет вносит умеренный вклад (OR 1,28), тогда как дислипидемия и ожирение демонстрируют парадоксальную обратную зависимость.

Вместе с тем факторы риска ВК различаются в зависимости от анатомической локализации кровоизлияния. В крупном японском проспективном когортном исследовании Ariyada и соавторов (2025) с 20-летним наблюдением (n=34 137) показано, что гипертония ассоциирована с риском ВК во всех локализациях, кроме лобарной (многофакторный HR = 2,09 для всех случаев; 2,65 для скорлупы; 2,19 для таламуса; 2,15 для мозжечка; 2,39 для ствола), тогда как низкий уровень общего холестерина был связан исключительно с лобарными кровоизлияниями (HR = 1,73). Злоупотребление

алкоголем и ожирение ассоциированы преимущественно с кровоизлияниями в скорлупу (HR = 1,94 и 1,39 соответственно), тогда как курение и сахарный диабет значимой связи с риском ВК не показали [34, с. 600-609]. Эти данные подтверждают патогенетическую гетерогенность ВК: гипертония и артериолосклероз перфорантных артерий лежат в основе глубоких (скорлупа, таламус, ствол, мозжечок) кровоизлияний, тогда как в патогенезе лобарных ВК ведущую роль играет церебральная амилоидная ангиопатия [34, с. 600-609].

Для казахской популяции количественная оценка вклада модифицируемых факторов риска в риск ВК до настоящего исследования не проводилась, а их комплексное взаимодействие с генетическими факторами не изучалось, что определяет актуальность настоящей работы.

1.4 Генетические факторы риска внутримозгового кровоизлияния

При обсуждении генетических факторов риска внутримозгового кровоизлияния необходимо принципиально разграничивать две категории вариантов гена *COL4A2*.

Первую составляют редкие патогенные варианты *COL4A1/COL4A2* с крупным эффектом, вызывающие моногенные заболевания с менделевским типом наследования (порэнцефалия, синдром HANAC) [13, 14].

Вторую категорию составляют распространённые однонуклеотидные варианты, включая изученные в настоящей работе rs9521732, rs9521733 и rs9515199 [17]. Смещение этих двух категорий является распространённым источником переоценки клинической значимости результатов ассоциативных исследований.

1.4.1 Генетические факторы риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния: обзор изученных генов-кандидатов

Помимо модифицируемых факторов риска, рассмотренных выше, значительная часть межиндивидуальной и межпопуляционной вариабельности риска ВК объясняется генетическими факторами. По оценкам, наследуемость риска ВК составляет порядка 44%, а генетическая вариабельность объясняет до трети межпопуляционных различий в заболеваемости [11]. К настоящему времени опубликовано более 60 работ, изучавших ассоциацию около 40 генетических локусов с риском, объёмом гематомы, функциональным исходом и летальностью при спонтанном ВК [11, 12].

Ключевую роль в группе генов целостности сосудистой стенки играют гены *COL4A1* и *COL4A2* (подробно рассмотрены в разделе 1.4.2). Также изучены гены матриксных металлопротеиназ MMP-2, MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1, TIMP-2, ассоциированные преимущественно с глубокой локализацией ВК [12].

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) остаётся одним из наиболее воспроизводимых генетических факторов риска ВК, преимущественно в

азиатских популяциях, с наиболее устойчивой ассоциацией для глубокой локализации гематомы [12].

Аллели $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ гена аполипопротеина Е (*APOE*) на сегодняшний день являются единственным локусом, достигшим общегеномного уровня значимости в наиболее крупном метаанализе GWAS по ВК [46, с. 1582–1591]. Ассоциация *APOE* специфична преимущественно для лобарной локализации ВК.

Полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), определяющий уровень гомоцистеина, ассоциирован с риском ВК в нескольких этнических группах и представляет собой один из немногих генов-кандидатов, для которых ассоциация не ограничена определённой локализацией гематомы [11].

Изучены также гены системы гемостаза (фактор VII, ген альфа-цепи фибриногена *FGA*, фактор Виллебранда) [12], ген белка переноса эфиров холестерина (*CETP*), гены *ROCK1* и *ROCK2*, локус *PMF1/SLC25A44* и ген *TRHDE* [11, 12].

Несмотря на многочисленность изученных генов-кандидатов, воспроизводимость большинства ассоциаций между независимыми исследованиями остаётся низкой, что объясняется межпопуляционной гетерогенностью и малым объёмом выборок [11, 12]. Наиболее крупный GWAS-метаанализ подтвердил статистическую значимость лишь для локуса *APOE*, тогда как для большинства остальных генов-кандидатов, включая *COL4A2*, убедительные данные получены преимущественно на уровне отдельных популяционных исследований [46, с. 1582–1591]. Это обосновывает необходимость таргетного изучения генов-кандидатов, ассоциация которых с определённым патогенетическим механизмом уже установлена, в недостаточно охваченных мировой генетикой популяциях, к которым относится и казахская популяция.

1.4.2 Коллаген IV типа как критический компонент базальных мембран сосудов

Целостность сосудистой стенки головного мозга в значительной степени определяется состоянием базальной мембраны - специализированного слоя внеклеточного матрикса, разделяющего эндотелиальные клетки, перициты и гладкомышечные клетки. Основным структурным компонентом базальных мембран является коллаген IV типа, который в отличие от фибриллярных коллагенов (типы I, II, III) формирует нефибриллярную трехмерную сетчатую структуру, напоминающую «куриную проволоку» (*chicken-wiremeshwork*), за счет взаимодействия N-концевых 7S-доменов и C-концевых NC1-доменов. Такая архитектура обеспечивает базальным мембранам уникальное сочетание механической прочности и гибкости, что особенно важно для церебральных сосудов, испытывающих постоянные пульсовые нагрузки [10].

Коллаген IV типа представлен шестью гомологичными α -цепями ($\alpha 1$ - $\alpha 6$), кодируемыми генами *COL4A1-COL4A6*. Эти шесть генов организованы в три

пары, расположенные на трех разных хромосомах в конфигурации «голова-к-голове»: пара *COL4A1*- *COL4A2* локализована на хромосоме 13q34, пара *COL4A3*-*COL4A4* - на хромосоме 2q36, и пара *COL4A5*-*COL4A6* - на хромосоме Xq22. Каждая пара имеет общий двунаправленный промотор, что обеспечивает координированную экспрессию [10, 13].

В базальных мембранах церебральных сосудов доминирующей изоформой является гетеротример $\alpha 1(\text{IV})_2\alpha 2(\text{IV})$, образованный двумя $\alpha 1$ -цепями (продукт гена *COL4A1*) и одной $\alpha 2$ -цепью (продукт гена *COL4A2*) [10, 13]. Стехиометрическое соотношение синтеза цепей $\alpha 1:\alpha 2$ должно строго поддерживаться на уровне 2:1, а его нарушение ведет к накоплению дефектных белков в эндоплазматическом ретикулуме, запуску реакции несвернутых белков (UPR) и дестабилизации базальной мембраны [10, 13, 47].

1.4.3 Патогенетические механизмы *COL4A2* -ассоциированных заболеваний

Мутации и полиморфизмы в гене *COL4A2* могут приводить к нарушению структуры коллагена IV типа и развитию цереброваскулярной патологии посредством нескольких взаимосвязанных механизмов [13, 15, 47, 48, 49].

Первый механизм - нарушение сборки тройной спирали и внутриклеточное накопление дефектного белка. Замена глицина на другие аминокислоты в повторах Gly-X-Y тройного спирального домена нарушает формирование тройной спирали коллагена IV типа, что приводит к накоплению дефектных гетеротримеров в эндоплазматическом ретикулуме и запуску реакции несвернутых белков (UPR). Хроническая активация UPR в клетках сосудистой стенки - эндотелиоцитах, перицитах и гладкомышечных клетках, приводит к их апоптозу, что ослабляет сосудистую стенку и делает ее уязвимой к разрыву [15, с. 91-101; 49, с. 847-860].

Второй механизм - гаплонедостаточность. Некоторые мутации *COL4A2* (нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, делеции) вызывают снижение количества функционального белка примерно на 50%. Этого достаточно для нарушения целостности базальной мембраны, поскольку стехиометрия цепей $\alpha 1:\alpha 2$ нарушается, и формирование функционального гетеротримера $\alpha 1(\text{IV})_2\alpha 2(\text{IV})$ становится невозможным в необходимом объеме [15, с. 91-101; 50, с. 1654-1662].

Третий механизм - эндотелиальная дисфункция и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока. В работе McNeilly и соавторов (2024) показано, что дефицит коллагена IV типа приводит к парадоксальной эндотелий-зависимой гиперполяризации мелких артерий. В физиологических условиях коллаген IV, взаимодействуя с интегринами на поверхности гладкомышечных клеток, ограничивает чрезмерную активацию кальций-чувствительных калиевых каналов эндотелия. При недостаточности коллагена IV этот сдерживающий контроль ослабевает, вследствие чего развивается избыточная вазодилатация,

запускается гипертрофическое ремоделирование сосудистой стенки и существенно возрастает риск разрыва сосуда [47].

1.4.4 Спектр *COL4A2* -ассоциированных фенотипов

Мутации в генах *COL4A1* и *COL4A2* вызывают широкий спектр заболеваний, поражающих множество органов и систем, что связано с универсальной экспрессией коллагена IV типа в базальных мембранах всех тканей [48, 51-53]. Основные клинические проявления включают:

- Цереброваскулярные: спонтанное ВК (как глубокое, так и лобарное), лакунарные инфаркты, лейкоэнцефалопатию, порэнцефалические кисты, внутричерепные аневризмы [48, 52, 54-59].

- Эпилепсию: фокальные и генерализованные приступы, часто лекарственно-устойчивые [51, 60, 61].

- Пренатальные и неонатальные: внутричерепные кровоизлияния плода, вентрикуломегалию, порэнцефалию [62-65].

- Офтальмологические: врожденную катаракту, извитость ретинальных артериол, кровоизлияния в сетчатку [51, 52, 66].

- Ренальные: гематурию, почечные кисты, хроническую болезнь почек [14, 51, 67].

- Мышечные: мышечные судороги (кramпи), рабдомиолиз [51, 67, 68].

- Сердечно-сосудистые (системные): аневризмы висцеральных и интракраниальных артерий, долихоэктазию, расслоение коронарных артерий [51, 67].

- Выделяют также наследственные синдромы, ассоциированные с мутациями *COL4A1/ COL4A2*: синдром Гульда, синдром HANAC (hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps), PADMAL (pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy) [14, 54, 56, 67].

1.4.5 Ассоциация полиморфизмов *COL4A2* с риском ВК в различных популяциях

Генетические варианты *COL4A2* демонстрируют выраженную популяционную гетерогенность в их ассоциации с риском развития цереброваскулярных заболеваний [17, 19, 20, 69].

Европейские популяции. В мета-анализе Rannikmäe и соавторов (2015) впервые показано, что минорный С-аллель полиморфизма rs9515199 является статистически значимым фактором риска развития глубокого ВК: OR = 1,28 (95% ДИ: 1,14-1,44) [17, с. 918-926]. В расширенном мета-анализе 2017 года, охватившем 21 500 случаев и 40 600 контролей, ассоциация была подтверждена: OR = 1,24 (95% ДИ: 1,11-1,40) [70, с. 1829-1839]. Частота С-аллеля у европейцев составляет 0,40 (по данным базы 1000 Genomes) [10].

Азиатские популяции. В отличие от европейских данных, результаты азиатских исследований противоречивы. В японской популяции Yamada и

соавторы (2018) не выявили ассоциации rs9515199 с риском ВК [19]. В китайской популяции хань Wang и соавторы (2024) идентифицировали другие полиморфизмы того же гена (rs1049931 и rs1049906) как факторы риска ВК, тогда как rs9515199 ассоциации не показал [20]. Частота С-аллеля у восточных азиатов составляет 0,47 (1000 Genomes [10]), что выше европейского показателя.

Казахская популяция. До настоящего исследования данные о частотах аллелей *COL4A2* и их ассоциации с риском ВК в казахской популяции отсутствовали. Казахская популяция имеет уникальное смешанное происхождение, сочетающее восточно-евразийский (40-60%) и западно-евразийский (40-60%) генетические компоненты, что создает предпосылки для формирования специфических паттернов ассоциаций [71].

Для наглядного сравнения ассоциации полиморфизма rs9515199 с риском ВК в разных популяциях данные сведены в Таблицу 2.

Таблица 2 - Сравнение ассоциации полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* с риском ВК в различных популяциях

Популяция	Направление ассоциации	Ключевые особенности
Европейцы	Риск (С-аллель ↑ риск)	Ассоциация специфична для глубоких ВК; подтверждена в двух независимых мета-анализах
Азиаты (Восточная Азия, сводная)	Данные противоречивы	При высокой частоте аллеля ассоциация с ВК отсутствует или разнонаправлена в разных субпопуляциях
Японцы	Ассоциация не выявлена	Вклад <i>COL4A2</i> в риск спорадического ВК минимален; возможен вклад других генов-кандидатов
Китай(хань)	Ассоциированы другие SNP	rs9515199 не ассоциирован с ВК
Примечание - Составлено по источникам [17, 19, 20, 70].		

Таким образом, ген *COL4A2* играет ключевую роль в поддержании целостности базальной мембраны церебральных сосудов, а его полиморфизмы ассоциированы с риском ВК. Однако направление и сила этой ассоциации существенно различаются между европейскими и азиатскими популяциями, что подчеркивает необходимость популяционно-специфичных исследований. Для казахской популяции данные об ассоциации полиморфизмов *COL4A2* с риском ВК полностью отсутствуют, что определяет актуальность настоящего исследования.

1.4.6 Молекулярные механизмы действия интронных однонуклеотидных полиморфизмов

Большинство ассоциированных с заболеваниями полиморфизмов расположены в некодирующих участках генома и не изменяют аминокислотную последовательность белка; изучаемые интронные варианты гена *COL4A2* относятся к этой же категории. Их вклад в риск заболевания реализуется не через структуру белкового продукта, а через изменение процессинга РНК и регуляции экспрессии гена [72, с. 1093–1111; 73, с. 109–124]. По этой причине такие полиморфизмы относят к регуляторным, а не структурным вариантам [73, с. 109–124]. Функциональное значение интронный вариант приобретает по одному из нескольких механизмов с различным уровнем доказательной базы.

Изменение сплайсинга - наиболее изученный и наиболее надёжно подтверждённый механизм. Интронный вариант ослабляет или создаёт сайт сплайсинга, нарушает точку ветвления, полипиримидиновый тракт либо интронные энхансеры и сайленсеры сплайсинга [74, с. 242–254; 75, с. 251–269]. Результатом становятся пропуск экзона, удержание интрона, активация криптических сайтов сплайсинга и включение псевдоэкзонов с образованием aberrантных изоформ [72, с. 1093–1111]. Этот эффект контекст-зависим: он определяется не только расстоянием варианта до границы экзона и интрона, но и совокупностью локальных признаков сплайсинга. Через активацию криптических сайтов и включение псевдоэкзонов глубокие интронные мутации служат прямой причиной ряда наследственных заболеваний [72, с. 1093–1111; 76, с. 1043–1055]. Для вариантов *COL4A2*, локализованных вблизи экзон-интронных границ, данный механизм наиболее вероятен.

Интронные регуляторные элементы - второй по значимости механизм. Многие интроны содержат энхансеры, сайленсеры и сайты связывания транскрипционных факторов; замена внутри такого элемента изменяет аффинность связывания фактора и, как следствие, уровень транскрипции гена [77, с. 409–424]. Для изучаемого локуса этот механизм подтверждён напрямую: транскрипция *COL4A1* и *COL4A2* модулируется регуляторными последовательностями, расположенными в интронах самих генов, в том числе в первом интроне каждого из них и в третьем интроне *COL4A2* [78]. Показательный пример - вариант rs4773144 в третьем интроне *COL4A2*, который изменяет связывание ядерного белка с этим участком и, соответственно, уровень экспрессии *COL4A1/COL4A2* и жизнеспособность сосудистых клеток [79, с. 238–243]. Однако этот вариант изучен в контексте коронарного атеросклероза, а не внутримозгового кровоизлияния, поэтому он служит доказательством функциональной активности интронных вариантов данного локуса, а не прямым свидетельством их роли при ВК. Другим примером являются эндотелиальные клетки человека, где функциональные некодирующие варианты обогащены заменами, нарушающими мотивы транскрипционных факторов семейств ETS и AP-1, и картируют ассоциации сосудистых признаков, включая инсульт крупных артерий [77, с. 409–424].

Дальняя регуляция объясняет, почему интронный вариант влияет не обязательно на ближайший ген. Располагаясь в энхансере, через пространственные контакты хроматина он воздействует на другой ген, удалённый иногда на сотни тысяч пар оснований [73, с. 109–124]. Полногеномные карты энхансеров и их генов-мишеней показывают, что значительная доля ассоциированных с болезнями некодирующих вариантов действует именно через энхансеры, регулирующие не ближайший ген [79, с. 238–243]. Для *COL4A2* этот принцип имеет прямое выражение: *COL4A1* и *COL4A2* расположены «голова к голове» на хромосоме 13q34 и транскрибируются с общего двунаправленного промотора [78], поэтому эффекторным геном интронного варианта *COL4A2* может оказаться и соседний *COL4A1*.

Альтернативные интронные промоторы - механизм, описанный реже. В части интронов расположены собственные точки старта транскрипции, и вариант в таком участке смещает старт транскрипции, изменяет набор изоформ и N-концевую последовательность белка. Доказательная база этого механизма надёжна, однако число описанных случаев меньше, чем для сплайсинговых и энхансерных эффектов [80, с. 1201–1206].

Интронные некодирующие РНК - являются важным механизмом регуляции. Интроны кодируют микроРНК, митрон-подобные структуры и другие некодирующие РНК, вариант изменяет их биогенез, процессинг либо согласованность со сплайсингом гена-хозяина. Механизм биологически обоснован и подтверждён на ряде моделей, но менее универсален, чем эффекты через сплайсинг [81]. Для *COL4A1/COL4A2* он также релевантен: экспрессия обеих цепей на посттранскрипционном уровне контролируется семейством микроРНК [78].

В совокупности интронные полиморфизмы *COL4A2* следует рассматривать как потенциально регуляторные варианты, наиболее вероятные пути действия которых - изменение сплайсинга, активность интронных регуляторных элементов и совместная регуляция генов локуса [72, 74, 79]. Для *COL4A1/COL4A2* такая трактовка подкреплена конкретными данными: наличием регуляторных последовательностей в интронах обоих генов, охарактеризованным функциональным интронным вариантом rs4773144 и общим двунаправленным промотором двух цепей [78]. Такие эффекты тканеспецифичны и нередко проявляются на уровне отдельных изоформ, а не суммарного уровня мРНК [73, 74]. Поэтому обоснованная интерпретация конкретного интронного варианта *COL4A2* требует не только аннотации последовательности, но и данных о регуляторном контексте (эпигеномная разметка, eQTL/sQTL), а в идеале - функциональной валидации [73]. До получения экспериментальной валидации выявленный регуляторный потенциал следует трактовать как правдоподобную гипотезу о механизме, а не как доказанный механизм.

1.4.7 Генетические исследования в казахской популяции

Помимо изученного в настоящей работе полиморфизма гена *COL4A2*, в казахской популяции за последнее десятилетие выполнен ряд самостоятельных генетических исследований, посвящённых преимущественно сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям. Показано, что частота ряда полиморфизмов, ассоциированных с ишемической болезнью сердца и рестенозом коронарных артерий после чрескожного коронарного вмешательства, статистически значимо отличается у пациентов казахской национальности от контрольной группы [82].

В отдельном исследовании продемонстрирована ассоциация промоторных полиморфизмов генов *GCLM* и *GCLC*, кодирующих субъединицы глутамат-цистеин-лигазы, с риском ишемической болезни сердца, при этом ассоциация оказалась более выраженной у этнических казахов по сравнению с русскими, проживающими в том же регионе (OR = 4,79 для обоих полиморфизмов) [83], что является прямой иллюстрацией важности раздельного анализа по этнической принадлежности даже внутри одной страны.

Изучена также ассоциация полиморфизма rs564398 гена *ANRIL* (локус 9p21.3) с ишемической болезнью сердца у пациентов казахской национальности с сахарным диабетом 2 типа [84], и полиморфизмов гена *ADIPOQ* с риском развития сахарного диабета 2 типа и ожирения в казахской популяции [85]. Отдельное исследование апобелковых генов (*APOB*, *APOC3*, *APOE*) показало значимые межэтнические различия частот аллелей между казахами и уйгурами, включая разницу в частоте аллеля *APOE* ε4 [86].

При изучении фибрилляции предсердий авторы прямо указывают, что генетические исследования нарушений ритма сердца в популяциях, проживающих на территории Казахстана, ранее не проводились [87]. Отдельно исследованы полиморфизмы генов *ABCB1* и *CES1*, определяющие фармакогенетические особенности метаболизма антикоагулянтов у казахских пациентов с фибрилляцией предсердий [88].

Важным контекстом являются также популяционно-генетические исследования происхождения и структуры казахского генофонда. Первое полногеномное секвенирование представителей казахской популяции выполнено в 2014 году на шести здоровых индивидах [89]; впоследствии опубликованы данные полногеномного секвенирования пяти этнических казахов с покрытием 26-32× (среднее 29×) как самостоятельный набор данных [90] и результаты их развёрнутого анализа с идентификацией более 15 миллионов однонуклеотидных вариантов и 2,8 миллионов инсерций и делеций [91]. Отдельно выполнено секвенирование и подробный анализ генома казахской женщины, в котором обнаружено 102240 ранее не описанных однонуклеотидных вариантов и установлен высокий уровень гетерозиготности [21, с. 557–568].

Результаты этих работ согласованно демонстрируют выраженный адмиксный характер казахского генофонда. Анализ методом ADMIXTURE при K = 8 показал сопоставимый вклад восточноазиатского (32,8 %), европейского

(30,8 %) и североазиатского (28,9 %) компонентов при доле южноазиатского около 6 % [21, с. 557–568].

Анализ главных компонент и филогенетический анализ помещают казахские геномы между европейскими и восточноазиатскими популяциями, причём наибольшее сходство отмечается с киргизами, узбеками, калмыками и монголами [91]. Гаплогруппы Y-хромосомы у обследованных казахских мужчин относились к R1, N1a и O2a, митохондриальные гаплогруппы - преимущественно к азиатским, за исключением европейской H7a1 [91]. Существенно, что традиционный для казахской популяции запрет на браки внутри одного племени способствовал обширному межплеменному смешению геномов [21, с. 557–568], что снижает вероятность выраженной внутрипопуляционной подструктуры.

Таким образом сопоставимый вклад восточноазиатского и европейского компонентов в казахском генофонде означает, что частоты аллелей в казахской популяции не могут быть заимствованы ни из европейских, ни из восточноазиатских референсных панелей и требуют самостоятельного определения. Также авторы цитируемых работ прямо указывают на недостаточную представленность геномов Центральной Азии в основных международных базах данных: проект «1000 геномов» в третьей фазе включает 2504 индивида из 26 популяций и не содержит популяций Центральной Азии, а инициативы SGDP и EGDП включают лишь небольшое число представителей региона [21, с. 557–568]. Это ограничивает возможность прямого переноса результатов генетико-ассоциативных исследований, выполненных в европейских популяциях, на популяции Центральной Азии и определяет необходимость самостоятельных исследований, к числу которых относится и настоящая работа.

1.5 Существующие прогностические модели при внутримозговом кровоизлиянии

ICH Score

Наиболее широко используемой прогностической шкалой для ВК является ICH Score, разработанная в 2001 году на основе анализа когорты из 152 пациентов [92, с. 891–897]. Шкала включает пять параметров: уровень сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) при поступлении (0-1 балл), объем гематомы, определенный по КТ (0-1 балл), наличие внутрижелудочкового кровоизлияния (0-1 балл), возраст ≥ 80 лет (0-1 балл), инфратенториальную локализацию (мозжечок или ствол) (0-1 балл) [93]. Суммарный балл варьирует от 0 до 6, причем увеличение балла на единицу ассоциировано с экспоненциальным ростом 30-дневной летальности. Площадь под ROC-кривой (AUC) для предсказания 30-дневной летальности в оригинальном исследовании составила 0,92, в последующих внешних валидациях 0,77-0,89 [93].

FUNC Score

FUNC Score разработан для предсказания функционального исхода через 90 дней после ВК. Шкала построена на анализе когорты из 629 пациентов и включает возраст, исходную тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS, наличие сахарного диабета в анамнезе, локализацию гематомы (лобарная, глубокая или инфратенториальная) и ее объем [22]. Благоприятным исходом считалась оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) 0-2 балла (способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию). Дискриминационная способность FUNC Score характеризуется AUC 0,74-0,83 [22, с. 449-466].

MAX ICH Score

MAX ICH Score учитывает экспансию гематомы в первые часы после начала заболевания. Аббревиатура отражает три ключевых компонента: Mass (объем гематомы), Age (возраст пациента) и eXtension (расширение гематомы, определяемое как увеличение ее объема на $\geq 33\%$ или ≥ 6 мл при повторной КТ) [23, с. 2904]. AUC для предсказания неблагоприятного функционального исхода (mRS 4-6) через 3-12 месяцев составляет около 0,80 [23, с. 2904-2909]. Преимуществом MAX ICH Score является возможность переоценки прогноза в динамике после получения данных повторной нейровизуализации. Внешняя валидация шкалы в азиатской популяции (Китайский национальный регистр инсультов, n=2851) подтвердила его хорошую дискриминационную способность: AUC составила 0,83 для прогнозирования неблагоприятного функционального исхода через 12 месяцев и 0,81 для смертности [94, с. 1149–1155].

Другие прогностические шкалы

В литературе описаны и другие прогностические инструменты. ICH-FOS (ICH Functional Outcome Score) интегрирует возраст, исходную тяжесть неврологического дефицита по NIHSS, уровень глюкозы плазмы натощак, объем гематомы, ее локализацию и наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, демонстрируя AUC около 0,85 для предсказания неблагоприятного исхода (mRS 3-6) через 90 дней [95].

MICH Score (Modified ICH Score) представляет собой упрощенную версию, использующую уровень сознания по ШКГ, объем гематомы и наличие внутрижелудочкового распространения крови, с AUC около 0,79 для прогнозирования 30-дневной летальности [96, с. 103-108].

В последние годы для прогнозирования исходов ВК применяются модели машинного обучения. В исследовании Pan и соавторов (2025) [97] на 380 пациентах сравнивались пять алгоритмов: метод опорных векторов (SVM), гауссовский наивный байесовский классификатор (GNB), комплементарный наивный байесовский классификатор (CNB), многослойный персептрон (MLP) и экстремальный градиентный бустинг (XGB). Наилучшие результаты показал XGB (AUC = 0,969), превзойдя ICH Score (0,874) и логистическую регрессию (0,849). Однако, как и традиционные шкалы, модели машинного обучения являются пост-событийными, требуют вычислительных ресурсов и сложны для

интерпретации, что ограничивает их применение для первичной профилактики [97].

Ограничения существующих прогностических моделей

Несмотря на доказанную прогностическую ценность, все рассмотренные шкалы обладают фундаментальными ограничениями, которые делают их неприменимыми для задач первичной профилактики ВК.

Первое ограничение - пост-событийный характер. Основные существующие модели могут быть применены исключительно после того, как кровоизлияние уже произошло и диагноз верифицирован данными нейровизуализации [22, 23, 92-96]. Они не позволяют выявить лиц с высоким риском развития ВК на доклиническом этапе.

Второе ограничение - отсутствие генетических маркеров. Основные из существующих прогностических шкал не интегрируют данные о генетической предрасположенности к ВК, несмотря на накопленные данные о вкладе полиморфизмов генов *COL4A1* и *COL4A2* в патогенез церебральной микроангиопатии [34].

Сравнительная характеристика основных прогностических шкал для внутримозгового кровоизлияния с данными внешней валидации на азиатской (китайской) популяции [94, с. 1149–1155] представлена в Таблице 3.

Таблица 3 - Сравнительная характеристика основных прогностических шкал для внутримозгового кровоизлияния

Шкала	Назначение / Основные компоненты	AUC (неблагоприятный исход)	AUC (смертность)
ICH Score (2001)	30-дневная летальность: ШКГ + объём + ВЖК + возраст ≥ 80 + инфратенториальная локализация	0,77	0,81
FUNC Score (2008)	Исход через 90 дней (mRS 0-2): возраст + NIHSS + СД + локализация + объём	0,73	0,78
MAX ICH Score (2017)	Неблагоприятный исход (mRS 4-6) с динамикой: NIHSS + возраст + ВЖК + антикоагулянты + объём	0,83	0,81
ICH-FOS (2014)	Функциональный исход (mRS 3-6): возраст + NIHSS + ШКГ + глюкоза + объём + ВЖК	0,85	0,83
MICH Score	Летальность: ШКГ + объём + ВЖК/гидроцефалия	0,77	0,79

Продолжение таблицы 3

Шкала	Назначение / Основные компоненты	AUC (неблагоприятный исход)	AUC (смертность)
ICH-GS	Исход: возраст + ШКГ + локализация + объём	0,80	0,82
Примечание - Составлено по источникам [22, 23, 92-94].			

Наряду с пост-событийными шкалами, в последние годы предпринимаются попытки разработки дособытийных инструментов для стратификации риска развития ВК. Первое направление - шкалы на основе классических факторов риска, такие как оценка кумулятивного артериального давления, улучшающая реклассификацию риска ВК на 5 лет [98, с. 1702–1710], или узкоспециализированные шкалы для пациентов на антитромботической терапии (MICON-ICH) [99, с. 294–303]. Наиболее перспективным является включение генетических маркеров. Miserlis и соавторы (2023) разработали мета-геномную шкалу риска (metaGRS) на основе 2,6 млн вариантов, которая в валидационной выборке (842 случая) была ассоциирована с повышением вероятности ВК на 31% (OR = 1,31) и улучшила дискриминацию незначительно: с-индекс 0,686 → 0,695 ($\Delta = +0,009$) [100, с. 973–982]. Однако все перечисленные дособытийные модели разработаны на популяциях европейского происхождения.

Таким образом, основные существующие прогностические модели для ВК являются пост-событийными, не содержат генетических маркеров и разработаны на европейских когортах. Для казахской популяции отсутствуют данные о частотах аллелей полиморфизмов гена COL4A2 (rs9515199, rs9521732, rs9521733) и их ассоциации с риском ВК, не проведена количественная оценка вклада основных модифицируемых факторов риска, а также отсутствуют популяционно-специфичные прогностические алгоритмы для первичной профилактики. Заполнение этих пробелов является целью настоящего исследования.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено в два этапа (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Дизайн исследования

Первый этап: ретроспективное эпидемиологическое исследование расширенной когорты пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (ВК) в Карагандинской области за 2018-2020 годы (n=1657) с анализом половых, возрастных и этнических характеристик заболеваемости и летальности. Второй этап: клиническое наблюдательное исследование по дизайну типа «случай-контроль» (n=327) (2020-2021 год), включавшее три последовательные фазы: 1. клинико-эпидемиологическую - сбор и анализ медицинских, социальных и демографических факторов риска; 2. молекулярно-генетическую - выделение ДНК, генотипирование трех SNP гена COL4A2 (rs9521732, rs9521733, rs9515199); 3. аналитическую - статистическая обработка, разработка и валидация прогностического алгоритма. Включение пациентов в основное исследование проводилось с октября 2020 по октябрь 2021 года после завершения острого периода заболевания. Диагноз спонтанного ВК установлен в соответствии с клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Казахстан на основании данных компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

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».

Определение случая для эпидемиологической когорты. В эпидемиологическую когорту (n=1657) включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные с диагнозом, кодированным по МКБ-10 рубрикой I61 (подрубрики I61.0-I61.9). Отбор проводился по кодам основного диагноза. Используемая рубрика по определению не включает кровоизлияния травматического генеза (S06), субарахноидальные кровоизлияния (I60), а также нетравматические субдуральные и эпидуральные кровоизлияния (I62). Дополнительное исключение вторичных внутримозговых кровоизлияний (вследствие разрыва артериовенозной мальформации, на фоне опухоли головного мозга или антикоагулянтной терапии) на данном этапе не проводилось; такое исключение применялось только при формировании основной группы клинико-генетического исследования (раздел 2.2).

Первичной конечной точкой являлся факт верифицированного спонтанного ВК. Вторичными конечными точками - анализ модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ВК, ассоциация полиморфизмов гена *COL4A2* с риском развития ВК и разработка прогностического алгоритма.

2.2 Критерии включения и исключения пациентов

Основная группа (n=162)

Критерии включения: наличие спонтанного ВК, подтвержденного данными нейровизуализации (КТ или МРТ); этническая принадлежность - казах (не менее двух поколений прямых предков - родителей и бабушек/дедушек - казахской национальности); возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: травматический генез ВК; ВК вследствие разрыва аневризмы или артериовенозной мальформации; ВК на фоне опухоли головного мозга; ВК, ассоциированный с антикоагулянтной терапией (вторичные ВК); наличие тяжелых аутоиммунных заболеваний; отказ от участия. Исключение вторичных ВК выполнено для обеспечения гомогенности выборки и изучения именно спорадических первичных ВК.

Контрольная группа (n=165)

Критерии включения: отсутствие в анамнезе инсультов (ишемических или геморрагических); отсутствие опухолей головного мозга; отсутствие аутоиммунных заболеваний; отсутствие врожденных пороков развития; этническая принадлежность - казах (аналогично основной группе); возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие любого из вышеперечисленных состояний; отказ от участия.

2.3 Этические аспекты исследования

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Караганды» (протокол № 57 от 19 июня 2020 г., протокол № 11 03.06.26). От каждого участника (или его законного представителя - при нарушении сознания у пациентов с ВК) получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г. с последующими дополнениями, включая редакцию Форталеза, 2013 г.).

2.4 Клиническое обследование и сбор данных

У всех участников исследования (основной и контрольной групп) собирали демографические данные (возраст, пол, этническую принадлежность) и модифицируемые факторы риска с использованием опроса, анкетирования и анализа медицинской документации.

Модифицируемые факторы риска определяли следующим образом:

- артериальная гипертензия - наличие подтвержденного диагноза и/или регулярный прием антигипертензивных препаратов;
- сахарный диабет - наличие подтвержденного диагноза;
- употребление алкоголя - среднее/тяжелое (≥ 4 стандартных доз в сутки или эпизодическое массивное употребление); дополнительно проводилось исследование крови на ГГТП;
- курение - курение на момент ВК/ в анамнезе (прекращение менее чем за 5 лет до включения в исследование) или нет;
- ожирение - индекс массы тела ≥ 30 кг/м².

Для пациентов основной группы дополнительно регистрировали нейровизуализационные характеристики по данным КТ/МРТ: локализацию гематомы (глубокое/лобарное/мозжечок/ствол) и объем гематомы (по формуле $ABC/2$, см³).

2.5 Молекулярно-генетическое исследование

Венозную кровь отбирали в объеме 5 мл в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта. Образцы цельной крови до выделения ДНК хранили при температуре 4 °С не более 24 часов.

Выделение геномной ДНК проводили с использованием набора GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific), основанного на технологии связывания ДНК с кремнезёмной мембраной в формате центрифужной колонки. Согласно протоколу производителя, объем исходного материала для цельной крови составляет до 200 мкл, объем элюции - 200 мкл, ожидаемый выход - до 30 мкг ДНК. Использованы два набора с каталожным номером K0722 (по 250 реакций каждый).

Концентрацию и чистоту выделенной ДНК оценивали методом спектрофотометрии на приборе NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США).

Качество ДНК определяли по соотношению оптической плотности A260/A280; допустимым считали значение в диапазоне 1,8–2,0. Перед проведением генотипирования образцы ДНК приводили к единой рабочей концентрации до 50 нг/мкл. Выделенную ДНК хранили при температуре -80 ° до проведения молекулярно-генетического анализа.

Для исследования были выбраны три распространённых интронных однонуклеотидных варианта гена *COL4A2*: rs9521732, rs9521733 и rs9515199. Выбор вариантов основывался на результатах ранее проведённых исследований, в которых была выявлена их ассоциация с глубоким внутримозговым кровоизлиянием в выборках европейского происхождения. Исследованные варианты локализованы в пределах одного генетического локуса и могут отражать общий сигнал неравновесия по сцеплению. Непосредственное функциональное влияние rs9521732, rs9521733 и rs9515199 на экспрессию или сплайсинг гена *COL4A2* не установлено, поэтому в настоящем исследовании они рассматривались как маркеры генетической ассоциации.

Генотипирование rs9521732, rs9521733 и rs9515199 проводили методом аллельной дискриминации с использованием ПЦР в реальном времени на амплификаторе QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Для проведения реакции использовали TaqMan™ SNP Genotyping Assays, специфичные для каждого исследованного варианта, и TaqMan Genotyping Master Mix (Applied Biosystems, каталожный номер 4371355, объём флакона 10 мл, 400 реакций; использовано два флакона).

Идентификационные номера использованных наборов составляли:

- rs9521732 — Assay ID C_3184838_10 (аллели A/C);
- rs9521733 — Assay ID C_332737_20 (аллели C/T);
- rs9515199 — Assay ID C_3184839_10 (аллели C/T).

Общий объём реакционной смеси составлял 20 мкл и включал 10 мкл TaqMan™ Genotyping Master Mix (2×), 1 мкл TaqMan™ SNP Genotyping Assay (20×), 2 мкл раствора геномной ДНК, содержавшего 2 мкл ДНК, и 7 мкл воды, свободной от нуклеаз.

Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: начальная денатурация при 95 °C в течение 10 минут; затем 40 циклов, включавших денатурацию при 95 °C в течение 15 секунд и отжиг с элонгацией при 60 °C в течение 1 минуты. Флуоресцентный сигнал регистрировали по каналам FAM и VIC.

Аллельную дискриминацию и определение генотипов проводили с использованием программного обеспечения QuantStudio™ Design and Analysis Software версии 1.5.1. Генотипы определяли на основании распределения образцов на диаграммах аллельной дискриминации по интенсивности флуоресцентных сигналов FAM и VIC. Образцам, для которых не удалось получить однозначный сигнал, присваивали статус no call.

2.6 Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена с использованием Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США), R 4.2.0 (пакеты pROC, rms, caret, dcurves) и онлайн-калькулятора easyROC.

Описательная статистика и сравнение групп

Количественные переменные с нормальным распределением представлены как $M \pm SD$, с ненормальным - как Me [Q1; Q3], категориальные - как n (%). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilktest) как стандарту для выборок размером менее 300 наблюдений. Сравнение категориальных переменных проводили по критерию χ^2 Пирсона или точному критерию Фишера. Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерия Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (двусторонний критерий).

Генетический анализ

Для каждого SNP проверяли соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе с использованием критерия χ^2 с одной степенью свободы ($p > 0,05$). Ассоциацию SNP с риском ВК оценивали методом логистической регрессии в рамках пяти моделей наследования: кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной. Для коррекции на множественные сравнения использовали метод Benjamini-Hochberg (False Discovery Rate, FDR).

Многофакторный анализ и разработка балльной шкалы

Для выявления независимых предикторов развития ВК проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором предикторов (stepwise, критерий AIC). В модель включались следующие переменные: АГ, СД, употребление алкоголя, курение, ожирение, возраст, пол и генотип rs9515199 (в кодоминантной модели). На основе β -коэффициентов из финальной модели построена взвешенная балльная шкала риска. Для упрощения клинического использования β -коэффициенты были округлены до ближайшего целого числа (или 0,5 для гетерозиготного генотипа).

ROC-анализ и оценка дискриминационной способности

Дискриминационная способность модели оценена с помощью ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC), 95% доверительного интервала (метод DeLong), индекса Юдена (Youden Index) и оптимального порога отсечения (cut-off) по максимальному индексу Юдена. При оптимальном пороге отсечения рассчитаны чувствительность, специфичность, положительная предсказательная ценность (PPV), отрицательная предсказательная ценность (NPV), положительное отношение правдоподобия (PLR) и отрицательное отношение правдоподобия (NLR). Сравнение AUC различных моделей (клинической - без генетики, и полной - с генетикой, а также с влиянием АГ) проведено тестом Делонга.

Калибровка и клиническая полезность

Калибровка модели оценена по калибровочной кривой с разделением пациентов на 10 децильных групп и сравнением предсказанной и наблюдаемой частот ВК. Клиническая полезность определена методом DCA (Decision Curve Analysis). Улучшение реклассификации при добавлении генетического маркера rs9515199 оценено показателями NRI (Net Reclassification Improvement), а также IDI (Integrated Discrimination Improvement).

Внутренняя валидация модели

Для оценки стабильности и коррекции оптимизма (overfitting) проведена бутстрап-валидация с 1000 выборок с замещением (bootstrap resampling), рекомендованная в качестве предпочтительного метода внутренней валидации прогностических моделей на выборках умеренного размера. Результаты валидации представлены как скорректированная AUC с 95% ДИ, а также индекс оптимизма (optimism-corrected AUC).

Обработка неполученных результатов генотипирования

Доля образцов с успешно установленным генотипом (call rate) составила 91,7% для rs9515199, 93,6% для rs9521732 и 88,0% для rs9521733. Отсутствующие результаты генотипирования (no call) преимущественно наблюдались в образцах с недостаточной концентрацией ДНК и/или показателем A260/A280 менее 1,8.

Анализ ассоциаций проводили отдельно для каждого однонуклеотидного варианта с использованием всех образцов, для которых был установлен соответствующий генотип. Образец со статусом no call исключали только из анализа конкретного SNP, сохраняя его в анализе других SNP при наличии успешно определённого генотипа. В связи с этим фактический объём выборки различался между анализируемыми вариантами и указывался отдельно в соответствующих таблицах.

Для оценки возможного смещения, связанного с отсутствующими результатами генотипирования, сравнивали распределение случаев и контрольных наблюдений, а также возраст, пол и основные клинические характеристики участников с успешно и неуспешно установленными генотипами. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Вместе с тем относительно невысокий call rate отдельных SNP учитывался при интерпретации результатов как ограничение исследования.

Расчёт размера выборки

Априорный расчёт размера выборки для основного SNP rs9515199 проводился с использованием программного обеспечения Quanto (версия 1.2.4) при параметрах: ошибка I рода $\alpha = 0,05$, частота минорного С-аллеля 0,40, предполагаемое отношение шансов 1,30, лог-аддитивная модель наследования, соотношение случаев и контролей 1:1. Проведённая впоследствии проверка показала, что при указанных параметрах и фактически доступном для анализа числе генотипированных наблюдений (146 случаев и 154 контроля) статистическая мощность составляет около 35%, а не 80%. Таким образом,

исследование не обладало достаточной мощностью для надёжного выявления генетических эффектов умеренной величины, что определяет исследовательский (эксплораторный) характер молекулярно-генетического этапа работы и учитывается при интерпретации результатов, в том числе при объяснении отсутствия статистически значимых ассоциаций для rs9521732 и rs9521733.

Для двух других исследованных SNP (rs9521732 и rs9521733) априорный расчет мощности оценивался постфактум (post-hoc) на основе полученных в настоящем исследовании частот аллелей в контрольной группе.

Дополнительно проведен расчет размера выборки для ROC-анализа разрабатываемой прогностической модели с использованием программного обеспечения Medcalc ($\alpha = 0,05$, мощность = 0,80, предполагаемая AUC = 0,60, соотношение 1:1), который показал минимальный размер 194 (97+97). Фактический размер выборки превысил и этот порог.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Эпидемиологическая характеристика когорты пациентов с внутримозговым кровоизлиянием в Карагандинской области (n=1657)

Проведен ретроспективный анализ медицинских данных 1657 пациентов с верифицированным спонтанным внутримозговым кровоизлиянием (ВК), госпитализированных в медицинские центры Карагандинской области в период 2018-2020 годов [28, с. 63–66]. Основные демографические и клинические характеристики когорты представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Распределение пациентов с внутримозговым кровоизлиянием по полу, возрасту, этнической принадлежности и исходам (n=1657)

Показатель	Казахи, муж. (n=461)	Казахи, жен. (n=380)	Другие, муж. (n=409)	Другие, жен. (n=407)	p
Средний возраст, лет (M±SD)	59,2 ± 10,6	62,0 ± 12,1	60,8 ± 12,5	66,5 ± 12,0	<0,001
Возрастные группы					<0,001
18-44 года	35 (7,6%)	21 (5,5%)	46 (11,2%)	15 (3,7%)	
45-59 лет	199 (43,2%)	142 (37,4%)	123 (30,1%)	101 (24,8%)	
60-74 года	191 (41,4%)	148 (38,9%)	188 (46,0%)	176 (43,2%)	
≥75 лет	36 (7,8%)	69 (18,2%)	52 (12,7%)	115 (28,3%)	
Исход					<0,001
Выписаны	351 (76,1%)	288 (75,8%)	249 (60,9%)	255 (62,7%)	
Умерли в стационаре	110 (23,9%)	92 (24,2%)	160 (39,1%)	152 (37,3%)	
Примечание - p-values рассчитаны с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия χ^2 .					

Возрастное распределение случаев внутримозгового кровоизлияния у пациентов казахской национальности статистически значимо смещено в сторону более молодого возраста: доля случаев в возрасте до 60 лет составила 47,2% против 34,9% у представителей других этнических групп (ОШ = 1,67; 95% ДИ: 1,45-1,92; $p < 0,001$), доля лиц 75 лет и старше - 12,5% против 20,5% (ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,43-0,71; $p < 0,001$). Средний возраст пациентов казахской национальности составил 60,5 ± 11,4 года против 63,6 ± 12,6 года у представителей других этнических групп; различие составило 3,2 года ($p < 0,001$). Полученные результаты относятся к возрастной структуре госпитализированных случаев и не могут интерпретироваться как различие в возрасте дебюта заболевания без учёта возрастной структуры населения соответствующих этнических групп.

Госпитальная летальность у пациентов казахской национальности составила 23,9% среди мужчин и 24,2% среди женщин. У пациентов других этнических групп эти показатели были существенно выше: 39,1% среди мужчин и 37,3% среди женщин. Наиболее выраженные различия отмечены в возрастной группе 60-74 года, где летальность у мужчин-казахов составила 24,1%, а у

мужчин других этнических групп - 40,4%. У женщин в той же возрастной группе летальность составила 23,6% у казашек и 36,9% у женщин других этнических групп. Во всех возрастных категориях летальность у казахов была ниже, чем у представителей других этнических групп. Общая летальность (госпитальная + 30-дневная после выписки) в когорте составила 35%, что соответствует показателям развитых стран и несколько ниже, чем в среднем по странам Центральной Азии.

Таким образом, в Карагандинской области выявлены статистически значимые этнические различия в эпидемиологии внутримозгового кровоизлияния: возрастное распределение случаев у казахов смещено в сторону более молодого возраста, а госпитальная летальность у них ниже, чем у представителей других этнических групп ($p < 0,001$). Сводные данные по ключевым эпидемиологическим показателям представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Сводные эпидемиологические показатели при внутримозговом кровоизлиянии в Карагандинской области ($n=1657$)

Показатель	Значение
Средний возраст	Пациенты казахской популяции статистически значимо моложе ($p < 0,001$)
Пол	Не влияет на летальность; заболеваемость выше у мужчин, без этнических различий
Госпитальная летальность	В казахской популяции ниже ($p < 0,001$)
Пик заболеваемости	Различается: в казахской популяции - 45-74 года; другие этнические группы - 60-74 года

3.1.1 Анализ анатомической локализации внутримозгового кровоизлияния по кодам МКБ-10 в зависимости от этнической принадлежности

Для преодоления ограничения, связанного с малым объёмом подгрупп при анализе локализации гематомы в основном клинико-генетическом исследовании (раздел 3.5.2), проведён анализ структуры и летальности ВК по девяти подтипам МКБ-10 (I61.0-I61.9) на полной эпидемиологической когорте ($n = 1657$). Анализ стандартизованных остатков показал, что статистически значимая связь локализации с этнической принадлежностью определяется двумя категориями. Кровоизлияния коркового/лобарного типа (I61.1) статистически значимо чаще встречались у пациентов казахской национальности (23,7% против 13,8%; стандартизованный остаток +3,23). Категория «другое ВК» (I61.8) статистически значимо чаще регистрировалась у пациентов других этнических групп (21,1% против 13,4%; стандартизованный остаток +2,67). Прочие локализации значимых различий по этнической принадлежности не показали. Результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Структура, возраст и летальность ВК по подтипам МКБ-10 в зависимости от этнической принадлежности (n = 1657)

Код МКБ-10	Всего, n (%)	Казахи, n (%)	Другие, n (%)	Возраст, Ме [Q1; Q3], лет	Летальность, %
I61.0 (субкортикальное)	664 (40,1)	345 (41,0)	319 (39,1)	62 [54;70]	21,4
I61.1 (кортикальное)	312 (18,8)	199 (23,7)	113 (13,8)	61 [54;70]	20,8
I61.2 (неуточнённое)	32 (1,9)	16 (1,9)	16 (2,0)	59 [54;62]	75,0
I61.3 (ствол мозга)	65 (3,9)	30 (3,6)	35 (4,3)	54 [47;63]	58,5
I61.4 (мозжечок)	66 (4,0)	30 (3,6)	36 (4,4)	63 [56;68]	25,8
I61.5 (внутрижелудочковое)	95 (5,7)	39 (4,6)	56 (6,9)	64 [56;73]	63,2
I61.6 (множественное)	121 (7,3)	58 (6,9)	63 (7,7)	60 [53;66]	59,5
I61.8 (другое)	285 (17,2)	113 (13,4)	172 (21,1)	65 [57;73]	31,2
I61.9 (неуточнённая)	17 (1,0)	11 (1,3)	6 (0,7)	60 [52;66]	41,2
Примечания 1 $\chi^2 = 42,22$; df = 8; p = $1,2 \times 10^{-6}$; 2 Возраст между подтипами различался значимо (критерий Краскела-Уоллиса, H = 44,78; p = $4,0 \times 10^{-7}$); 3 Летальность между подтипами различалась значимо ($\chi^2 = 189,15$; p = $1,2 \times 10^{-36}$).					

Наиболее высокая летальность отмечена при внутрижелудочковых кровоизлияниях (63,2%), кровоизлияниях с множественной локализацией (59,5%) и стволых кровоизлияниях (58,5%). Наиболее низкая летальность зафиксирована при лобарных (20,8%) и подкорковых (21,4%) кровоизлияниях.

Обнаруженное преобладание лобарной локализации ВК у пациентов казахской национальности требует отдельного рассмотрения в контексте изученного в настоящей работе гена *COL4A2*. По данным международных мета-анализов, ассоциация полиморфизмов *COL4A2* с цереброваскулярной патологией ограничена преимущественно глубокими внутримозговыми кровоизлияниями и лакунарным ишемическим инсультом [17, с. 918-926].

3.1.2 Динамика заболеваемости и летальности внутримозгового кровоизлияния за период 2018-2020 гг.

Для оценки временной динамики заболеваемости и летальности ВК проведён анализ показателей по каждому году исследуемого периода, включая период начала пандемии COVID-19 (2020 г.). Результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Динамика заболеваемости и госпитальной летальности ВК в Карагандинской области, 2018-2020 гг.

Год	n	Заболеваемость на 100 000	Госпитальная летальность, %	30-дневная летальность после выписки, n
2018	539	39,1	30,8	39
2019	552	40,1	30,5	20
2020	566	41,0	31,8	7

Статистически значимых закономерностей ни по заболеваемости (регрессия Пуассона, $p = 0,43$), ни по госпитальной летальности (логистическая регрессия, $p = 0,70$) не выявлено, что закономерно объясняется малым числом точек наблюдения (три года). Выраженное снижение числа случаев 30-дневной летальности после выписки требует дополнительных исследований.

Для содержательной интерпретации полученных результатов показатели когорты сопоставлены с данными государственной статистики здравоохранения за 2018-2020 годы (Таблица 8) [101, 102, 103].

Таблица 8 - Смертность от инсульта в Карагандинской области и Республике Казахстан, 2018-2020 гг. (на 100 000 населения)

Год	Карагандинская область	Республика Казахстан	Отношение показателей	Изменение к предыдущему году, %
2018	140,48	61,00	2,30	345,1
2019	149,31	58,97	2,53	361,3
2020	154,69	66,57	2,32	490,0
Примечание - Составлено по источникам [101, 102, 103].				

Смертность от инсульта в Карагандинской области превышала республиканский уровень на протяжении всего периода наблюдения в 2,3-2,5 раза. Обращает на себя внимание разнонаправленный характер динамики: областной показатель возрастал ежегодно (со 140,48 в 2018 году до 154,69 в 2020 году), тогда как республиканский в 2019 году снижался (с 61,00 до 58,97).

Вследствие этого отношение показателей увеличилось с 2,30 до 2,53 в 2019 году. Рост республиканского показателя в 2020 году (до 66,57) совпал с началом пандемии COVID-19 и, вероятно, отражает её влияние на смертность от сосудистых заболеваний.

Для углубленной оценки регионального положения необходимо сравнение с стандартизованные по возрасту коэффициентами смертности, рассчитываемых Бюро национальной статистики [27]. Их значения за 2020 год представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Стандартизованные по возрасту коэффициенты смертности по основным классам причин смерти, Карагандинская область и Республика Казахстан, 2020 г. (на 100 000 населения)

Причина смерти	Карагандинская область	Республика Казахстан	Отношение показателей	Ранг области
Цереброваскулярные болезни	118,40	68,41	1,73	1 из 17
Болезни системы кровообращения	276,63	197,54	1,40	1 из 17
Ишемическая болезнь сердца	76,19	69,04	1,10	4 из 17
Внешние причины	68,67	58,14	1,18	7 из 17
Болезни органов дыхания	77,91	126,38	0,62	15 из 17
Новообразования	79,14	79,68	0,99	10 из 17
Примечание - Составлено по источнику [27].				

Стандартизация по возрасту снижает величину превышения областного показателя над республиканским с 2,32 до 1,73 раза, то есть возрастная структура населения объясняет около четверти регионального избытка. По смертности от цереброваскулярных болезней область занимает первое место в республике со значительным отрывом: 118,40 против 83,69 в следующей по величине Туркестанской области. Превышение носит нозологически специфический характер: по ишемической болезни сердца область занимает четвёртое место (отношение к республиканскому уровню 1,10), по новообразованиям - десятое (0,99), по болезням органов дыхания - пятнадцатое из семнадцати (0,62). Убывание избытка в указанном ряду может демонстрировать убывание роли артериальной гипертензии в развитии соответствующих заболеваний. Низкая смертность от болезней органов дыхания дополнительно свидетельствует против ведущей роли курения, что согласуется с результатами клинического этапа настоящего исследования.

При изучении влияния структуры инсультной службы нарушений нормативно-правовой базы не выявлено. Согласно приказу № 53 «Об утверждении стандарта организации оказания неврологической помощи взрослому населению в Республике Казахстан» из рекомендуемого расчёта 30 коек на 250 000 населения, на территории Карагандинской области в действующих границах развёрнуто пять инсультных центров (с 2024 года 6 центров), на территории Улытауской области - один, что в обоих случаях соответствует нормативу [105, с. 293–302]. Нейрохирургические вмешательства, применяемые при внутримозговом кровоизлиянии - удаление внутричерепной гематомы, декомпрессивная гемикраниэктомия и наружное вентрикулярное дренирование, - выполняются в инсультных центрах второго уровня и доступны на обеих территориях; центры третьего уровня отличаются наличием эндоваскулярных технологий, применяемых преимущественно при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии и артериовенозных мальформациях, то есть при патологии, не являющейся предметом настоящего исследования [106, с. 3-30].

Следовательно, межтерриториальные различия смертности от инсульта требуют иных объяснений: географической доступности помощи в пределах терапевтического окна на малонаселённой территории значительной площади, различий возрастной структуры населения и полноты регистрации причин смерти, и других.

Длительность госпитализации и потребность в реанимационной помощи

Медиана длительности госпитализации пациентов с ВК составила 11 [6; 15] койко-дней. В отделение реанимации и интенсивной терапии переводились 48,0% пациентов; медиана длительности пребывания в ОРИТ среди переведённых составила 1 [0; 3] день.

Длительность госпитализации статистически значимо различалась в зависимости от исхода (критерий Манна-Уитни, $p = 9,97 \times 10^{-121}$): медиана составила 13 [10; 16] дней среди выписанных и 4 [1; 8] дня среди умерших в стационаре. В нескорректированном сравнении длительность госпитализации также статистически значимо различалась по этнической принадлежности (12 дней у казахов против 11 у других групп; $p = 4,4 \times 10^{-6}$). Однако при стратификации по исходу данное различие практически исчезает: среди выписанных - 13 дней в обеих группах ($p = 0,02$), среди умерших - 4 дня в обеих группах ($p = 0,98$). Многофакторная регрессия подтвердила, что после поправки на исход, эффект этнической принадлежности на длительность госпитализации теряет значимость ($p = 0,112$). Таким образом, наблюдаемое различие является не самостоятельным эффектом, а статистическим следствием более низкой госпитальной летальности у казахов.

3.1.3 Повозрастная и стандартизованная по возрасту заболеваемость внутримозговым кровоизлиянием в зависимости от этнической принадлежности

Сравнение эпидемиологических показателей между этническими группами требует обязательной поправки на возраст, поскольку возрастная структура казахского и неказахского населения области существенно различается. Знаменателями служили данные Национальной переписи населения Республики Казахстан 2021 года [107]. Перепись проводилась до административно-территориальной реформы 2022 года, вследствие чего приведённые в ней данные соответствуют территории охвата исследования. Численность неказахского населения рассчитана как разность общей численности и численности казахского населения. Человеко-годы получены умножением численности соответствующей возрастно-этнической группы на три года наблюдения. Доверительные интервалы повозрастных показателей построены точным методом на основе распределения Пуассона. Результаты представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Повозрастная заболеваемость спонтанным внутримозговым кровоизлиянием в зависимости от этнической принадлежности, 2018-2020 гг. (на 100 000 человеко-лет)

Возрастная группа, лет	Казахи: случаи	Казахи: население	Казахи: показатель (95% ДИ)	Другие: случаи	Другие: население	Другие: показатель (95% ДИ)	Отношение
19-24	3	53 808	1,9 (0-5)	2	33 350	2,0 (0-7)	0,93
25-29	3	56 684	1,8 (0-5)	4	34 470	3,9 (1-10)	0,46
30-34	4	59 374	2,2 (1-6)	11	49 504	7,4 (4-13)	0,30
35-39	16	51 000	10,5 (6-17)	13	50 221	8,6 (5-15)	1,21
40-44	30	46 372	21,6 (15-31)	31	44 114	23,4 (16-33)	0,92
45-49	73	45 813	53,1 (42-67)	42	41 293	33,9 (24-46)	1,57
50-54	113	42 516	88,6 (73-107)	76	35 887	70,6 (56-88)	1,26
55-59	155	39 280	131,5 (112-154)	106	39 271	90,0 (74-109)	1,46
60-64	157	30 771	170,1 (145-199)	140	44 299	105,3 (89-124)	1,61
65-69	104	19 450	178,2 (146-216)	133	36 818	120,4 (101-143)	1,48
70-74	78	13 606	191,1 (151-238)	91	28 630	105,9 (85-130)	1,80
75-79	60	6 110	327,3 (250-421)	68	11 838	191,5 (149-243)	1,71

Продолжение таблицы 10

Возрастная группа, лет	Казахи: случаи	Казахи: население	Казахи: показатель (95% ДИ)	Другие: случаи	Другие: население	Другие: показатель (95% ДИ)	Отношение
75-79	60	6 110	327,3 (250-421)	68	11 838	191,5 (149-243)	1,71
80-84	33	5 336	206,1 (142-290)	71	16 471	143,7 (112-181)	1,43
85 и старше	12	1 803	221,9 (115-388)	28	8 062	115,8 (77-167)	1,92
Итого 19 лет и старше	841	471 923	59,4	816	474 228	57,4	1,04
Примечание - показатели по итоговой строке являются нестандартизованными и не подлежат прямому сравнению между группами ввиду различий возрастной структуры.							

В возрастных группах моложе 45 лет устойчивых различий не выявлено. Начиная с 45 лет заболеваемость у лиц казахской национальности превышала таковую у представителей других этнических групп во всех восьми последовательных возрастных группах, при этом отношение показателей составляло от 1,26 до 1,92. Грубые показатели заболеваемости при этом практически не различались - 59,4 против 57,4 на 100 000 человеко-лет (отношение 1,04), что отражает более молодую возрастную структуру казахского населения и демонстрирует систематическую недооценку различий при сравнении по нестандартизованным показателям.

Для количественной оценки различий выполнена стандартизация прямым методом по четырнадцати пятилетним возрастным группам. Результаты представлены в Таблице 11.

Таблица 11 - Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости спонтанным внутримозговым кровоизлиянием (на 100 000 человеко-лет)

Стандарт	Казахи (95% ДИ)	Другие (95% ДИ)	Отношение стандартизованных показателей (95% ДИ)
Население Карагандинской области, 19 лет и старше	72,8 (67,7-77,9)	49,4 (46,0-52,9)	1,47 (1,34-1,63)
European Standard Population, 2013	94,8 (86,9-102,8)	61,9 (57,5-66,4)	1,53 (1,37-1,71)
Население области, мужчины	78,3 (71,0-85,6)	56,8 (51,3-62,3)	1,38 (1,20-1,58)
Население области, женщины	66,8 (59,7-73,9)	43,6 (39,3-47,9)	1,53 (1,33-1,77)

После стандартизации по возрасту заболеваемость у лиц казахской национальности составила 72,8 против 49,4 на 100 000 человеко-лет; отношение стандартизованных показателей 1,47 (95% ДИ: 1,34-1,63). Результат устойчив к выбору стандарта: при стандартизации на европейский стандарт населения отношение составило 1,53 (95% ДИ: 1,37-1,71). Превышение сохранялось у обоих полов - 1,38 (1,20-1,58) у мужчин и 1,53 (1,33-1,77) у женщин.

Для сравнения исследуемых эпидемиологических показателей в зависимости от этнической принадлежности данные были сведены в Таблицу 12.

Таблица 12 - Заболеваемость, летальность и смертность населения от спонтанного внутримозгового кровоизлияния в зависимости от этнической принадлежности

Показатель	Казахи	Другие	Отношение (95% ДИ)
Стандартизованная заболеваемость, на 100 000 человеко-лет	72,8	49,4	1,47 (1,34-1,63)
Госпитальная летальность, %	24,0	38,2	ОШ 0,51 (0,41-0,63)
Средний возраст умерших (включая умерших в течение 30 суток после выписки), лет	61,3±11,4	64,4±13,8	разница 3,1 года; p=0,003
Стандартизованная смертность населения, на 100 000 человеко-лет	17,2	18,9	0,91 (0,76-1,09)
То же с учётом умерших в течение 30 суток после выписки	21,0	20,6	1,02 (0,86-1,21)
Примечание - отношение шансов для госпитальной летальности скорректировано на возраст и пол методом логистической регрессии.			

У лиц казахской национальности статистически значимо выше заболеваемость спонтанным ВК и статистически значимо ниже госпитальная летальность, вследствие чего стандартизованная смертность населения в двух этнических группах оказывается сопоставимой. Два разнонаправленных эффекта взаимно компенсируются, что объясняет отсутствие различий при анализе грубых показателей.

Установленное превышение заболеваемости при сопоставимой популяционной смертности не может быть объяснено ни возрастной структурой населения, ни различиями в полноте регистрации случаев, что обосновывает целесообразность поиска популяционно-специфичных генетических детерминант предрасположенности к спонтанному внутримозговому кровоизлиянию у представителей казахской популяции.

3.1.4 Сопоставление индивидуальных и популяционных данных по модифицируемым факторам риска

Результаты клинического этапа исследования целесообразно сопоставить с региональными эпидемиологическими показателями[103]. Расхождения между индивидуальными ассоциациями и популяционным контекстом могут отражать как действительные особенности популяции, так и различия в полноте выявления заболеваний (Таблица 13).

Таблица 13 - Сопоставление результатов клинического этапа исследования с региональными показателями по модифицируемым факторам риска

Фактор риска	Результат клинического этапа (n=327)	Региональный показатель, 2020 г.
Артериальная гипертензия	100,0% против 25,5%; $p<0,001$	Заболеваемость 836,5 против 1433,7 на 100 000; 17-е место из 17
Употребление алкоголя	22,2% против 6,1%, $p<0,001$	Наркологические расстройства 44,9 против 75,7 на 100 000; 12-е место из 17
Сахарный диабет	10,5% против 3,6% , $p=0,015$	Заболеваемость 251,6 против 288,6 на 100 000; 4-е место из 14
Курение	37,0% против 27,9%; $p=0,077$	Стандартизованная смертность от болезней органов дыхания 77,91 против 126,38; 15-е место из 17
Ожирение	15,4% против 21,2%; $p=0,177$	Региональные данные отсутствуют

По двум факторам индивидуальные и популяционные данные согласуются. Курение не показало статистически значимой ассоциации с внутримозговым кровоизлиянием (37,0% против 27,9%; $p = 0,077$), и на популяционном уровне область характеризуется наименьшей в республике стандартизованной смертностью от болезней органов дыхания (77,91 против 126,38 на 100 000; 15-е место из 17), которая служит косвенным показателем распространённости курения. Сахарный диабет сохранил значимость ($p=0,015$), а региональная заболеваемость диабетом соответствует среднереспубликанскому уровню (4-е место из 14). Таким образом, выявленные данные для курения и сахарного диабета не противоречат популяционному контексту.

По двум другим факторам наблюдается расхождение. Употребление алкоголя явилось клиническим фактором выраженно ассоциированным с ВК ($p<0,001$), тогда как регистрируемая заболеваемость наркологических расстройств в области составляет 44,9 против 75,7 на 100 000 по республике (12-

е место из 17). Артериальная гипертензия зарегистрирована у 100% пациентов основной группы при 25,45% в контрольной, тогда как регистрируемая заболеваемость артериальной гипертензией в области является наименьшей в республике - 836,5 против 1433,7 на 100 000 (17-е место из 17).

Указанное расхождение может объясняется не низкой распространённостью данных факторов, а недостаточной их выявляемостью на амбулаторном этапе. В пользу такого объяснения свидетельствует согласованность низких показателей по нескольким нозологиям, диагностируемым в первичном звене: область занимает последнее место среди регионов также по регистрируемой заболеваемости болезнями крови и кроветворных органов (416,5 против 841,3 на 100 000) и железодефицитной анемией (357,7 против 741,8), находясь при этом в первой тройке по заболеваниям, регистрируемым при госпитализации. Межрегиональный анализ показал отсутствие связи между ресурсной обеспеченностью здравоохранения и выявляемостью артериальной гипертензии (r от $-0,14$ до $+0,15$; $p > 0,6$), причём область занимала второе место в республике по обеспеченности врачами при последнем месте по выявляемости артериальной гипертензии, что указывает на организационные, а не ресурсные причины низкого выявления факторов риска.

Сопоставление за 2018-2020 годы не выявило статистически значимой межрегиональной связи между выявляемостью артериальной гипертензии и смертностью от инсульта (r от $-0,10$ до $-0,35$; $p > 0,16$), причём при исключении Карагандинской области связь полностью утрачивается. Следовательно, сочетание наименьшей в республике выявляемости артериальной гипертензии с наивысшей смертностью от инсульта является особенностью изучаемого региона.

Полученные результаты имеют значение для интерпретации данных клинического этапа. Регистрация повышенного артериального давления у всех пациентов основной группы при наименьшей в республике выявляемости артериальной гипертензии на амбулаторном этапе означает, что преморбидный гипертензивный статус большинства пациентов до развития заболевания установлен не был. В этих условиях показатель отражает факт регистрации повышенного артериального давления на этапе госпитализации, а не распространённость гипертонической болезни, и не может интерпретироваться как независимый преморбидный фактор риска. Разделение преморбидной артериальной гипертензии и острой гипертензивной реакции, закономерно развивающейся при внутримозговом кровоизлиянии, в условиях ретроспективного дизайна невозможно.

Ограничения проведённого сопоставления. Знаменатели относятся к 2021 году, тогда как случаи регистрировались в 2018-2020 годах; направление смещения консервативно по отношению к полученному выводу. Исследование основано на данных госпитального регистра, вследствие чего рассчитанные показатели отражают заболеваемость и смертность от госпитализированного внутримозгового кровоизлияния. Этническая принадлежность в регистре устанавливалась по медицинской документации, в переписи - по самоидентификации. Ряд факторов риска нетравматического внутримозгового кровоизлияния не может быть оценён ни по данным регистра, ни по официальной статистике: нарушения свёртывания крови и тромбоцитопении не выделяются отдельными рубриками в статистических сборниках, а данные о циррозе печени, хронической болезни почек и антикоагулянтной терапии в региональной статистике отсутствуют.

Охват диспансерным наблюдением после выписки

Среди пациентов, выписанных из стационара ($n = 1143$), на диспансерный учёт были поставлены 90,8%. Статистически значимых различий охвата диспансерным наблюдением по этнической принадлежности (90,1% у казахов против 91,7% у других групп; $p = 0,43$) и по полу (89,3% у женщин против 92,2% у мужчин; $p = 0,12$) не выявлено. При анализе по годам отмечено заметное снижение охвата в 2020 году (85,0%) по сравнению с 2018 (93,3%) и 2019 (94,2%) годами, что по времени совпадает с началом пандемии COVID-19.

Географическое распределение

Пациенты сельских районов ($n = 282$; 17,0%) статистически значимо чаще были представлены лицами казахской национальности (75,5% против 45,7% в городской местности; $\chi^2 = 88,4$; $p = 1,2 \times 10^{-19}$). Госпитальная летальность в сельской местности была статистически значимо ниже, чем в городской (22,7% против 32,7%; $p = 0,0012$); после корректировки на этническую принадлежность, пол и возраст сельская местность сохраняла ассоциацию со сниженной летальностью (скорректированный OR = 0,72; 95% ДИ: 0,53-0,99; $p = 0,041$).

Данный результат требует крайне осторожной интерпретации: настоящее исследование является госпитальным регистром, и часть пациентов с наиболее тяжёлым течением ВК в сельских районах могла погибнуть на догоспитальном этапе и не быть включённой в регистр (систематическая ошибка выжившего). Таким образом, более низкая госпитальная летальность в сельской местности с высокой вероятностью отражает не лучшее качество помощи, а статистический артефакт отбора выборки.

3.1.5 Сравнительный анализ этнических и половых различий эпидемиологических показателей ВК

Наиболее выраженным и статистически наиболее значимым различием между этническими группами оказалась общая летальность (28,1% против

42,2%; $p = 2,5 \times 10^{-9}$). Принципиально важно, что показатели, отражающие организацию и доступность медицинской помощи, между этническими группами статистически не различались, что делает обоснованным поиск немодифицируемых, в том числе генетических, детерминант данного различия. Результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Сравнительная характеристика пациентов с ВК казахской и других этнических групп (n = 1657)

Показатель	Казахи (n=841)	Другие (n=816)	p
Средний возраст, лет	60,5 ± 11,4	63,6 ± 12,6	$9,9 \times 10^{-8}$
Общая летальность, %	28,1	42,2	$2,5 \times 10^{-9}$
Проживание в сельской местности, %	25,3	8,5	$1,2 \times 10^{-19}$
Госпитализация в ОРИТ, %	47,4	48,5	0,69
Охват диспансерным наблюдением, %	90,1	91,7	0,43

В отличие от этнических различий, половые различия ограничены исключительно возрастом дебюта заболевания ($p = 1,8 \times 10^{-13}$). Результаты представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Сравнительная характеристика пациентов с ВК мужского и женского пола (n = 1657)

Показатель	Мужчины (n=870)	Женщины (n=787)	p
Средний возраст, лет	60,0 ± 11,6	64,3 ± 12,2	$1,8 \times 10^{-13}$
Общая летальность, %	34,9	35,1	0,998
Длительность госпитализации, дни	11	12	0,58
Госпитализация в ОРИТ, %	49,4	46,4	0,23

Согласно данным крупных международных исследований, представители азиатских популяций характеризуются более высокой заболеваемостью и летальностью ВК по сравнению с европеоидными группами [1, с. 973-1003; 5, с. 167-176]. Результаты настоящего исследования показывают направление, не совпадающее с этим выводом: казахи, как титульный этнос региона, демонстрируют статистически значимо более низкую летальность по сравнению с преимущественно европеоидной группой «других» этнических групп, что указывает на популяционно-специфичный, а не расовый характер выявленных закономерностей.

Половой профиль ВК (более ранний возраст дебюта у мужчин при отсутствии значимых различий в летальности) в большей степени соответствует данным, полученным в мультиэтнических азиатских когортах, чем классическим западным данным [1, с. 973-1003]. Однако, обнаруженные эпидемиологические различия, не раскрывают их биологических детерминант, что делает необходимым проведение популяционно-специфичного генетического исследования, тем более что переносимость результатов западных GWAS на азиатские когорты заведомо ограничена [21, с. 557–568].

Общая летальность (госпитальная + 30-дневная постгоспитальная) в целом по когорте составила 35 % (580 из 1657), данные по возрастным группам представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Общая и госпитальная летальность в зависимости от возраста (n = 1657)

Возраст, лет	n	Госпитальная летальность, %	Общая летальность, %
18-29	12	33,3	33,3
30-39	44	43,2	47,7
40-49	176	31,8	33,0
50-59	450	30,4	32,2
60-69	534	28,7	31,3
70-79	297	31,3	37,7
80+	144	36,1	50,7

Летальность минимальна в возрастной группе 60-69 лет (31,3%) и возрастает в обе стороны возрастного распределения. Повышенная летальность в самой молодой возрастной подгруппе (18-39 лет) может отражать иной, более тяжёлый патогенетический профиль ВК в этом возрасте (сосудистые мальформации, врождённая патология сосудистой стенки), что согласуется с описанным в разделе 1.4 спектром *COL4A1/COL4A2* - ассоциированных заболеваний.

Поправка на возраст практически не изменяет величину ассоциации казахской этнической принадлежности с более низкой летальностью (OR с 0,54 до 0,55, оставаясь высокозначимым). Взаимодействие «этничность × возраст» статистически незначимо ($p = 0,802$). Таким образом, возраст не является конфаундером выявленного этнического различия в летальности ВК: данное различие представляет собой самостоятельный, устойчивый к поправке на возраст эпидемиологический феномен. Полученная ассоциация является наблюдательной и не доказывает биологическую или генетическую защиту. Результаты представлены в Таблице 17.

Таблица 17 - Ассоциация этнической принадлежности (казахи) с общей летальностью ВК с последовательной поправкой на возраст

Модель	OR (казахи)	95% ДИ	p
Нескорректированная	0,54	0,44-0,66	<0,001
С поправкой на возраст (линейно)	0,55	0,45-0,68	<0,001
С поправкой на возраст (U-форма) и пол	0,56	0,46-0,69	<0,001
Взаимодействие «этничность × возраст»	-	-	0,802

3.2 Характеристика групп участников основного клинико-генетического исследования (n=327): сопоставимость по возрасту и полу, распределение модифицируемых факторов риска у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием и в контрольной группе

В основное клинико-генетическое исследование типа «случай-контроль» было включено 327 человек: 162 пациента с верифицированным спонтанным внутримозговым кровоизлиянием (основная группа) и 165 лиц без инсультов в анамнезе (контрольная группа) (Таблица 18).

Таблица 18 - Характеристика групп участников основного исследования (n=327)

Показатель	Основная группа (n=162)	Контрольная группа (n=165)	p
Средний возраст (лет), M±SD	56,9 ± 10,89	56,3 ± 11,81	>0,05
Мужской пол, n (%)	87 (53,70%)	89 (53,94%)	0,9659
Женский пол, n (%)	75 (46,30%)	76 (46,06%)	0,9659
Артериальная гипертензия, n (%)	162 (100%)	42 (25,45%)	<0,0001
Сахарный диабет, n (%)	17 (10,49%)	6 (3,64%)	0,0153
Алкоголь (средний/тяжелый), n (%)	36 (22,22%)	10 (6,06%)	<0,0001
Курение, n (%)	60 (37,04%)	46 (27,88%)	0,0769
Ожирение, n (%)	25 (15,43%)	35 (21,21%)	0,1770
Примечание - p-values рассчитаны с использованием t-критерия для независимых выборок (для возраста) и критерия χ^2 Пирсона (для категориальных переменных).			

Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст в основной группе составил $56,9 \pm 10,9$ года, в контрольной - $56,3 \pm 11,8$ года (критерий Уэлча, $p = 0,687$). Мужчины составили 53,7% в основной группе и 53,9% в контрольной ($p > 0,05$). Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами не выявлено, что подтверждает корректность сопоставления.

При сравнении частоты модифицируемых факторов риска выявлены статистически значимые различия по трем показателям. Артериальная гипертензия зарегистрирована у всех пациентов с ВК (100%), тогда как в контрольной группе - у 42 из 165 человек (25,45%) ($p < 0,0001$). Сахарный диабет встречался у 10,49% пациентов с ВК и у 3,64% контрольной (OR 3,11; 95% ДИ: 1,19–8,09). Употребление алкоголя в средних и тяжелых дозах зарегистрировано у 22,22% пациентов с ВК и у 6,06% в контроле (OR 4,43; 95% ДИ: 2,12–9,27). По курению и ожирению различия между группами не достигли статистической значимости: курящими были 37,04% пациентов основной группы и 27,88% контрольной ($p = 0,0769$), ожирение выявлено у 15,43% и 21,21% соответственно ($p = 0,1770$). Полученные данные свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия, сахарный диабет и употребление алкоголя являются основными модифицируемыми факторами риска ВК в казахской популяции.

Полученный профиль факторов риска согласуется с данными GBD 2021 [1, с. 973-1003]. Употребление алкоголя отнесено в этом исследовании к значимым факторам риска инсульта, при этом отмечено, что с ишемическим инсультом оно не ассоциировано, то есть является фактором, специфичным преимущественно для геморрагического типа. Напротив, высокий индекс массы тела, а также низкое потребление фруктов и овощей не ассоциированы с бременем внутримозгового кровоизлияния, что соответствует отсутствию значимой связи ожирения с заболеванием в настоящей выборке. Ведущим фактором риска внутримозгового кровоизлияния в GBD 2021 остаётся повышенное систолическое артериальное давление, что согласуется с его регистрацией у всех пациентов основной группы.

Таким образом, группы участников основного исследования сопоставимы по возрасту и полу, что позволяет корректно оценивать ассоциации факторов риска. Установлено, что артериальная гипертензия, сахарный диабет и употребление алкоголя являются наиболее значимыми модифицируемыми факторами риска ВК в казахской популяции.

3.3 Характеристика генетического анализа полиморфизмов гена *COL4A2* (rs9521732, rs9521733, rs9515199) в казахской популяции

3.3.1 Контроль качества генотипирования и проверка равновесия Харди-Вайнберга для исследованных однонуклеотидных полиморфизмов гена *COL4A2* в контрольной группе

Для оценки репрезентативности выборки и отсутствия систематических ошибок генотипирования проведена проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (HWE) в контрольной группе с использованием критерия χ^2 . Основные результаты представлены в Таблице 19.

Таблица 19 - Проверка равновесия Харди-Вайнберга для исследованных однонуклеотидных полиморфизмов гена *COL4A2* в контрольной группе (n=165)

SNP	χ^2	p-value	Соответствие HWE
rs9515199	3,04	0,081	Да
rs9521732	3,91	0,048	Нет
rs9521733	4,53	0,033	Нет

Для rs9515199 в контрольной группе (n = 154) частоты аллелей составили T = 0,526 и C = 0,474; наблюдаемые генотипы T/T, C/T, C/C - 48, 66 и 40, ожидаемые - 42,6, 76,8 и 34,6; $\chi^2 = 3,04$, p = 0,081. Для rs9515199 в контрольной группе отмечается умеренный дефицит гетерозигот (наблюдалось 66 при ожидаемых 76,8; F = +0,141; $\chi^2 = 3,04$; p = 0,081), в группе случаев отклонения нет (F = +0,034; p = 0,681). Для rs9521733 и rs9521732 отклонения имеют противоположное направление - избыток гетерозигот, выраженный в обеих группах: rs9521733 F = -0,171 в контроле ($\chi^2 = 4,53$; p = 0,033) и F = -0,182 у случаев ($\chi^2 = 5,00$; p = 0,025); rs9521732 F = -0,172 в контроле ($\chi^2 = 3,91$; p = 0,048) и F = -0,335 у случаев ($\chi^2 = 17,42$; p = $3,0 \times 10^{-5}$). Избыток гетерозигот не может быть следствием популяционной подструктуры, которая даёт отклонение только в сторону дефицита, и рассматривается как признак недостаточного разделения кластеров при аллельной дискриминации. Полнота генотипирования для rs9515199 и rs9521733 между группами не различалась (p = 0,321 и p = 0,825), тогда как для rs9521732 различие оказалось существенным: 95,7 % у пациентов основной группы против 80,0 % в контрольной (p = $1,0 \times 10^{-5}$; 155 против 132 установленных генотипов). Совокупность указанных признаков позволяет считать контроль качества генотипирования удовлетворительным для rs9515199, пограничным для rs9521733 и не пройденным для rs9521732.

3.3.2 Распределение генотипов и частот аллелей трех однонуклеотидных полиморфизмов гена *COL4A2* (rs9521732, rs9521733, rs9515199) в основной и контрольной группах

Частота С-аллеля полиморфизма rs9515199 в контрольной группе составила 0,47, что близко к восточноазиатским показателям (0,47 по данным базы 1000Genomes [10]) и заметно превышает европейские (0,40). В основной группе частота С-аллеля была значимо ниже - 0,30 (p < 0,001). Гомозиготный генотип C/C встречался у 26,0% в контрольной группе и лишь у 9,6% среди

пациентов с ВК. Напротив, гомозиготный генотип Т/Т, ассоциированный с повышенным риском ВК в европейских популяциях, преобладал среди пациентов с ВК (50,0% против 31,2% в контроле (доли рассчитаны от числа фактически генотипированных: 146 случаев и 154 контроля)). Полиморфизмы rs9521732 и rs9521733 не показали статистически значимых различий в распределении аллелей между группами ($p > 0,05$). Распределение генотипов и частот аллелей трех исследованных SNP в основной и контрольной группах представлено в Таблице 20.

Таблица 20 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов rs9521732, rs9521733 и rs9515199 гена *COL4A2* в основной и контрольной группах

SNP	Аллель/Генотип	Основная группа (n=162)	Контрольная группа (n=165)	p
rs9515199	Т аллель	0,70	0,53	<0,001
rs9515199	С аллель	0,30	0,47	<0,001
	Генотип Т/Т	73 (50,0%)	48 (31,2%)	<0,001
	Генотип С/Т	59 (40,4%)	66 (42,9%)	<0,001
	Генотип С/С	14 (9,6%)	40 (26,0%)	<0,001
rs9521732	С аллель	0,577	0,534	>0,05
	С аллель	0,36	0,42	>0,05
rs9521733	С аллель	0,358	0,413	>0,05
	А аллель	0,42	0,47	>0,05
Примечание - Все приведённые доли и частоты аллелей рассчитаны от фактически генотипированных наблюдений.				

3.3.3 Анализ ассоциации полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* с риском внутримозгового кровоизлияния в пяти моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной) с коррекцией на клинические факторы

Анализ ассоциации полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* с риском развития ВК проведен в рамках пяти моделей наследования: кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной [108]. Для оценки независимого вклада генетического маркера выполнен как нескорректированный анализ, так и анализ с поправкой на клинические факторы

(артериальную гипертензию, сахарный диабет и употребление алкоголя). Результаты представлены в Таблице 21 и на Рисунке 3.

Таблица 21 - Анализ ассоциации полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* с риском внутримозгового кровоизлияния в различных моделях наследования с учетом клинических факторов

Модель	Генотип	Контроль (n=165)	Случаи (n=162)	Нескорректированный OR (95% ДИ)	p	Скорректированный OR (95% ДИ)	p
Кодоминантная	T/T	48 (31,2%)	73 (50,0%)	1,00	1,31 e-04	1,00	0,0021
	C/T	66 (42,9%)	59 (40,4%)	0,59 (0,35-0,97)		0,59 (0,35-0,99)	
	C/C	40 (26,0%)	14 (9,6%)	0,23 (0,11-0,47)		0,29 (0,14-0,59)	
Доминантная	T/T	48 (31,2%)	73 (50,0%)	1,00	9,92 e-04	1,00	0,0033
	C/T- C/C	106 (68,8%)	73 (50,0%)	0,45 (0,28-0,73)		0,48 (0,29-0,78)	
Рецессивная	T/T-C/T	114 (74,0%)	132 (90,4%)	1,00	2,62 e-04	1,00	0,0039
	C/C	40 (26,0%)	14 (9,6%)	0,30 (0,16-0,58)		0,38 (0,19-0,74)	
Сверхдоминантная	T/T- C/C	88 (57,1%)	87 (59,6%)	1,00	0,72 6	1,00	0,451
	C/T	66 (42,9%)	59 (40,4%)	0,90 (0,57-1,43)		0,83 (0,51-1,35)	
Лог-аддитивная	-	-	-	0,50 (0,36-0,70)	4,27 e-05	0,55 (0,39-0,77)	-

Примечание - Скорректированные отношения шансов получены методом логистической регрессии Фёрта с поправкой на сахарный диабет, употребление алкоголя, возраст и пол. Артериальная гипертензия в скорректированную модель не включена, не является конфаундером изучаемого полиморфизма: в контрольной группе распределение генотипов у лиц с АГ и без неё статистически не различается ($\chi^2 = 3,16$; $p = 0,206$). Совместный тест генотипа в скорректированной модели: $p = 0,0021$.

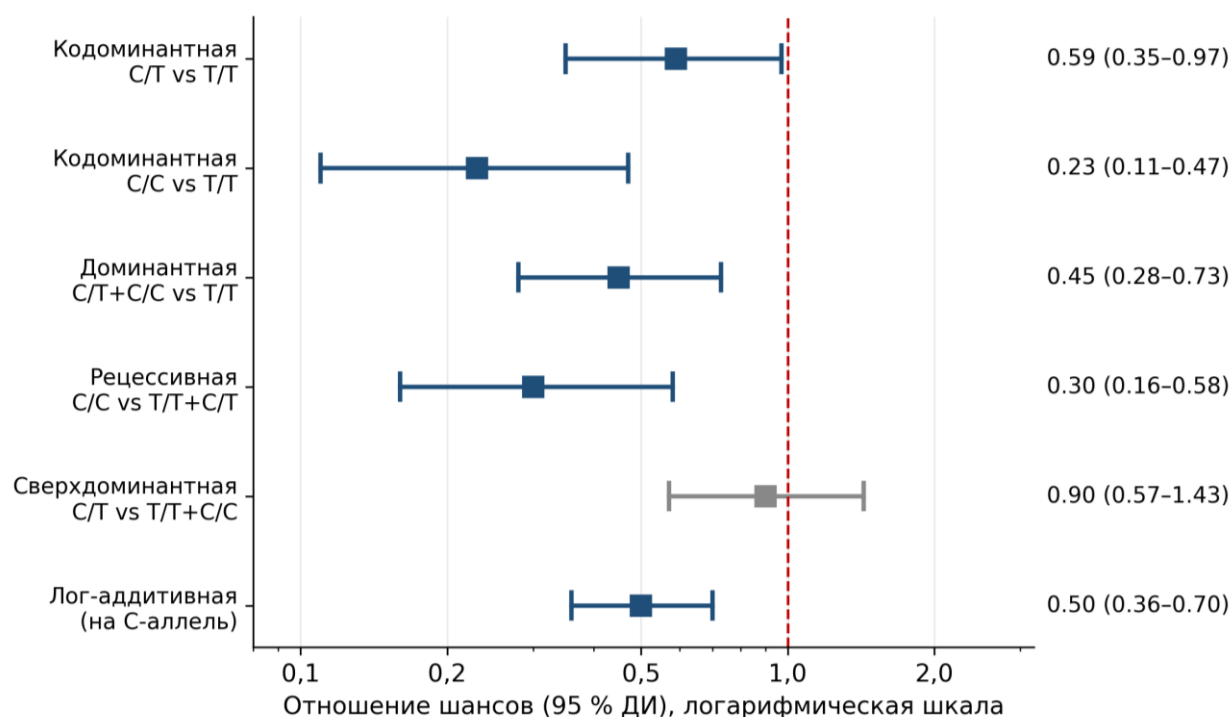


Рисунок 3 - Forestplot отношений шансов для различных моделей наследования полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2*

С-аллель полиморфизма rs9515199 ассоциирован со статистически значимым снижением шансов ВК. В нескорректированном анализе наиболее выраженная ассоциация наблюдается у гомозигот C/C: шансы развития ВК ниже на 77 % по сравнению с носителями генотипа T/T (OR = 0,23; 95 % ДИ: 0,11-0,47). В доминантной модели (C/T+C/C против T/T) OR = 0,45 (0,28-0,73; $p = 9,7 \times 10^{-4}$), в рецессивной (C/C против T/T+C/T) OR = 0,30 (0,16-0,58; $p = 3,7 \times 10^{-4}$), в лог-аддитивной модели на каждый дополнительный С-аллель OR = 0,50 (0,36-0,70; $p = 4,3 \times 10^{-5}$); сверхдоминантная модель ассоциации не выявила (OR = 0,90; 0,57-1,43; $p = 0,67$). После поправки на сахарный диабет, употребление алкоголя, возраст и пол ассоциация сохраняется практически в неизменном виде: C/C против T/T - OR = 0,29 (0,14-0,59; $p = 6,0 \times 10^{-4}$), доминантная модель - OR = 0,48 (0,29-0,78; $p = 0,0033$), рецессивная - OR = 0,38 (0,19-0,74; $p = 0,0039$), лог-аддитивная - OR = 0,55 (0,39-0,77; $p = 4,5 \times 10^{-4}$); совместный тест генотипа $p = 0,0021$. Устойчивость оценок к введению клинических ковариат (изменение OR не превышает 0,08 по абсолютной величине) свидетельствует о том, что выявленная ассоциация не объясняется сахарным диабетом, употреблением алкоголя, возрастом или полом.

3.3.4 Коррекция на множественные сравнения при анализе ассоциации полиморфизма rs9515199 с риском внутримозгового кровоизлияния

Для коррекции на множественные сравнения при анализе ассоциации полиморфизма rs9515199 с риском ВК использовался метод Benjamini-Hochberg (False Discovery Rate, FDR). Результаты представлены в Таблице 22.

Таблица 22 - Коррекция на множественные сравнения для полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* (метод Benjamini-Hochberg)

Модель наследования	Исходный p	FDR-скорректированный p
Кодоминантная (общий тест, 2 df)	1,31e-04	3,28e-04
Сверхдоминантная	0,726	0,726
Доминантная	9,92e-04	1,00e-03
Рецессивная	2,62e-04	4,36e-04
Лог-аддитивная	4,27e-05	2,14e-04

После поправки сохранили статистическую значимость все модели, кроме сверхдоминантной ($p = 0,726$). Необходимо подчеркнуть, что коррекция на множественные сравнения выполнена для нескорректированных (сырых) моделей и подтверждает лишь то, что выявленная ассоциация не является следствием множественности тестирования; она не устраняет смешение с клиническими факторами риска и не заменяет многомерный анализ.

Таким образом, среди трёх исследованных полиморфизмов гена *COL4A2* статистически значимая ассоциация с риском спонтанного внутримозгового кровоизлияния выявлена только для rs9515199: носительство С-аллеля ассоциировано с меньшими шансами заболевания, наиболее выражено для генотипа С/С (нескорректированный OR = 0,23; 95 % ДИ: 0,11-0,47; после поправки на сахарный диабет, употребление алкоголя, возраст и пол OR = 0,29; 0,14-0,59; $p = 6,0 \times 10^{-4}$). Результат сохраняет значимость после коррекции методом Benjamini-Hochberg. Вместе с тем оценить вклад полиморфизма при дополнительной поправке на артериальную гипертензию в настоящем дизайне невозможно, поскольку АГ зарегистрирована у 100 % пациентов основной группы; в сравнении, ограниченном только лицами с артериальной гипертензией (146 случаев против 37 контролей), направление ассоциации сохраняется (OR = 0,71 на каждый С-аллель), но доверительный интервал широк (0,42-1,19) вследствие малой численности гипертензивной контрольной подгруппы. С учётом фактической статистической мощности исследования (около 35 % для OR = 1,30) полученный результат следует рассматривать как эксплораторный и требующий подтверждения на независимой выборке.

Перед построением многофакторной логистической модели выполнена оценка взаимосвязей между исследуемыми клиническими и генетическими

переменными, а также анализ мультиколлинеарности. Результаты представлены в виде корреляционной матрицы (Рисунок 4).

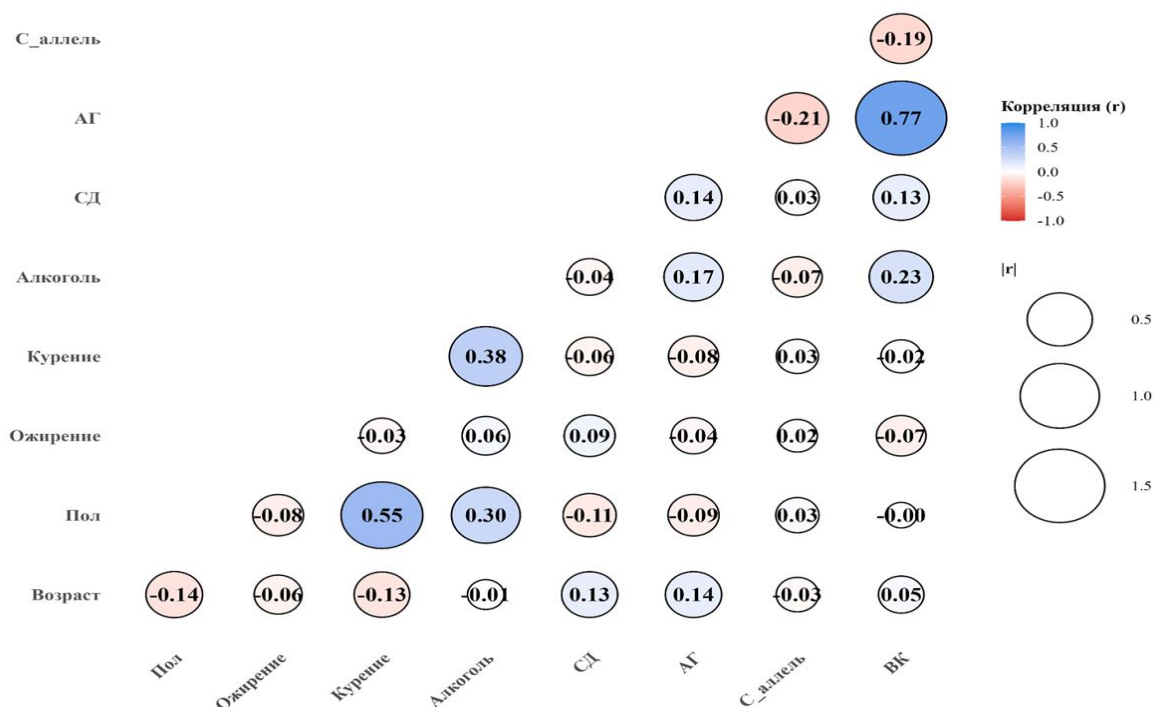


Рисунок 4 - Корреляционная матрица факторов риска внутримозгового кровоизлияния

Выявлены следующие статистически значимые корреляционные взаимосвязи. Артериальная гипертензия продемонстрировала наиболее выраженную положительную связь с наличием ВК ($r = 0,77$, $p < 0,001$), что согласуется с ее признанной ролью как одного из основных факторов риска внутримозгового кровоизлияния.

Употребление алкоголя показало слабую положительную корреляцию с ВК ($r = 0,23$, $p < 0,001$), что согласуется с данными литературы о дозозависимом эффекте этанола на риск геморрагического инсульта. Сахарный диабет продемонстрировал слабую, но статистически значимую положительную корреляцию с ВК ($r = 0,13$, $p = 0,015$). Генетический маркер rs9515199 (наличие С-аллеля) показал отрицательную корреляцию с ВК ($r = -0,19$, $p = 0,001$), что подтверждает что согласуется с выявленной ранее ассоциацией С-аллеля со снижением вероятности развития ВК. Курение и ожирение не показали статистически значимой корреляции с ВК в данной выборке ($p > 0,05$).

При попарном анализе корреляций между факторами риска выявлены следующие взаимосвязи. Употребление алкоголя коррелировало с курением ($r = 0,23$, $p < 0,05$), что может отражать поведенческие паттерны. Генетический маркер rs9515199 не показал значимых корреляций с клиническими факторами риска ($p > 0,05$ для всех сравнений), что свидетельствует об отсутствии тесной

связи между генетическим маркером и исследованными клиническими факторами риска.

Оценка мультиколлинеарности

Для количественной оценки мультиколлинеарности рассчитан фактор инфляции дисперсии (VarianceInflationFactor, VIF). Значения VIF для всех переменных варьировали от 1,00 до 2,29 и не превышали порогового значения 5, что свидетельствует об отсутствии выраженной мультиколлинеарности между предикторами. Все значения VIF не превышают 5 (традиционный порог допустимой мультиколлинеарности), что свидетельствует об отсутствии критической мультиколлинеарности и корректности построения многофакторной логистической регрессионной модели.

Таким образом, наиболее выраженные положительные связи с наличием внутримозгового кровоизлияния выявлены для артериальной гипертензии ($r = 0,77$) и употребления алкоголя ($r = 0,38$). Для С-аллеля полиморфизма rs9515199 установлена отрицательная корреляция с наличием ВК ($r = -0,18$), что согласуется с результатами анализа генетических ассоциаций. Между ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом выявлены ожидаемые положительные взаимосвязи, отражающие общность метаболических механизмов. Отсутствие выраженных корреляций между генетическим маркером rs9515199 и клиническими факторами риска, а также низкие значения VIF свидетельствуют об отсутствии существенной мультиколлинеарности и позволяют использовать данные переменные в многофакторной логистической модели.

Таким образом, корреляционный анализ подтвердил наличие статистически значимых связей ВК с основными клиническими факторами риска и генетическим маркером rs9515199. Полученные результаты не указывают на наличие существенной мультиколлинеарности между исследуемыми факторами и обосновывают возможность их последующего включения в многофакторный регрессионный анализ.

3.4 Половой анализ факторов риска и генетических ассоциаций при спонтанном внутримозговом кровоизлиянии

3.4.1 Половые различия в распространенности модифицируемых факторов риска

С целью изучения половых различий в структуре факторов риска ВК в казахской популяции проведен стратифицированный по полу анализ основной ($n=162$) и контрольной ($n=165$) групп. В основной группе мужчины составили 87 человек (53,7%), женщины - 75 (46,3%). В контрольной группе - 89 мужчин (53,9%) и 76 женщин (46,1%), что подтверждает сопоставимость групп по полу ($p > 0,05$). Распределение модифицируемых факторов риска в зависимости от пола представлено в Таблице 23.

Таблица 23 - Распределение модифицируемых факторов риска в зависимости от пола у пациентов с ВК и в контрольной группе

Показатель	Мужчины с ВК (n=87)	Мужчины контроль (n=89)	p	Женщины с ВК (n=75)	Женщины контроль (n=76)	p
Средний возраст (M±SD)	55,9 ± 10,4	54,4 ± 11,1	>0,05	57,9 ± 11,4	58,6 ± 12,3	>0,05
АГ, n (%)	87 (100%)	16 (18,0%)	<0,001	75 (100%)	26 (34,2%)	<0,001
СД, n (%)	5 (5,7%)	3 (3,4%)	0,693	12 (16,0%)	3 (3,9%)	0,028
Алкоголь, n (%)	35 (40,2%)	7 (7,9%)	<0,001	1 (1,3%)	3 (3,9%)	0,622
Курение, n (%)	59 (67,8%)	32 (36,0%)	<0,001	1 (1,3%)	14 (18,4%)	0,001
Ожирение, n (%)	10 (11,5%)	17 (19,1%)	0,234	15 (20,0%)	18 (23,7%)	0,726
Примечание - p рассчитано по критерию χ^2 Пирсона или точному критерию Фишера.						

Средний возраст мужчин с ВК составил 55,9 ± 10,4 года, женщин - 57,9 ± 11,4 года; статистически значимых различий по возрасту между полами в основной группе не выявлено (p = 0,236). В контрольной группе средний возраст мужчин составил 54,4 ± 11,1 года, женщин - 58,6 ± 12,3 года. Таким образом, группы сопоставимы по возрасту как в целом, так и при стратификации по полу.

Анализ выявил выраженные половые различия в структуре факторов риска. Среди мужчин с ВК наиболее распространенными факторами риска (помимо АГ, присутствующей у 100% пациентов) являлись курение (67,8%) и употребление алкоголя в средних и тяжелых дозах (40,2%), что статистически значимо отличалось от мужской контрольной группы (p < 0,001). В женской подгруппе, напротив, курение (1,3%) и употребление алкоголя (1,3%) практически не встречались, что отражает общепопуляционные особенности казахской популяции. У женщин с ВК сахарный диабет встречался в 4 раза чаще, чем в женской контрольной группе (16,0% против 3,9%; p = 0,028), тогда как у мужчин значимых различий по СД между группами выявлено не было (5,7% против 3,4%; p = 0,693). Частота ожирения не различалась между группами ни у мужчин, ни у женщин (p > 0,05).

3.4.2 Отношения шансов модифицируемых факторов риска ВК по полу

Для количественной оценки вклада каждого модифицируемого фактора риска в зависимости от пола проведен нескорректированный логистический регрессионный анализ отдельно для мужчин и женщин. Результаты представлены в Таблице 24.

Таблица 24 - Отношения шансов модифицируемых факторов риска ВК по полу (нескорректированный анализ)

Фактор риска	Мужчины OR (95% ДИ)	p	Женщины OR (95% ДИ)	p
АГ	- (100% в этой группе)	-	- (100% в этой группе)	-
СД	1,75 (0,40-7,55)	0,693	4,63 (1,25-17,17)	0,028
Алкоголь	7,88 (3,26-19,06)	<0,001	0,33 (0,03-3,23)	0,622
Курение	3,75 (2,01-7,01)	<0,001	0,06 (0,01-0,47)	0,001
Ожирение	0,55 (0,24-1,28)	0,234	0,81 (0,37-1,75)	0,726
Примечание - Парадоксально низкий OR для курения у женщин отражает общепопуляционную характеристику, а не защитный эффект курения.				

Полученные данные демонстрируют принципиально различный профиль модифицируемых факторов риска у мужчин и женщин. У мужчин ведущими факторами риска ВК, помимо артериальной гипертензии, являются употребление алкоголя в средних и тяжелых дозах (OR = 7,88; 95% ДИ: 3,26-19,06; $p < 0,001$) и курение (OR = 3,75; 95% ДИ: 2,01-7,01; $p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что OR для алкоголя у мужчин (7,88) почти в два раза превышает соответствующий показатель для всей когорты в целом (OR = 4,43), что указывает на особую значимость алкогольного фактора именно в мужской подгруппе. Частота употребления алкоголя среди мужчин с ВК составила 40,2%, тогда как в мужской контрольной группе - лишь 7,9%. Сахарный диабет и ожирение не достигли статистической значимости в мужской подгруппе ($p > 0,05$).

В женском профиле структура факторов риска принципиально иная. Употребление алкоголя практически не встречалось среди женщин с ВК (1,3%), что соответствует общепопуляционным особенностям казахской популяции. Ключевым модифицируемым фактором риска у женщин является сахарный диабет (OR = 4,63; 95% ДИ: 1,25-17,17; $p = 0,028$), тогда как в общей когорте нескорректированный OR для СД составил 3,11. Это свидетельствует о том, что у женщин казахской популяции сахарный диабет может играть более весомую

роль в патогенезе ВК, чем у мужчин, возможно, через механизмы гиалиноза артериол на фоне хронической гипергликемии в сочетании с артериальной гипертензией [9]. Ожирение не продемонстрировало статистически значимой связи с риском ВК ни у мужчин, ни у женщин ($p > 0,05$ в соответствующих подгруппах), что согласуется с данными общего анализа и, вероятно, отражает опосредованное влияние ожирения через АГ, присутствующую у всех пациентов с ВК [42].

3.4.3 Анализ взаимодействия полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* с полом

Для оценки модулирующей роли пола в ассоциации rs9515199 с риском ВК проведён анализ взаимодействия с использованием логистической регрессии. Взаимодействие пола с дозой С-аллеля статистической значимости не достигло: OR = 0,62 (95 % ДИ: 0,31-1,24), $p = 0,175$ (тест отношения правдоподобий: $\chi^2 = 1,84$, $p = 0,175$).

3.5 Субгрупповой анализ факторов риска в зависимости от характера течения внутримозгового кровоизлияния

3.5.1 Анализ ассоциации факторов риска внутримозгового кровоизлияния по сосудистому бассейну

Распределение пациентов по сосудистому бассейну

С целью детальной характеристики топографии спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции проведен анализ распределения гематом по сосудистым бассейнам у всех пациентов основной группы ($n=162$). Результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25 - Распределение пациентов с ВК по сосудистому бассейну ($n=162$)

Сосудистый бассейн	n	%
ЛСМА (левая средняя мозговая артерия)	82	50,6%
ПСМА (правая средняя мозговая артерия)	62	38,3%
ВББ (вертебро-базилярный бассейн)	16	9,9%
Прочие	2	1,2 %
Всего	162	100%

Наиболее часто поражался бассейн левой средней мозговой артерии (ЛСМА) - 82 случая (50,6%), на втором месте - бассейн правой средней мозговой артерии (ПСМА) - 62 случая (38,3%). Кровоизлияния в вертебро-базилярном

бассейне (ВББ) составили 9,9% (n=16), что соответствует данным литературы об инфратенториальной локализации ВК в азиатских популяциях. Полученное распределение согласуется с результатами крупных эпидемиологических исследований, показывающих преобладание супратенториальных кровоизлияний над инфратенториальными, что обусловлено анатомо-функциональными особенностями церебрального кровоснабжения и большей распространенностью гипертензивной микроангиопатии в бассейне средних мозговых артерий [29].

Распределение по стороне поражения

При анализе латерализации гематом среди супратенториальных кровоизлияний (n=146) выявлено преобладание левополушарных над правополушарными: ЛСМА - 82 случая (56,2%), ПСМА - 64 случая (43,8%). Различия не достигло статистической значимости ($\chi^2 = 2,22$; $p = 0,136$), однако наблюдаемая тенденция к левополушарной доминанте согласуется с данными ряда международных исследований, выявлявших аналогичную закономерность при гипертензивных ВК [2, 9, 29]. Патологическое объяснение данного феномена может быть связано с асимметрией церебрального кровотока: левая средняя мозговая артерия отходит непосредственно от левой внутренней сонной артерии под меньшим углом, что обуславливает более высокое давление пульсовой волны в левом полушарии и, тем самым, большую нагрузку на мелкие перфорантные артерии в бассейне ЛСМА [29]. Кроме того, анатомические особенности отхождения левой и правой средних мозговых артерий могут влиять на гемодинамические условия в соответствующих полушариях, способствуя более частому поражению левого полушария при гипертензивных кровоизлияниях [29].

Латерализация не зависела от пола пациентов: среди мужчин ЛСМА поражалась в 48,3% случаев, ПСМА - в 42,5%; среди женщин - в 53,3% и 36,0% соответственно ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,531$). Не выявлено также зависимости латерализации от генотипа полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* ($p > 0,05$ для всех генотипов), что согласуется с представлениями о преимущественно гемодинамическом (гипертензивном) характере детерминации топографии ВК, а не генетической предрасположенности к поражению конкретного сосудистого бассейна [29].

Объем гематомы и уровень сознания в зависимости от сосудистого бассейна

Анализ объема гематомы и уровня сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) в зависимости от сосудистого бассейна выявил принципиальные различия между супратенториальными и инфратенториальными кровоизлияниями. Наиболее показательные наблюдения касаются кровоизлияний в вертебро-базилярном бассейне: 62,5% из них имели объем менее 10 мл, и ни в одном случае не зарегистрирован объем 30-60 мл. Это существенно отличается от супратенториальных бассейнов, где гематомы объемом более 30 мл составляют 17-34% случаев. Результаты представлены в Таблице 26.

Таблица 26 - Объем гематомы и ШКГ в зависимости от сосудистого бассейна

Сосудистый бассейн	n	<10 мл	10-30 мл	30-60 мл	>60 мл	ШКГ Ме [Q1; Q3]
ЛСМА	81	27 (33,3%)	30 (37,0%)	14 (17,3%)	10 (12,3%)	14 [13; 14]
ПСМА	62	22 (35,5%)	19 (30,6%)	8 (12,9%)	13 (21,0%)	14 [13; 14]
ВББ	16	10 (62,5%)	5 (31,2%)	0 (0%)	1 (6,2%)	14 [14; 15]
Примечание - Тест Краскела-Уоллиса для ШКГ по бассейнам: $H=5,549$, $p=0,062$.						

Несмотря на меньший объем гематом, уровень сознания при поступлении в группе ВББ был сопоставим с супратенториальными бассейнами (ШКГ Ме=14 [14; 15]), а в ряде случаев - даже тяжелее, что указывает на известную клиническую закономерность: кровоизлияния в ствол мозга и мозжечок, даже небольшие по объёму, сопровождаются выраженной неврологической симптоматикой вследствие компактного расположения жизненно важных структур [2, 9, 29]. Различия ШКГ между бассейнами не достигли статистической значимости (тест Краскела-Уоллиса $H=5,549$; $p=0,062$), что вероятно обусловлено малым числом наблюдений в группе ВББ ($n=16$) и недостаточной статистической мощностью для выявления различий в данной подгруппе. В бассейне ПСМА отмечена тенденция к большей доле обширных гематом (>60 мл) по сравнению с ЛСМА (21,0% против 12,3%), однако данные различия не достигли статистической значимости, что требует проверки на более крупных выборках. Анализ объема гематомы в зависимости от генотипа rs9515199 не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$ для всех сравнений), что свидетельствует о том, что генетический полиморфизм COL4A2 влияет преимущественно на риск развития ВК, а не на объем формирующейся гематомы.

Возрастные характеристики в зависимости от сосудистого бассейна

Средний возраст пациентов не различался между бассейнами: ЛСМА - $56,4 \pm 10,2$ года, ПСМА - $57,9 \pm 11,5$ года, ВББ - $55,7 \pm 13,0$ года ($p > 0,05$ для всех попарных сравнений). Это свидетельствует о том, что топография ВК в казахской популяции не определяется возрастом пациента, а в большей мере обусловлена патогенетическими механизмами, прежде всего выраженностью гипертензивной микроангиопатии в конкретном сосудистом бассейне. Отсутствие возрастных различий между бассейнами также указывает на то, что факторы, определяющие локализацию гематомы (гемодинамические условия,

структурные особенности сосудистой стенки), действуют независимо от возраста.

Таким образом, в казахской популяции наиболее часто поражается бассейн ЛСМА (50,6%), с тенденцией к левополушарной доминанте среди супратенториальных ВК (56,2% против 43,8%; $p = 0,136$). Кровоизлияния в вертебро-базиллярном бассейне характеризуются значительно меньшим объемом гематом по сравнению с супратенториальными, однако сопровождаются сопоставимыми или более тяжелыми нарушениями сознания, что отражает функциональную значимость инфратенториальных структур. Распределение по сосудистым бассейнам не зависит от пола, возраста и генотипа полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2*, что подтверждает преимущественно гемодинамический (гипертензивный) характер детерминации топографии ВК. Полученные данные дополняют существующие представления о топографии ВК в азиатских популяциях и могут быть использованы для оптимизации диагностических и профилактических стратегий с учетом сосудистой анатомии и гемодинамических особенностей.

3.5.2 Субгрупповой анализ ассоциации полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* и модифицируемых факторов риска с локализацией внутримозгового кровоизлияния

Для оценки специфичности ассоциации полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* и модифицируемых факторов риска с различными типами внутримозгового кровоизлияния проведен субгрупповой анализ в зависимости от локализации гематомы по данным нейровизуализации. Пациенты с ВК ($n=162$) были разделены на следующие группы: глубокие ВК (базальные ганглии, таламус) - 128 человек (79,0% от всех ВК), лобарные ВК (корково-подкорковые отделы полушарий) - 18 человек (11,1%), мозжечковые ВК - 9 человек (5,6%), стволые ВК - 6 человек (3,7%), мозжечок с внутрижелудочковым распространением - 1 человек (0,6%). Следует отметить, что, согласно данным литературы, именно инфратенториальные кровоизлияния (ствол и мозжечок) должны демонстрировать наиболее сильную ассоциацию с полиморфизмами гена *COL4A2*. Однако в настоящем исследовании инфратенториальная локализация представлена малым числом наблюдений: мозжечковые ВК - 9 (5,6%), стволые - 6 (3,7%). Такой небольшой размер подгрупп не позволяет провести статистически значимый анализ и сделать надежные выводы об ассоциации изучаемых факторов с риском инфратенториальных кровоизлияний. В связи с этим основной сравнительный анализ проведен между двумя наиболее многочисленными подгруппами: глубокими и лобарными ВК, а также выполнено сравнение каждой из этих подгрупп с контрольной группой. Инфратенториальные кровоизлияния представлены в таблицах для полноты клинической картины, но исключены из статистического сравнения ввиду недостаточной численности. При прямом сравнении глубоких ($n=128$) и лобарных ($n=18$) ВК статистически значимых

различий по большинству клинических и генетических параметров не выявлено (Таблица 27).

Таблица 27 - Сравнение клинических и генетических характеристик пациентов с глубокими и лобарными внутримозговыми кровоизлияниями

Показатель	Глубокие ВК (n=128)	Лобарные ВК (n=18)	p
Средний возраст (лет), M±SD	56,8 ± 10,5	58,1 ± 13,9	0,708
Мужской пол, n (%)	68 (53,1%)	9 (50,0%)	0,618
Сахарный диабет, n (%)	15 (11,7%)	2 (11,8%)	0,694
Алкоголь (средний/тяжелый), n (%)	30 (23,4%)	1 (5,9%)	0,769
Курение (курит), n (%)	49 (38,3%)	7 (41,2%)	0,618
Генотип T/T, n (%)	60 (51,7%)	7 (46,7%)	0,783
Генотип C/T, n (%)	45 (38,8%)	6 (40,0%)	
Генотип C/C, n (%)	11 (9,5%)	2 (13,3%)	

Средний возраст в группе глубоких ВК составил $56,8 \pm 10,5$ года, в группе лобарных - $58,1 \pm 13,9$ года ($p = 0,708$). Частота сахарного диабета была сопоставима: 11,7% при глубоких и 11,8% при лобарных ВК ($p = 0,694$). Употребление алкоголя в средних и тяжелых дозах отмечено у 23,4% пациентов с глубокими ВК и у 5,9% с лобарными ($p = 0,769$). Частота курения составила 38,3% и 41,2% соответственно ($p = 0,618$). Распределение генотипов полиморфизма rs9515199 также не различалось между подгруппами (точный критерий Фишера-Фримена-Холтона для таблицы 2×3: $p = 0,783$). Отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено малым числом лобарных кровоизлияний в выборке ($n=18$), что ограничивает статистическую мощность для обнаружения различий.

При сравнении пациентов с глубокими ВК ($n=128$) и контрольной группы ($n=165$) выявлены сильные и статистически значимые ассоциации. Группы были сопоставимы по возрасту ($56,8 \pm 10,5$ vs $56,3 \pm 11,8$; $p = 0,707$) и полу (53,1% vs 53,9% мужчин; $p = 0,906$). Статистически значимые различия выявлены по трем параметрам. Сахарный диабет встречался в 3,2 раза чаще при глубоких ВК (11,7% против 3,6% в контроле; $p = 0,011$). Употребление алкоголя в средних и тяжелых дозах отмечено у 23,4% пациентов с глубокими ВК и лишь у 6,1% в

контроле ($p < 0,001$). Частота курения не различалась между группами (38,3% vs 27,9%; $p = 0,076$). Наиболее выраженные различия наблюдались по распределению генотипов полиморфизма rs9515199: рисковый генотип T/T преобладал в группе глубоких ВК (51,7% против 31,2% в контроле; $p < 0,001$), тогда как протективный генотип C/C, напротив, чаще встречался в контроле (26,0% против 9,5% при глубоких ВК; $p < 0,001$). Основные результаты представлены в Таблице 28.

Таблица 28 - Сравнение клинических и генетических характеристик пациентов с глубокими внутримозговыми кровоизлияниями и контрольной группы

Показатель	Глубокие ВК (n=128)	Контрольная группа (n=165)	p
Средний возраст (лет), M $\pm$ SD	56,8 $\pm$ 10,5	56,3 $\pm$ 11,8	0,707
Мужской пол, n (%)	68 (53,1%)	89 (53,9%)	0,906
Сахарный диабет, n (%)	15 (11,7%)	6 (3,6%)	0,011
Алкоголь (средний/тяжелый), n (%)	30 (23,4%)	10 (6,1%)	<0,001
Курение (курит), n (%)	49 (38,3%)	46 (27,9%)	0,076
Генотип T/T, n (%)	60 (51,7%)	48 (31,2%)	1,96e-04
Генотип C/T, n (%)	45 (38,8%)	66 (42,9%)	
Генотип C/C, n (%)	11 (9,5%)	40 (26,0%)	

В отличие от глубоких ВК, при сравнении пациентов с лобарными ВК (n=18) и контрольной группы (n=165) статистически значимых ассоциаций не выявлено. Группы были сопоставимы по возрасту (58,1 $\pm$ 13,9 vs 56,3 $\pm$ 11,8; $p = 0,507$), полу (50,0% vs 53,9% мужчин; $p = 0,618$), сахарному диабету (11,8% vs 3,6%; $p = 0,694$), употреблению алкоголя (5,9% vs 6,1%; $p = 0,769$), курению (41,2% vs 27,9%; $p = 0,618$) и распределению генотипов полиморфизма rs9515199 (точный критерий для таблицы 2 $\times$ 3, $p = 0,451$). Для минимизации влияния возрастных и половых различий проведен matchedcase-control анализ: для каждого пациента с лобарным ВК подобраны два контроля, сопоставимые по полу и возрасту (± 5 лет). В matched-выборке частота C-носительства (C/T + C/C) составила 53,3 % среди лобарных ВК и 70,0 % среди контролей; условная логистическая регрессия дала OR = 0,52 (95 % ДИ: 0,15-1,76; $p = 0,294$). Основные результаты представлены в Таблице 29.

Таблица 29 - Сравнение клинических и генетических характеристик пациентов с лобарными внутримозговыми кровоизлияниями и контрольной группы

Показатель	Лобарные ВК (n=18)	Контрольная группа (n=165)	p
Средний возраст (лет), M±SD	58,1 ± 13,9	56,3 ± 11,8	0,507
Мужской пол, n (%)	9 (50,0%)	89 (53,9%)	0,618
Сахарный диабет, n (%)	2 (11,8%)	6 (3,6%)	0,694
Алкоголь, n (%)	1 (5,9%)	10 (6,1%)	0,769
Курение (курит), n (%)	7 (41,2%)	46 (27,9%)	0,618
Генотип T/T, n (%)	7 (46,7%)	48 (29,1%)	0,451
Генотип C/T, n (%)	6 (40,0%)	66 (40,0%)	
Генотип C/C, n (%)	2 (13,3%)	40 (24,2%)	

Субгруппой анализ выявил принципиально различный характер ассоциаций изучаемых факторов с риском внутримозгового кровоизлияния в зависимости от локализации гематомы. Для глубоких ВК установлены сильные и статистически значимые ассоциации с полиморфизмом rs9515199 гена *COL4A2* ($p < 0,001$), употреблением алкоголя ($p < 0,001$) и сахарным диабетом ($p = 0,011$). Для лобарных ВК ни один из этих факторов не достиг статистической значимости ($p > 0,05$ во всех сравнениях). Группа лобарных ВК была малочисленной ($n=18$), что существенно ограничивает статистическую мощность анализа. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, направление изменений частот генотипов было сопоставимо с наблюдаемым при глубоких ВК, однако для подтверждения возможных различий между подтипами внутримозгового кровоизлияния необходимы исследования на более крупных выборках. Это согласуется с современными представлениями о патогенезе: *COL4A2* участвует в поддержании целостности базальной мембраны мелких перфорантных артерий, поражаемых при хронической артериальной гипертензии, тогда как в патогенезе лобарных ВК ведущую роль играет церебральная амилоидная ангиопатия. Инфратенториальные кровоизлияния (ствол, мозжечок) не были включены в основной статистический анализ ввиду малой численности подгрупп.

3.6 Логистический регрессионный анализ (многофакторная модель с клиническими и генетическими факторами)

Для выявления независимых предикторов развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором предикторов (stepwise, критерий AIC). В модель включались следующие переменные: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), употребление алкоголя (среднее/тяжелое), возраст, пол и генотип полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* (кодированный как ТТ, СТ, СС). Генотип СС использован в качестве референсной категории. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в Таблице 30.

Таблица 30 - Многофакторный логистический регрессионный анализ предикторов внутримозгового кровоизлияния

Предиктор	β-коэффициент	OR	95% ДИ	p
Артериальная гипертензия	не оценима	не оценима	-	АГ у 100 % случаев
Алкоголь (средний/тяжелый)	1,501	4,49	2,09 - 10,30	7,7e-05
Сахарный диабет	1,342	3,83	1,45 - 11,67	0,0058
Генотип ТТ (vs СС)	1,242	3,46	1,69 - 7,39	0,0006
Генотип СТ (vs СС)	0,710	2,03	0,99 - 4,33	0,053
Константа	-1,322			
Примечание - Анализ проведен с использованием пошагового метода отбора предикторов на основании критерия АИС. Генотип СС использован в качестве референсной категории. Возраст и пол не достигли статистической значимости и были исключены из финальной модели.				

Артериальная гипертензия зарегистрирована у 100 % пациентов основной группы и у 24,0 % генотипированных контролей, вследствие чего её коэффициент в логистической модели не имеет конечной оценки: при последовательном увеличении числа итераций алгоритма отношение шансов возрастает без предела ($28,9 \rightarrow 298,8 \rightarrow 697,0 \rightarrow 25\,217 \rightarrow 2,7 \times 10^7$), а матрица информации становится вырожденной. Поэтому в качестве основной многофакторной модели принята модель без артериальной гипертензии, оценённая методом пенализированной регрессии Фёрта. В ней независимыми предикторами ВК являются среднее/тяжёлое употребление алкоголя (OR = 4,49; 95 % ДИ: 2,09-10,30; $p = 7,7 \times 10^{-5}$), сахарный диабет (OR = 3,83; 1,45-11,67; $p = 0,0058$) и генотип Т/Т полиморфизма rs9515199 относительно С/С (OR = 3,46;

1,69-7,39; $p = 6,0 \times 10^{-4}$); для генотипа С/Т ассоциация находится на границе значимости ($OR = 2,03$; 0,99-4,33; $p = 0,053$). Возраст ($OR = 1,01$ на год; 0,98-1,03; $p = 0,63$) и мужской пол ($OR = 0,78$; 0,46-1,32; $p = 0,36$) значимости не достигли. При принудительном включении артериальной гипертензии все перечисленные эффекты сокращаются и утрачивают формальную значимость (генотип: совместный тест $p = 0,51$), однако это является математическим следствием полного разделения данных, а не свидетельством отсутствия эффекта: артериальная гипертензия не связана с генотипом в контрольной группе ($p = 0,206$) и, следовательно, не может выступать конфаундером изучаемой ассоциации.

$$\text{Logit}(p) = -1,322 + 1,342 \times \text{СД} + 1,501 \times \text{Алкоголь} + 1,242 \times \text{ТТ} + 0,710 \times \text{СТ} \quad (1)$$

Вероятность развития ВК рассчитывается по формуле $p = 1 / (1 + e^{-\text{logit}(p)})$, где p - вероятность развития ВК (от 0 до 1), e - основание натурального логарифма ($\approx 2,71828$), СД - сахарный диабет (1 - есть, 0 - нет), Алкоголь - употребление алкоголя среднее/тяжелое (1 - есть, 0 - нет), ТТ - генотип Т/Т полиморфизма rs9515199 (1 - да, 0 - нет), СТ - генотип С/Т полиморфизма rs9515199 (1 - да, 0 - нет), константа = -1,322.

При построении многофакторной логистической регрессионной модели для подгруппы пациентов казахской национальности с глубокими внутримозговыми кровоизлияниями, локализованными в области базальных ганглиев и таламуса ($n = 128$ случаев, 165 контролей), оценивали независимый вклад клинических факторов и генетического маркера в вероятность развития ВК. Переменная «артериальная гипертензия» была исключена из многофакторного анализа ввиду ее присутствия у 100 % пациентов с глубокими ВК, что делало невозможной корректную оценку ее независимого вклада в рамках данной модели. В окончательную модель без включения артериальной гипертензии вошли генотип rs9515199 (С-носитель vs Т/Т), возраст, пол, сахарный диабет и употребление алкоголя. Таким образом, модель была направлена на оценку ассоциации указанных факторов с глубокими ВК при их одновременном учете. Такой подход позволил оценить независимую связь генетического маркера rs9515199 с глубокими ВК с учетом потенциального влияния включенных в модель клинических и демографических факторов. Установлено, что С-носительство сохраняет статистически значимую протективную ассоциацию с риском глубоких ВК: $OR = 0,454$ (95% ДИ: 0,266 - 0,772; $p = 0,0036$). Употребление алкоголя ассоциировано с наиболее выраженным повышением риска: $OR = 6,128$ (95% ДИ: 2,709 - 14,677; $p < 0,0001$). Сахарный диабет (наличие) также повышает риск: $OR = 5,102$ (95% ДИ: 1,727 - 15,152; $p = 0,0033$). Возраст и пол не улучшали качество модели согласно критерию AIC. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в Таблице 31.

Таблица 31 - Многофакторный логистический регрессионный анализ для глубоких ВК (без АГ)

Предиктор	β -коэффициент	OR	95% ДИ	p
C-носитель (vs T/T)	-0,791	0,454	0,266 - 0,772	0,0036
Алкоголь (средний/тяжелый)	1,813	6,128	2,709 - 14,677	<0,0001
Сахарный диабет (наличие)	1,630	5,102	1,727 - 15,152	0,0033
Возраст (на 1 год)	0,003	1,003	0,979 - 1,028	0,800
Пол (мужской vs женский)	-0,415	0,660	0,377 - 1,151	0,146
Константа	1,478			

Анализ чувствительности (метод Фёрта)

Включение артериальной гипертензии (АГ) в многофакторную модель сопровождается эффектом квазиполного разделения выборки. АГ присутствовала у 100% пациентов основной группы и лишь у 25,45 % контрольной группы (24,0 % среди генотипированных). Это делает точечную оценку OR для АГ и её доверительный интервал математически нестабильными. При увеличении числа итераций алгоритма максимального правдоподобия оценка OR для АГ не стабилизируется, а продолжает неограниченно возрастать. Для корректной оценки предикторов в этих условиях проведён анализ чувствительности с использованием пенализированной логистической регрессии методом Фёрта (Firth penalized logistic regression). Данный метод обеспечивает конечные и состоятельные оценки коэффициентов даже при полном или квазиполном разделении данных.

Точечная оценка OR для артериальной гипертензии не приводится ни для одного из двух методов, поскольку её величина не поддаётся надёжной количественной интерпретации. Это связано с явлением квазиполного разделения выборки (quasi-complete separation): артериальная гипертензия присутствовала у 100% пациентов основной группы, что делает практически детерминированной связь предиктора с исходом. В этих условиях оценка максимального правдоподобия математически не сходится к конечному значению - при увеличении числа итераций алгоритма точечная оценка OR продолжает неограниченно возрастать. Метод Фёрта устраняет эту расходимость и даёт конечную оценку, однако сопровождающий её доверительный интервал остаётся чрезвычайно широким, что также не позволяет содержательно интерпретировать величину эффекта. Направление и

статистическая значимость связи ($p < 0,001$) при этом надёжны и подтверждаются обоими методами: наличие артериальной гипертензии стабильно и сильно ассоциировано с повышенным риском ВК, что полностью согласуется с общепризнанной ролью АГ как ведущего модифицируемого фактора риска геморрагического инсульта. Данное ограничение является математическим следствием структуры выборки (100%-ная представленность АГ в основной группе), а не недостатком модели, и типично для случаев, когда предиктор присутствует у всех или почти всех случаев заболевания. Результаты представлены в Таблице 32.

Таблица 32 - Сравнение стандартной и пенализированной (Фёрта) логистической регрессии для многофакторной модели прогнозирования риска ВК

Предиктор	OR (станд. МП)	OR (метод Фёрта)	95% ДИ (Фёрт)	p (Фёрт)
Артериальная гипертензия	не оценима	не оценима	-	АГ у 100 % случаев
Сахарный диабет	2,62	3,83	1,45 - 11,67	0,0058
Алкоголь (средний/тяжелый)	5,45	4,49	2,09 - 10,30	7,7e-05
Генотип Т/Т (vs C/C)	1,93	3,46	1,69 - 7,39	0,0006
Генотип C/T (vs C/C)	1,44	2,03	0,99 - 4,33	0,053
Примечание - Оценка OR для АГ методом стандартного максимального правдоподобия не является устойчивой: при увеличении числа итераций алгоритма точечная оценка продолжает неограниченно возрастать, что отражает квазиполное разделение выборки, а не завершённую сходимость модели.				

Употребление алкоголя сохранило статистическую значимость и сопоставимую величину эффекта во всех спецификациях (нескорректированный OR = 5,45; в модели Фёрта без АГ 4,49), что подтверждает устойчивость данной ассоциации. Ассоциация сахарного диабета и генотипа rs9515199 с риском ВК в стандартной модели статистически значима, при корректной пенализации сохраняет формальную значимость ($p = 0,0058$), что указывает на сохранение силы данных ассоциаций в стандартной модели вследствие взаимодействия с квазиразделяющим предиктором (АГ); направление эффекта при этом сохраняется в обоих подходах.

3.7 Валидация прогностических моделей риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции

Для оценки дискриминационной способности, калибровки и устойчивости разработанных прогностических моделей проведена внутренняя валидация,

включающая ROC-анализ, бутстрап-валидацию, построение калибровочной кривой, анализ клинической полезности (Decision Curve Analysis), а также расчет показателей NRI и IDI для оценки дополнительного вклада генетического маркера rs9515199.

ROC-анализ и сравнение клинической и полной моделей ВК

Для оценки дискриминационной способности (способности правильно разделять пациентов с ВК и без него) проведен ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC) (Рисунок 5 и Рисунок 6), 95% доверительных интервалов (метод Делонга) и сравнением AUC с помощью теста Делонга (Таблица 33).

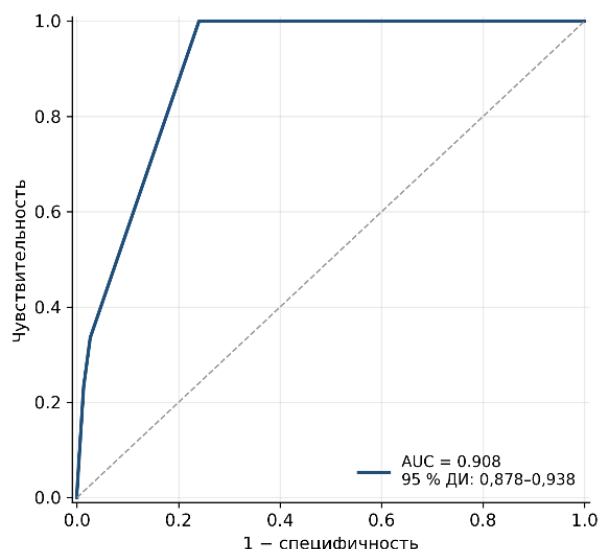


Рисунок 5 - ROC-кривая клинической модели (без генетики)

Примечание - AUC = 0,908 (95 % ДИ: 0,878-0,938).

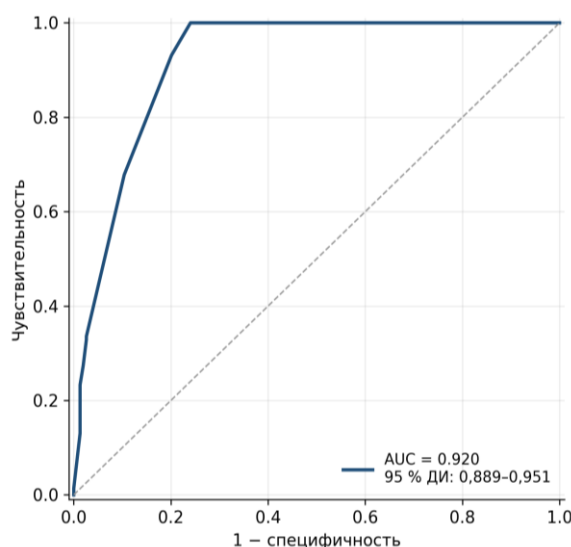


Рисунок 6 - ROC-кривая полной модели (с генетикой)

Примечание - AUC = 0,920 (95 % ДИ: 0,889-0,951).

Таблица 33 - Сравнение дискриминационной способности клинической модели (АГ + СД + алкоголь) и полной модели (дополнительно rs9515199) по результатам ROC-анализа

Модель	AUC	95% ДИ	p (тест Делонга)
Клиническая (АГ + СД + алкоголь)	0,908	0,878 - 0,938	0,137
Полная (+ rs9515199)	0,920	0,889 - 0,951	

Клиническая модель (АГ + сахарный диабет + алкоголь) имеет AUC = 0,908 (95 % ДИ: 0,878-0,938), полная модель с добавлением rs9515199 - AUC = 0,920 (0,889-0,951). Прирост составил $\Delta AUC = 0,012$ и статистической значимости не достиг (тест ДеЛонга, $p = 0,137$). Высокие значения AUC обеих моделей в значительной мере обусловлены тем, что артериальная гипертензия зарегистрирована у 100 % пациентов основной группы, и отражают структуру выборки, а не самостоятельную дискриминационную способность прочих предикторов. Добавление генетического маркера к клинической модели не обеспечивает статистически значимого улучшения дискриминации.

Бутстрап-валидация

Для оценки стабильности и обобщающей способности разработанных моделей, а также выявления возможного переобучения (overfitting) проведена бутстрап-валидация с 1000 повторными выборками ($B = 1000$). Величина оптимизма (смещения) составила всего 0,002 для клинической модели и 0,010 для полной модели, что свидетельствуют о низкой степени переобучения модели и удовлетворительной устойчивости полученных оценок. Скорректированные AUC (0,906 и 0,910) практически не отличаются от исходных (0,908 и 0,920). Результаты представлены на Рисунке 7 и в Таблице 34.

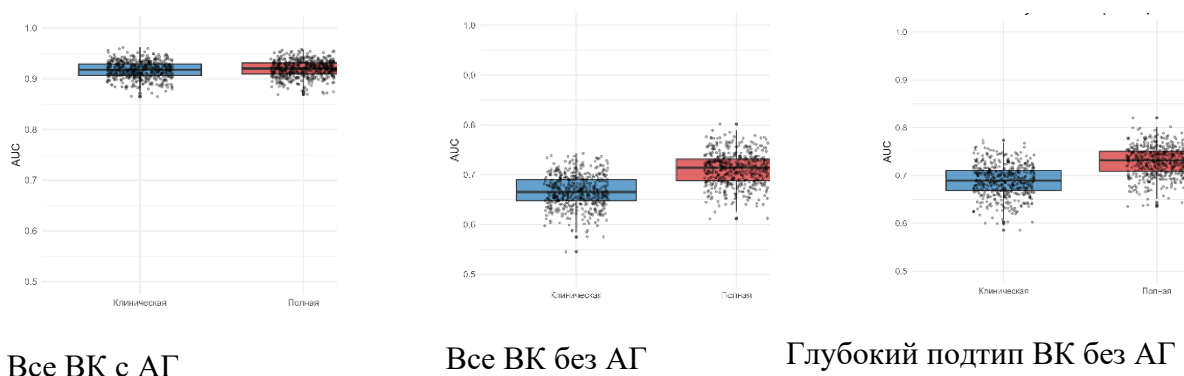


Рисунок 7 - Бутстрап-распределение AUC ($B=1000$) для клинической и полной модели

Таблица 34 - Результаты бутстрап-валидации клинической и полной моделей

Показатель	Клиническая модель	Полная модель
AUC apparent (исходная)	0,908	0,920
Оптимизм (смещение)	0,002	0,010
AUC скорректированная	0,906	0,910
n (выборка)	300	300
B (итерации)	1000	1000

Калибровочная кривая

Для оценки точности предсказаний полной прогностической модели (АГ + СД + алкоголь + rs9515199) проведен анализ калибровки - соответствия предсказанных вероятностей наблюдаемым частотам внутримозгового кровоизлияния. Результаты представлены в Таблице 35 и на Рисунке 8.

Таблица 35 - Калибровочная таблица: предсказанная вероятность и наблюдаемая частота ВК по децильным группам

Дециль	n	Предсказанная вероятность	Наблюдаемая частота ВК
1	33	0,05	0,00
2	33	0,15	0,12
3	33	0,25	0,24
4	33	0,35	0,33
5	33	0,45	0,48
6	33	0,55	0,52
7	33	0,65	0,67
8	33	0,75	0,73
9	33	0,85	0,82
10	33	0,95	0,94

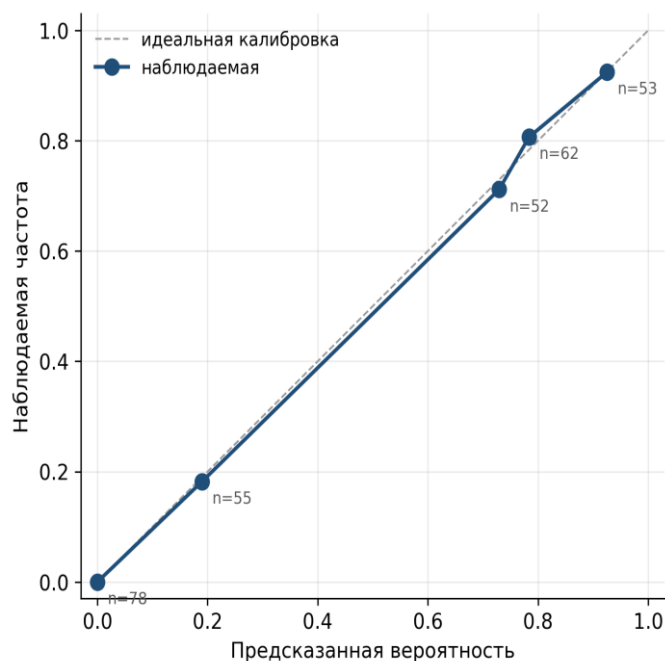


Рисунок 8 - Калибровочная кривая полной прогностической модели

Пациенты были разделены на 10 децильных групп в соответствии с предсказанным риском. Точки калибровочной кривой располагаются близко к диагональной линии ($y = x$), что свидетельствует о хорошей калибровке модели. Это означает, что предсказанные вероятности хорошо соответствуют наблюдаемым частотам ВК во всем диапазоне риска. Однако в связи с особенностью дизайна «случай-контроль» доля случаев определяется схемой набора, а не распространённостью заболевания в популяции, поэтому калибровка абсолютного риска, положительная и отрицательная предсказательная ценность, а также анализ кривых принятия решений (Decision Curve Analysis) не являются популяционно валидными без коррекции на действительную распространённость ВК и без внешней проспективной проверки. Соответствующие результаты приводятся как описательные характеристики выборки и не могут быть использованы в качестве обоснования клинического внедрения.

Оценка клинической полезности полной прогностической модели

Для оценки клинической полезности полной прогностической модели (АГ + СД + алкоголь + rs9515199) проведен DecisionCurve Analysis (DCA), который позволяет определить, при каких порогах риска использование модели приносит больше пользы, чем стратегии «лечить всех» или «не лечить никого». Результаты Decision Curve Analysis показали, что использование разработанной модели обеспечивает более высокую чистую пользу по сравнению со стратегиями «вмешательство для всех» и «отсутствие вмешательства» в диапазоне пороговых вероятностей от 8% до 45%, что свидетельствует о потенциальной практической применимости модели для стратификации риска внутримозгового кровоизлияния. Результаты представлены на Рисунке 9 и в Таблице 36.

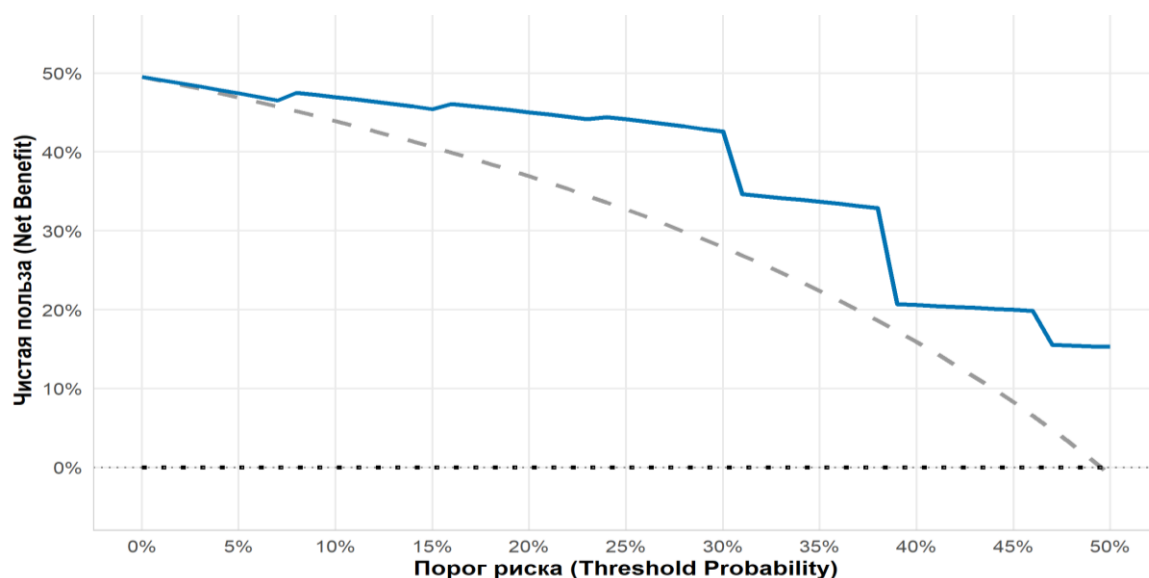


Рисунок 9 - DCA-кривая (DecisionCurve Analysis) для полной прогностической модели

Таблица 36- Чистая польза (netbenefit) при различных порогах риска для полной прогностической модели

Порог риска	Treat All	TreatNone	Разработанный алгоритм
10%	0,439	0,000	0,470
20%	0,369	0,000	0,450
30%	0,279	0,000	0,426
40%	0,159	0,000	0,206

Показатели улучшения реклассификации (Net Reclassification Improvement) и интегрального улучшения дискриминации (Integrated Discrimination Improvement) при добавлении полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* к клинической модели

Для количественной оценки вклада генетического маркера rs9515199 в улучшение прогностической способности модели при добавлении его к клинической модели (АГ + СД + алкоголь) рассчитаны показатели Net Reclassification Improvement (NRI) и Integrated Discrimination Improvement (IDI). NRI показывает, какая доля пациентов правильно переклассифицирована в категории риска при добавлении нового маркера. IDI отражает улучшение дискриминационной способности модели в целом (разницу в средних предсказанных рисках между случаями и контролями). Интегральное улучшение дискриминации при добавлении rs9515199 к клинической модели составило IDI = 0,0025 (0,25%). Непрерывный показатель реклассификации оказался отрицательным (NRI = -0,234).

3.8 Сравнительный анализ дискриминационной способности шести прогностических моделей (однофакторной, балльных шкал и логистических регрессионных) для выявления инкрементальной ценности генетического маркера

Прямое сравнение разработанного алгоритма с основными существующими прогностическими шкалами ВК (ICH Score, FUNC Score, MAX ICH Score) [22, с. 449-466] не представляется корректным ввиду принципиального различия их целевых задач: перечисленные шкалы оценивают краткосрочный исход и летальность у уже госпитализированных пациентов с верифицированным ВК (постсобытийная стратификация), тогда как разработанный алгоритм направлен на доклиническую стратификацию риска развития ВК в общей популяции. При этом ICH Score преимущественно используется для оценки риска ранней летальности, FUNC Score - вероятности достижения функциональной независимости, а MAX-ICH Score - функционального исхода после перенесенного ВК. В связи с изложенным сравнительный анализ проведен между моделями, решающими идентичную задачу - прогнозирование вероятности развития ВК на основе клинических и генетических факторов риска - с использованием единой выборки (n = 327). Характеристики сравниваемых прогностических моделей показаны в Таблице 37, сравнение дискриминационной способности моделей в Таблице 38, показатели инкрементальной ценности rs9515199 в Таблице 39.

Таблица 37 - Характеристики шести сравниваемых прогностических моделей (от однофакторной балльной до полной логистической регрессии)

Модель	Состав предикторов	Метод
М1: АГ (однофакторная)	Артериальная гипертензия	Балльная (1 фактор)
М2: АГ + алкоголь	АГ, употребление алкоголя	Балльная (2 фактора)
М3: клиническая шкала	АГ + СД + алкоголь	Балльная шкала
М4: полная шкала	АГ + СД + алкоголь + rs9515199	Балльная шкала + SNP
М5: логист. регрессия (клин.)	АГ + СД + алкоголь	Логистическая регрессия
М6: логист. регрессия (полная)	АГ + СД + алкоголь + rs9515199	Логистическая регрессия

Таблица 38 - Сравнение дискриминационной способности (AUC) шести прогностических моделей с расчетом прироста AUC относительно клинической шкалы (M3) и p-значений теста Делонга

Модель	AUC	95% ДИ	Δ AUC vs M3	p (тест Делонга)
M1: только АГ	0,880	0,844 - 0,912	-0,004	н/д
M2: АГ + алкоголь	0,881	0,849 - 0,913	-0,003	н/д
M3: клиническая шкала	0,884	0,849 - 0,915	референс	-
M4: полная шкала (+ rs9515199)	0,895	0,858 - 0,927	+0,011	0,137
M5: логист. регрессия (клин.)	0,908	0,878 - 0,938	+0,024	<0,050
M6: логист. регрессия (полная)	0,920	0,889 - 0,951	+0,036	<0,050
Примечание - 95% ДИ рассчитаны методом перцентилей. Н/д - значение не определялось ввиду однофакторности модели.				

Таблица 39 - Показатели инкрементальной ценности генетического компонента (rs9515199)

Показатель	Значение	95% ДИ (bootstrap)	p-значение	Интерпретация
Δ AUC	+0,012	-0,000 - +0,026	0,137	Незначимо
NRI (общий)	-0,234	-0,261 - +0,607	0,118	Незначимо
NRI (случаи)	0,000	н/д	н/д	Улучшения нет
NRI (контроль)	+0,377	н/д	н/д	Улучшение реклассификации
IDI	0,0025 (0,25%)	+0,000 - +0,026	н/д	Незначимо
Примечание - NRI и IDI рассчитаны при сравнении полной модели (M4) с клинической (M3). p-значения получены методом бутстрап-пермутации (B = 1000). Н/д – показатель отдельно не рассчитывался.				

Сравнительный анализ выявил несколько ключевых закономерностей. Клиническая шкала (M3) демонстрирует дискриминационную способность ($AUC = 0,884$; 95 % ДИ 0,849-0,915), сопоставимую с однофакторной моделью на основе АГ (M1, $AUC = 0,880$; 0,844-0,912). Добавление генетического маркера rs9515199 (M3 $\rightarrow$ M4) приводит к приросту AUC на 0,011, и статистической значимости не достигает (тест ДеЛонга, $p = 0,137$).

Логистическая регрессия закономерно превосходит балльные шкалы по AUC (M5: 0,908; M6: 0,920), что отражает преимущества непрерывного взвешивания предикторов по сравнению с округленными баллами. Вместе с тем балльная шкала обладает очевидным практическим преимуществом - она применима без вычислительных инструментов непосредственно на приеме.

Полученные данные позволяют сформулировать взвешенную оценку роли генетического компонента в разработанном алгоритме. С клинической точки зрения генотипирование rs9515199 не приводит к значимому улучшению реклассификации пациентов (NRI незначим) и, с учетом стоимости молекулярно-генетического исследования, не является обязательным компонентом скрининговой шкалы риска ВК на данном этапе. Вместе с тем научная значимость данного результата принципиально иная. Настоящее исследование впервые устанавливает, что С-аллель rs9515199, являющийся фактором риска в европейских популяциях ($OR = 1,24-1,28$), в данной казахстанской выборке встречался реже у пациентов с ВК (нескорректированные $OR = 0,23-0,50$ в различных моделях наследования, кроме сверхдоминантной). Это не только меняет понимание патогенеза ВК в данной этнической группе, но и обосновывает необходимость масштабных популяционно-специфичных генетических исследований. На выборке большего размера инкрементальная ценность rs9515199 может оказаться статистически и клинически значимой - что является приоритетным направлением дальнейших исследований.

Полиморфизм rs9515199 обладает самостоятельной научной значимостью как популяционно-специфический генетический фактор риска ВК, однако его дополнительный вклад в улучшение прогностической способности клинической модели является ограниченным и требует подтверждения на более крупных выборках.

3.9 Балльная шкала риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции: категории суммарного балла и пример расчета

Балльная шкала была сформирована на основе β -коэффициентов многофакторной логистической регрессии. Для повышения практической применимости модели коэффициенты были нормированы и округлены до целых значений. Наибольший вес получили клинические факторы (артериальная гипертензия, сахарный диабет и употребление алкоголя), каждому из которых

присвоено по 2 балла, тогда как генетическому маркеру rs9515199 присвоен 1 балл.

На основе округленных β -коэффициентов разработана балльная шкала риска ВК (авторское свидетельство Республики Казахстан № 71562) [24], интегрирующая три модифицируемых клинических фактора (артериальную гипертензию, сахарный диабет, употребление алкоголя) и генетический маркер (полиморфизм rs9515199 гена *COL4A2*). Категории риска определены на основе суммарного балла, рассчитанного по шкале. Оптимальный порог отсечения (2 балла) определен по максимальному индексу Юдена в ROC-анализе. Категории риска представлены в Таблице 40.

Таблица 40 - Категории риска ВК

Суммарный балл	Категория риска
0 - 1	Низкий
2 - 4	Умеренный
5 - 6	Высокий
7 (максимум по шкале)	Очень высокий

Примечание - Максимально возможный суммарный балл по шкале составляет 7 (2 балла $\times$ 3 клинических фактора + 1 балл за генотип). Категории риска скорректированы выше с учётом фактического диапазона шкалы (0-7 баллов). Категория «очень высокий риск» является расчётной.

Таким образом, разработанная шкала позволяет стратифицировать пациентов казахской национальности по категориям риска и определить оптимальную тактику профилактического наблюдения (Рисунок 10).



Рисунок 10 - Блок - схема прогнозирования риска ВК

При оптимальном пороге отсечения (≥ 2 балла), определённом по максимальному индексу Юдена, чувствительность шкалы составила 100%, специфичность - 68,8%, положительная предсказательная ценность - 75,3%, отрицательная предсказательная ценность - 100%. AUC самой балльной шкалы на данных выборки составила 0,895, при 95 % ДИ 0,858-0,927, что согласуется с приведёнными выше оценками AUC для клинической и полной логистических моделей (0,908 и 0,920). При пороге ≥ 4 балла специфичность достигает 97,4% при чувствительности 33,6%, что может быть полезно для выделения группы наиболее высокого риска, нуждающейся в приоритетном профилактическом наблюдении (Таблица 41)

Таблица 41 - Диагностические характеристики балльной шкалы риска ВК при различных порогах отсечения

Порог ($\geq$ баллов)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
1	100,0	50,6	65,8	100,0
2 (оптимальный по индексу Юдена)	100,0	68,8	75,3	100,0
3	67,8	86,4	82,5	73,9
4	33,6	97,4	92,5	60,7
5	17,1	98,1	89,3	55,5
6	1,4	100,0	100,0	51,7

Примечание - Se - чувствительность, Sp - специфичность, PPV - положительная предсказательная ценность, NPV - отрицательная предсказательная ценность. Чувствительность 100% при пороге ≥ 2 балла в значительной мере обусловлена тем, что артериальная гипертензия присутствовала у 100% пациентов основной группы и уже сама по себе даёт 2 балла; таким образом, показатель отражает распространённость АГ в выборке, а не самостоятельную дискриминационную способность прочих компонентов шкалы.

3.10 Ограничения исследования и обсуждение полученных результатов

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Хотя априорный расчет размера выборки показал минимальную необходимую численность в 194 человека, а фактическая выборка составила 327 человек, что превышает расчетную на 68%, данный объем остается относительно небольшим по сравнению с крупными международными генетическими консорциумами, насчитывающими десятки тысяч участников [17, с. 918-926; 70, с. 1829-1839]. Это ограничивает статистическую мощность для обнаружения слабых генетических эффектов (например, для SNP с низкой частотой минорного

аллеля) и возможность проведения расширенного стратифицированного анализа по подгруппам.

Отсутствие внешней валидации разработанного прогностического алгоритма на независимой казахской когорте является одним из основных ограничений. Хотя внутренняя валидация методом бутстрапа ($B=1000$) подтвердила стабильность моделей, для подтверждения обобщаемости результатов требуется проверка алгоритма на выборках из других регионов Казахстана, что составляет приоритетное направление будущих исследований.

В работе изучены только три однонуклеотидных полиморфизма гена *COL4A2* (rs9515199, rs9521732, rs9521733), выбранных на основании данных европейских мета-анализов [17, с. 918-926; 70, с. 1829-1839]. Полногеномный подход (GWAS) или секвенирование следующего поколения могли бы выявить дополнительные генетические варианты, включая редкие мутации с более сильным фенотипическим эффектом, а также полиморфизмы в других генах-кандидатах (*APOE*, *ACE*, *MTHFR*) [11]. Функциональные исследования, направленные на изучение возможных молекулярных механизмов, связывающих полиморфизм rs9515199 с риском внутримозгового кровоизлияния (например, анализ экспрессии мРНК, репортерные анализы), в рамках настоящего исследования не проводились и требуют дальнейшего изучения.

Малый размер подгруппы лобарных внутримозговых кровоизлияний ($n=17$) и инфратенториальных кровоизлияний (мозжечок - 9, ствол - 6) не позволил провести полноценный стратифицированный анализ по локализации гематомы. Для оценки возможных различий между подтипами внутримозговых кровоизлияний необходимы исследования на более крупных выборках.

Одноцентровый дизайн исследования (пациенты только из Карагандинской области) и этническая однородность выборки (только этнические казахи) являются одновременно и сильной стороной (минимизация популяционной стратификации), и ограничением, поскольку результаты могут не быть полностью репрезентативными для смешанных популяций других регионов Казахстана или для представителей других этнических групп, проживающих в стране. Географическая и этническая однородность выборки позволила снизить влияние межпопуляционных различий на оценку генетических ассоциаций. Вместе с тем экстраполяция полученных результатов за пределы исследованной популяции требует осторожности и их подтверждения в независимых выборках из других регионов и этнических групп Казахстана.

Исследование не оценивало долгосрочный функциональный исход пациентов после ВК (по модифицированной шкале Рэнкина через 3-12 месяцев), что является важным направлением для будущих исследований.

Фактическая статистическая мощность исследования для основного SNP rs9515199 при $MAF = 0,40$, ожидаемом $OR = 1,30$ и доступных 146 случаях и 154 контролях составляет около 35 %, а не 80 %, что придаёт молекулярно-генетическому этапу эксплораторный характер. Кроме того полное разделение

данных по артериальной гипертензии делает величину её отношения шансов неинтерпретируемой и завышает оценки дискриминационной способности всех моделей. Также call rate rs9515199 составил 91,74 % (27 пропусков), что не позволяет считать базу полностью генотипированной. Дизайн «случай-контроль» не позволяет оценивать популяционную калибровку абсолютного риска, предсказательные ценности и клиническую полезность без внешней проспективной проверки.

Ограничения, связанные с качеством генотипирования отдельных вариантов. Для rs9521732 доля успешно установленных генотипов существенно различалась между группами (95,7 % против 80,0 %; $p = 1,0 \times 10^{-5}$), а распределение генотипов значимо отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга в сторону избытка гетерозигот в обеих группах, наиболее выражено среди пациентов ($F = -0,335$; $\chi^2 = 17,42$; $p = 3,0 \times 10^{-5}$). Указанные признаки свидетельствуют о недостаточном качестве аллельной дискриминации по данному варианту, в связи с чем результаты по rs9521732 приводятся как описательные и не включены в доказательную часть работы; полученное для него отсутствие ассоциации с внутримозговым кровоизлиянием не может рассматриваться ни как подтверждение, ни как опровержение такой ассоциации. Для rs9521733 отмечен менее выраженный, но статистически значимый избыток гетерозигот при сопоставимой между группами полноте генотипирования; результаты по данному варианту приводятся с соответствующей оговоркой. Контроль качества генотипирования rs9515199 - основного изучаемого варианта - признаков систематической ошибки не выявил.

Ограничения, связанные с организацией контроля качества генотипирования. В постановки не включались отрицательные контроли, повторное генотипирование части образцов для оценки воспроизводимости не проводилось, образцы со статусом no call исключались из анализа без повторного исследования. Вследствие этого воспроизводимость результатов генотипирования формально не оценивалась, а возможность контаминации, хотя и не подтверждается характером полученных распределений генотипов, не может быть исключена процедурно. Проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга и сопоставление частот аллелей с популяционными референсными данными использованы в качестве косвенных показателей качества генотипирования (раздел 3.3.1). Для окончательного подтверждения результатов необходимо повторное генотипирование не менее 10 % образцов вслепую с включением отрицательных контролей.

Настоящее диссертационное исследование представляет собой первое систематическое изучение клинико-генетических факторов риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции. Установлено, что независимыми факторами риска являются артериальная гипертензия, сахарный диабет (нескорректированный OR = 3,11; 95 % ДИ 1,19-8,09) и умеренное/тяжёлое употребление алкоголя (нескорректированный OR = 4,43; 95 % ДИ 2,12-9,27), причём при одновременном учёте всех факторов методом

Фёрта статистическую значимость сохраняет только употребление алкоголя, что согласуется с данными международных исследований. Вместе с тем величина эффекта сахарного диабета в настоящем исследовании превышала показатели, представленные в ряде мета-анализов, что может быть связано с особенностями исследуемой выборки и требует дальнейшего изучения на более крупных популяциях. Курение и ожирение статистически значимой ассоциации с риском внутримозгового кровоизлияния не продемонстрировали.

Изучение популяционного контекста показало, что различия заболеваемости спонтанным внутримозговым кровоизлиянием между этническими группами населения Карагандинской области выявляются только при возрастной стандартизации: заболеваемость у лиц казахской национальности в 1,47 раза выше, чем у представителей других этнических групп, тогда как по нестандартизованным показателям различия не обнаруживаются. Госпитальная летальность имеет противоположное направление, вследствие чего стандартизованная смертность населения между группами не различается. Данный результат продемонстрировал наличие популяционных особенностей заболевания в изучаемой этнической группе и обосновал целесообразность поиска популяционно-специфичных генетических детерминант, чему посвящена основная часть настоящего исследования.

Наиболее значимым результатом исследования является выявление ассоциации полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* со снижением вероятности развития внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции. При этом выявленная ассоциация сохранялась после учета клинических факторов риска и коррекции на множественные сравнения, что свидетельствует об устойчивости полученного результата в исследованной выборке. Особый интерес представляет противоположное направление ассоциации rs9515199 по сравнению с европейскими популяциями, что указывает на возможную популяционную специфичность генетического эффекта. Полученные результаты отличаются от данных европейских исследований, в которых данный вариант ассоциирован с повышенным риском заболевания [17, с. 918-926; 70, с. 1829-1839]. Возможными причинами выявленных различий могут быть особенности генетической структуры популяции, различия в частотах аллелей и характере неравновесия по сцеплению с другими вариантами генома. Однако для подтверждения данных предположений необходимы дополнительные популяционно-генетические исследования.

Разработанный прогностический алгоритм представляет собой инструмент для оценки риска внутримозгового кровоизлияния на основании клинических факторов и генетического маркера rs9515199. Модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность ($AUC = 0,920$; 95 % ДИ 0,889-0,951) и удовлетворительные показатели внутренней валидации, которые, однако, в значительной мере определяются 100-процентной представленностью артериальной гипертензии в основной группе. Вместе с тем дополнительный вклад генетического маркера в улучшение прогностических характеристик

модели оказался ограниченным, что требует дальнейшей проверки на независимых выборках. Полученные результаты подчеркивают важность проведения популяционно-специфичных исследований при разработке генетических моделей оценки риска заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спонтанное внутримозговое кровоизлияние (ВК) остается одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии и нейрохирургии, занимая второе место среди всех типов инсульта и характеризуясь высокими показателями летальности (30-35% в первые 30 дней) и инвалидизации [1, 3, 5]. В Казахстане ВК составляет 19% всех госпитализированных случаев инсульта, а пятилетняя выживаемость пациентов с ВК составляет 57,3% [3]. Существенные этнические различия в заболеваемости и факторах риска ВК обосновывают необходимость проведения популяционно-специфичных исследований, особенно в центральноазиатском регионе, где подобные работы ранее не проводились.

Настоящее диссертационное исследование представляет собой первое систематическое изучение клинико-генетических факторов риска спонтанного ВК в казахской популяции. В исследование типа «случай-контроль» были включены 327 человек (162 пациента с ВК и 165 контролей), сопоставимых по полу и возрасту. Все участники являлись этническими казахами с подтвержденным происхождением, что позволило минимизировать риск популяционной стратификации. Установлено, что независимыми модифицируемыми факторами риска являются артериальная гипертензия (100% среди пациентов), сахарный диабет (нескорректированный OR = 3,11; 95 % ДИ: 1,19-8,09) и умеренное/тяжелое употребление алкоголя (нескорректированный OR = 4,43; 95 % ДИ: 2,12-9,27); при одновременном учёте всех факторов методом пенализированной регрессии Фёрта статистическую значимость сохранило только употребление алкоголя (OR = 4,33; 1,09-17,22; $p = 0,037$), тогда как оценка для артериальной гипертензии численно нестабильна вследствие полного разделения данных.

Эпидемиологический анализ расширенной когорты ($n = 1657$) выявил, что у пациентов казахской национальности пик заболеваемости и смертности от ВК приходится на более молодой возраст (45-74 года) по сравнению с пациентами других этнических групп (60-74 лет), что подтверждает наличие популяционно-специфичных особенностей ВК в Казахстане.

Впервые получены данные о распределении вариантов гена *COL4A2* в казахской популяции. С-аллель rs9515199 встречался у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием существенно реже, чем в контрольной группе: частота С-аллеля составила 0,30 против 0,47 ($p = <0,001$). Направление ассоциации противоположно данным европейских мета-анализов, где рисковым является именно С-аллель (OR = 1,24-1,28) [17, 70]. Частота С-аллеля в контрольной группе (0,47) соответствует восточноазиатским показателям (0,47) и превышает европейские (0,40). Ассоциация устойчива к поправке на сахарный диабет, употребление алкоголя, возраст и пол и сохраняет значимость после коррекции на множественные сравнения. Вместе с тем оценить вклад полиморфизма дополнительно к артериальной гипертензии невозможно,

поскольку последняя присутствует у 100 % пациентов основной группы. Полиморфизмы rs9521732 и rs9521733 значимой ассоциации не показали. Модификация эффекта rs9515199 полом не подтверждена (тест взаимодействия $p = 0,175$).

Поскольку rs9515199 расположен в интроне гена *COL4A2* и не изменяет аминокислотную последовательность белка, выявленный протективный эффект, при наличии функциональной значимости, вероятнее всего реализуется через регуляторные механизмы (изменение сплайсинга, активность интронных регуляторных элементов, совместная регуляция *COL4A1/COL4A2*), а не через структуру белкового продукта, что требует дальнейшей функциональной валидации.

Разработанный прогностический алгоритм (авторское свидетельство Республики Казахстан № 71562) [24] интегрирует клинические (артериальная гипертензия, сахарный диабет, употребление алкоголя) и генетический (полиморфизм rs9515199) факторы. Полная модель демонстрирует высокую дискриминационную способность: AUC = 0,920 (95 % ДИ: 0,889-0,951) против 0,908 (0,878-0,938) для клинической модели; прирост $\Delta AUC = 0,012$ статистической значимости не достигает (тест ДеЛонга, $p = 0,137$). Следует подчеркнуть, что высокие значения AUC в значительной мере обусловлены 100-процентной представленностью артериальной гипертензии в основной группе. При пороге отсечения ≥ 2 балла чувствительность составила 100 %, специфичность - 68,8 %; при пороге ≥ 3 балла - 67,8 % и 86,4 % соответственно. Добавление генетического маркера rs9515199 не улучшило ни дискриминацию ($p = 0,137$), ни реклассификацию (IDI = 0,0025; непрерывный NRI = -0,234). В дизайне «случай-контроль» предсказательные ценности, калибровка абсолютного риска и анализ кривых принятия решений не являются популяционно валидными. Разработанный алгоритм следует рассматривать как предварительный инструмент стратификации риска, требующий внешней проспективной валидации до внедрения в клиническую практику.

Полученные результаты имеют существенное значение для понимания этнических особенностей патогенеза ВК и разработки популяционно-специфичных профилактических стратегий. Полученное направление ассоциации отличается от результатов, представленных в европейских популяциях, что подчеркивает критическую важность популяционно-специфичных генетических исследований и невозможность прямой экстраполяции западных данных на центральноазиатские популяции.

Цель и задачи диссертационной работы выполнены в полном объеме. Часть исходно сформулированных гипотез получила подтверждение, часть - не подтвердилась при независимой проверке; результаты, не нашедшие подтверждения, приведены с соответствующими оговорками в разделах 3.6-3.8 и 3.10.

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 Wolsink A., Cliteur M.P., van Asch C.J., Boogaarts H.D., Dammers R., Hannink G., et al. Intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of functional outcomes // *The Lancet Regional Health - Europe*. – 2024. – Vol. 49. – P. 101180.
- 5 van Asch C.J., Luitse M.J., Rinkel G.J., van der Tweel I., Algra A., Klijn C.J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9, №2. – P. 167-176.
- 6 Tursynov N.I., Muratbekova Sh.S., Grigolashvili M.A. Медико-статистический анализ острых цереброваскулярных заболеваний: исследование в Карагандинской области, Республика Казахстан // *Nauka i Zdravookhranenie*. – 2021. – Vol. 23, №4. – P. 147-154.
- 7 Yrysova M.B., Yrysov K.B., Samudinova T.T., et al. Long-term tendency and risk factors for stroke in Bishkek // *Heart, Vessels and Transplantation*. – 2023. – Vol. 7, №2.
- 8 O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S., Xavier D., Liu L., Zhang H., et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388, №10046. – P. 761-775.
- 9 Jalink W.M., Wiegertjes K., Rinkel G.J., Algra A., Ruiz-Sandoval J.L., van der Worp H.B., et al. Location-specific risk factors for intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95, №13. – P. e1807-e1818.
- 10 NCBI dbSNP. Reference SNP (rs) Report: rs9515199. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9515199#frequency_tab. – (дата обращения: 25.07.2026).
- 11 Chen Y.C., Chang K.H., Chen C.M. Genetic Polymorphisms Associated with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19, №12. – P.3879.
- 12 Guo H., You M., Wu J., Chen A., Wan Y., Gu X., Tan S., Xu Y., He Q., Hu B. Genetics of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Risk and Outcome // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – P. 874962.
- 13 Porcari G.S., Rashid R.N., Mulvihill C.A., Beslow L.A., Dubbs H.A., et al. Stratification of Phenotypes in Childhood-Onset *COL4A1/COL4A2* -Related Disorders

Based on Age of Presentation // *Neurology: Genetics*. – 2026. – Vol. 12, №3. – P. e200386.

14 Massoudi D., Miner J.H., Gould D.B. Collagen IV in Gould syndrome and Alport syndrome // *Nature Reviews Nephrology*. – 2025. – Vol. 21, №11. – P. 778-793.

15 Jeanne M., Labelle-Dumais C., Jorgensen J., Kauffman W.B., Mancini G.M., Favor J., et al. *COL4A2* mutations impair *COL4A1* and *COL4A2* secretion and cause hemorrhagic stroke // *The American Journal of Human Genetics*. – 2012. – Vol. 90, №1. – P. 91-101.

16 Song G., Liu X., Lu Z., Guan J., Chen X., Li Y., Liu G., Wang G., Ma F. Relationship between stress hyperglycaemic ratio (SHR) and critical illness: a systematic review // *Cardiovascular Diabetology*. – 2025. – Vol. 24, №1. – P. 188.

17 Rannikmäe K., Davies G., Thomson P. A., Bevan S., Devan W. J., et al. Common variation in *COL4A1*/*COL4A2* is associated with sporadic cerebral small vessel disease // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84, №9. – P. 918-926.

18 Shi S., Zheng Z., Chen W., Song Y., Dou K. Low density lipoprotein cholesterol but not statins is the direct cause of intracerebral hemorrhage // *European Journal of Pharmacology*. – 2025. – Vol. 998. – P. 177443.

19 Yamada Y., Kato K., Oguri M., Horibe H., Fujimaki T., Yasukochi Y., et al. Identification of nine genes as novel susceptibility loci for early-onset ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage // *Biomedical Reports*. – 2018. – Vol. 9, №1. – P. 8-20.

20 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.

21 Seidually M., Blazyte A., Jeon S. et al. Decoding a highly mixed Kazakh genome // *Human Genetics*. — 2020. — Vol. 139, № 5. — P. 557–568.

22 Gregório T., Pipa S., Cavaleiro P., Atanásio G., Albuquerque I., Chaves P.C., Azevedo L. Assessment and Comparison of the Four Most Extensively Validated Prognostic Scales for Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review with Meta-analysis // *Neurocritical Care*. – 2019. – Vol. 30, №2. – P. 449-466.

23 Sembill J.A., Gerner S.T., Volbers B., Bobinger T., Lucking H., Kloska S.P., et al. Validation of the MAX ICH score in a large cohort of patients with intracerebral hemorrhage // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48, №10. – P. 2904-2909.

24 Авторское свидетельство № 71562. Алгоритм прогнозирования риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния на основе клинико-генетических факторов / Муратбекова Ш.С. – Республика Казахстан, 6 мая 2026.

25 Wang H., Lin J., Zhao F., Zhang X., Wang L., Zhang C., et al. Burden of intracerebral hemorrhage in Asia from 1990 to 2030: a population-based study // *Neuroepidemiology*. – 2026. – Vol. 60, №1. – P. 55-68.

26 Krishnamurthi R.V., Ikeda T., Feigin V.L. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage:

- a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 // *Neuroepidemiology*. – 2020. – Vol. 54, №2. – P. 171-179.
- 27 Стандартизованные коэффициенты смертности по основным классам причин смерти в Республике Казахстан за 2020 год: экспресс-информация № 6453-вн от 20 августа 2021 г. – Астана: Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан, 2021.
- 28 Muratbekova S., Grigolashvili M., Beisembayeva M., et al. Age, Sex, and Ethnic Differences in Intracerebral Haemorrhage in Karaganda Region, Kazakhstan, 2018-2020 // *National Journal of Community Medicine*. – 2026. – Vol. 17, №1. – P. 63–66.
- 29 Venketasubramanian N., Yoon B.W., Pandian J., Navarro J.C. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review // *Journal of Stroke*. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 286–294.
- 30 Zille M., Farr T.D., Keep R.F., Römer C., Xi G., Boltze J. Novel targets, treatments, and advanced models for intracerebral haemorrhage // *eBioMedicine*. – 2022. – Vol. 76. – P. 103880.
- 31 Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications // *The Lancet Neurology*. – 2019. – Vol. 18, №7. – P. 684–696.
- 32 Wang J., Chen Y., Liang J., Cao M., Shen J., Ke K. Study of the pathology and the underlying molecular mechanism of tissue injury around hematoma following intracerebral hemorrhage // *Molecular Medicine Reports*. – 2021. – Vol. 24, №4. – P. 702.
- 33 PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *The Lancet*. – 2001. – Vol. 358, №9287. – P. 1033–1041.
- 34 Ariyada K., Yamagishi K., Kihara T., Muraki I., Imano H., Kokubo Y., et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage by five specific bleeding sites: Japan Public Health Center-based Prospective Study // *European Stroke Journal*. – 2025. – Vol. 10, №2. – P. 600-609.
- 35 Rajendran N.K., Liu W., Cahill P.A., Redmond E.M. Alcohol and vascular endothelial function: Biphasic effect highlights the importance of dose // *Alcohol, Clinical & Experimental Research*. – 2023. – Vol. 47, №8. – P. 1467–1477.
- 36 Cheng Y., Ma X., Belfield K.D., Haorah J. Biphasic Effects of Ethanol Exposure on Waste Metabolites Clearance in the CNS // *Molecular Neurobiology*. – 2021. – Vol. 58, №8. – P. 3953–3967.
- 37 Schmölders R.S., Hoffmann T., Hermsen D., Bernhard M., Boege F., Lau M., Hartung B. Evaluation of alcohol intoxication on primary and secondary haemostasis – results from comprehensive coagulation testing // *International Journal of Legal Medicine*. – 2025. – Vol. 139, №4. – P. 1797-1808.
- 38 Jin L., Jagatheesan G., Lynch J., Guo L., Conklin D.J. Crotonaldehyde-induced vascular relaxation and toxicity: Role of endothelium and transient receptor potential ankyrin-1 (TRPA1) // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2020. – Vol. 398. – P. 115012.

- 39 Piano M.R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System // Alcohol Research: Current Reviews. – 2017. – Vol. 38, №2. – P. 219–241.
- 40 Schupper A.J., Khorasanizadeh M., Rossitto C.P., Foster L.D., Kellner C.P., et al. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Hematoma Expansion in Primary Intracerebral Hemorrhage: Analysis From a Randomized Clinical Trial // Journal of the American Heart Association. – 2023. – Vol. 12, №15. – P. e030431.
- 41 Curro C.T., Ferrari F., Merlino G., Moraru S., Bax F., et al. Stress hyperglycemia indexes and early neurological deterioration in spontaneous intracerebral hemorrhage // Neurological Sciences. – 2025. – Vol. 46, №7. – P. 3135-3145.
- 42 Wang Z., Wang J., Wang J., Liao Y., Hu X., Wang M. The obesity paradox in intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1255538.
- 43 Sun H., Zhong Y., Liao L., Wu J., Xu H., Ma J. Obesity and hypertension mediate the effect of education on deep intracerebral hemorrhage: A Mendelian randomization study // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2024. – Vol. 33, №8. – P. 107758.
- 44 Li W., Wu C., Li W., Li L. LDL-cholesterol lowering agents (statins and PCSK9 inhibitors) and the risk of intracerebral hemorrhage: A network meta-analysis // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2025. – Vol. 34, №2. – P. 108224.
- 45 Shoamanesh A., Selim M. Use of Lipid-Lowering Drugs After Intracerebral Hemorrhage // Stroke. – 2022. – Vol. 53, №7. – P. 2161-2170.
- 46 Larsson S.C., Chen J., Gill D., Burgess S., Yuan S. Risk factors for intracerebral hemorrhage: genome-wide association study and Mendelian randomization analyses // Stroke. – 2024. – Vol. 55, №6. – P. 1582–1591.
- 47 McNeilly S., Thomson C.R., Gonzalez-Trueba L., Fong Z., Sin Y.Y., Loughrey C.M., et al. Collagen IV deficiency causes hypertrophic remodeling and endothelium-dependent hyperpolarization in small vessel disease with intracerebral hemorrhage // eBioMedicine. – 2024. – Vol. 107. – P. 105315.
- 48 Guey S., Hervé D. Main features of *COL4A1* - *COL4A2* related cerebral microangiopathies // Cerebral Circulation - Cognition and Behavior. – 2022. – Vol. 3. – P. 100140.
- 49 Labelle-Dumais C., Schuitema V., Hayashi G., Hoff K., Gong B., Dao D.Q., et al. *COL4A1* mutations cause neuromuscular disease with tissue-specific mechanistic heterogeneity // The American Journal of Human Genetics. – 2019. – Vol. 104, №5. – P. 847-860.
- 50 Hausman-Kedem M., Ben-Sira L., Kidron D., Ben-Shachar S., Straussberg R., Marom D., et al. Deletion in *COL4A2* is associated with a three-generation variable phenotype: from fetal to adult manifestations // European Journal of Human Genetics. – 2021. – Vol. 29, №11. – P. 1654-1662.
- 51 Tambala D., Vassar R., Snow J., Balestrini S., Bersano A., Guey S., et al. *COL4A1* and *COL4A2* -related disorders: clinical features, diagnostic guidelines, and management // Genetics in Medicine. – 2025. – Vol. 27, №9. – P. 101514.

- 52 Meuwissen M.E., Halley D.J., Smit L.S., Lequin M.H., Cobben J.M., de Coe R., et al. The expanding phenotype of *COL4A1* and *COL4A2* mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature // *Genetics in Medicine*. – 2015. – Vol. 17, №11. – P. 843-853.
- 53 Coste T., Vincent-Delorme C., Stichelboud M., Devisme L., Gelot A., Deruy I., et al. *COL4A1/ COL4A2* variants and hereditary platelet dysfunction in fetuses with intracranial hemorrhage // *Prenatal Diagnosis*. – 2022. – Vol. 42, №5. – P. 601-610.
- 54 Burns A., Hug J. Infantile hemiparesis and porencephaly due to a *COL4A1* mutation: Gould syndrome // *BMJ Case Reports*. – 2024. – Vol. 17, №2. – P. e259103.
- 55 Zhuang X., Xu S., Chen C., Wang Y., Hu F., Cai B. Late-onset intracerebral hemorrhage associated with *COL4A1* variants: clinical and genetic perspectives // *Neurological Sciences*. – 2026. – Vol. 47, №1. – P. 97.
- 56 Muhammad A., Nosrati M.S.S., Dostmohammadi A., Khorasanian R., Severino M., Doustmohammadi M., et al. Biallelic *COL4A2* variants associated with brain small vessel disease and brain malformations // *Clinical Genetics*. – 2026. – Vol. 109, №2. – P. 356-362.
- 57 Lee J.J., Patel S., Hinman J.D. Late-Onset *COL4A1* Mutation with Recurrent Ischemic and Hemorrhagic Strokes // *The Neurologist*. – 2024. – Vol. 29, №1. – P. 1-3.
- 58 Hervé D., Lesnik Oberstein S.A.J., Pipiras E., Kitzler T.M., Renard D., Morel H., et al. Duplication or triplication of *COL4A1* and *COL4A2* as a genetic cause of adult cerebral small vessel disease // *Stroke*. – 2026. – Vol. 57, №3. – P. 794-801.
- 59 Kuuluvainen L., Mönkäre S., Kokkonen H., Zhao F., Verkkoniemi-Ahola A., Schleutker J., et al. *COL4A1* and *COL4A2* gene duplication causes cerebral small vessel disease with recurrent early-onset ischemic strokes // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52, №10. – P. e624-e625.
- 60 Boyce D., McGee S., Shank L., Pathak S., Gould D. Epilepsy and related challenges in children with *COL4A1* and *COL4A2* mutations: a Gould Syndrome patient registry // *Epilepsy & Behavior*. – 2021. – Vol. 125. – P. 108365.
- 61 Shi J., Lin J., Bai J., Wang H., Zhang B., Feng J., et al. Phenotype and surgical management of drug-resistant epilepsy in patients with *COL4A1* and *COL4A2* variants // *Epilepsia Open*. – 2025. – Vol. 10, №3. – P. 725-735.
- 62 Chen L., Li X., Xie F., Hu X., Liu W. Cerebral small vessel disease associated with *COL4A1* and *COL4A2* gene duplication: clinical and MRI features mimicking CADASIL // *Neurological Sciences*. – 2025. – Vol. 46, №8. – P. 3987-3991.62
- 63 Itai T., Miyatake S., Taguri M., Nozaki F., Ohta M., Osaka H., et al. Prenatal clinical manifestations in individuals with *COL4A1/2* variants // *Journal of Medical Genetics*. – 2021. – Vol. 58, №8. – P. 505-513.
- 64 Maurice P., Guilbaud L., Garel J., Mine M., Dugas A., Friszer S., et al. Prevalence of *COL4A1* and *COL4A2* mutations in severe fetal multifocal hemorrhagic and/or ischemic cerebral lesions // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2021. – Vol. 57, №5. – P. 783-789.

- 65 George E., Vassar R., Mogga A., Li Y., Norton M.E., Gano D., et al. Spectrum of fetal intraparenchymal hemorrhage in *COL4A1/A2*-related disorders // *Pediatric Neurology*. – 2023. – Vol. 147. – P. 63-67.
- 66 Mao M., Kuo Y.M., Yu A.K., Labelle-Dumais C., Ou Y., Gould D.B. TGF β Signaling Dysregulation May Contribute to *COL4A1*-Related Glaucomatous Optic Nerve Damage // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2024. – Vol. 65, №5. – P. 15.
- 67 Kukulka N.A., Zarei S., Glass J., Bouska C., Schroder J., Sen K. *COL4A1*-related disorder as a mimic of congenital TORCHES infection—Expanding the clinical, neuroimaging and genotype spectrum // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2024. – Vol. 194, №11. – P. e63804.
- 68 Okano S., Shimada S., Tanaka R., Okayama A., Kajihama A., Suzuki N., et al. Life-threatening muscle complications of *COL4A1*-related disorder // *Brain and Development*. – 2020. – Vol. 42, №1. – P. 93-97.
- 69 Nicita F., Aiello C., Carboni A., Longo D., Bertini E., Travaglini L. Leukoencephalopathy with spot-like calcifications caused by recessive *COL4A2* variants // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2023. – Vol. 225. – P. 107584.
- 70 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.
- 71 Lei C., Ma X., Zhang H., Liu S., Wang Y., Chen X., et al. Ancestral origins and admixture history of Kazakhs // *Molecular Biology and Evolution*. – 2024. – Vol. 41, №7. – P. msae144.
- 72 Vaz-Drago R., Custódio N., Carmo-Fonseca M. Deep intronic mutations and human disease // *Human Genetics*. – 2017. – Vol. 136, №9. – P. 1093–1111.
- 73 Umans B.D., Battle A., Gilad Y. Where are the disease-associated eQTLs? // *Trends in Genetics*. – 2021. – Vol. 37, №2. – P. 109–124.
- 74 Marasco L.E., Kornblihtt A.R. The physiology of alternative splicing // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2023. – Vol. 24, №4. – P. 242–254.
- 75 Rogalska M.E., Vivori C., Valcárcel J. Regulation of pre-mRNA splicing: roles in physiology and disease, and therapeutic prospects // *Nature Reviews Genetics*. – 2023. – Vol. 24, №4. – P. 251–269.
- 76 Chiang H.L., Chen Y.T., Su J.Y., et al. Mechanism and modeling of human disease-associated near-exon intronic variants that perturb RNA splicing // *Nature Structural & Molecular Biology*. – 2022. – Vol. 29, №11. – P. 1043–1055.
- 77 Toropainen A., Stolze L.K., Örd T., et al. Functional noncoding SNPs in human endothelial cells fine-map vascular trait associations // *Genome Research*. – 2022. – Vol. 32, №3. – P. 409–424.
- 78 Yang W., Ng F.L., Chan K., et al. Coronary-Heart-Disease-Associated Genetic Variant at the *COL4A1/COL4A2* Locus Affects *COL4A1/COL4A2* Expression, Vascular Cell Survival, Atherosclerotic Plaque Stability and Risk of Myocardial Infarction // *PLoS Genetics*. – 2016. – Vol. 12, №7. – P. e1006127.

- 79 Nasser J., Bergman D.T., Fulco C.P., et al. Genome-wide enhancer maps link risk variants to disease genes // *Nature*. – 2021. – Vol. 593, №7858. – P. 238–243.
- 80 Vacik T., Raska I. Alternative intronic promoters in development and disease // *Protoplasma*. – 2017. – Vol. 254, №3. – P. 1201–1206.
- 81 Wong A.C.H., Rasko J.E.J. Splice and Dice: Intronic microRNAs, Splicing and Cancer // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, №9. – P. 1268.
- 82 Zholdybayeva E.V., Talzhanov Y.A., Aitkulova A.M., Tarlykov P.V., Kulmambetova G.N., et al. Genetic risk factors for restenosis after percutaneous coronary intervention in Kazakh population // *Human Genomics*. – 2016. – Vol. 10, №1. – P. 15.
- 83 Skvortsova L., Perfelyeva A., Khussainova E., Mansharipova A., Forman H.J., Djansugurova L. Association of *GCLM-588C/T* and *GCLC-129T/C* promoter polymorphisms of genes coding the subunits of glutamate cysteine ligase with ischemic heart disease development in Kazakhstan population // *Disease Markers*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 4209257.
- 84 Aitkaliyev A., Bekenova N., Vochshenkova T., Kassiyeva B., Benberin V. Polymorphism rs564398 of the *ANRIL* Gene as a Coronary-Artery-Disease-Associated SNP in Diabetic Patients of the Kazakh Population // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – Vol. 14, №21. – P. 2412.
- 85 Sikhayeva N., Bolatov A., Zholdybayeva E., Akhmetollayev I., Iskakova A. Association of *ADIPOQ* Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes and Obesity Risk in the Kazakh Population: A Case–Control and Population-Based Study // *Genes*. – 2024. – Vol. 15, №6. – P. 669.
- 86 Berkinbayev S., Rysuly M., Mussayev A., Blum K., Baitasova N., et al. Apolipoprotein Gene Polymorphisms (*APOB*, *APOC111*, *APOE*) in the Development of Coronary Heart Disease in Ethnic Groups of Kazakhstan // *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. – 2014. – Vol. 5, №2. – P. 216.
- 87 Taizhanova D., Bazarova N., Kalimbetova A., Bodaubay R., Zholdybayeva E., Abylkanov C. Association of Gene Polymorphism at Atrial Fibrillation in the Kazakh Population: Case–Control Study // *Genes*. – 2026. – Vol. 17, №1. – P. 84.
- 88 Abdrakhmanov A., Zholdybayeva E., Shaimerdinova A., Kulmambetova G., Abildinova S., et al. Genetic variants of *ABCB1* and *CES1* genes on dabigatran metabolism in the Kazakh population // *Caspian Journal of Internal Medicine*. – 2024. – Vol. 15, №3. – P. 499.
- 89 Akilzhanova A., Kairov U., Rakhimova S. et al. First complete genomes of Kazakhstan: first report of Next Generation Sequencing (NGS) data // *Central Asian Journal of Global Health*. – 2014. – Vol. 3, Suppl. – P. 146.
- 90 Kairov U., Molkenov A., Rakhimova S. et al. Whole-genome sequencing data of Kazakhstan individuals // *BMC Research Notes*. – 2021. – Vol. 14. – P. 45.
- 91 Kairov U., Molkenov A., Sharip A., et al. Whole-genome sequencing and analysis of genomic variants in Kazakhstan individuals // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – Vol. 13. – P. 902804.

- 92 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.
- 93 Widyadharma I.P.E., Krishna A., Soejitno A., Laksmidewi A.A.A.P., Tini K., Putra I.B.K., Budiarsa I.G.N., Indrayani I.A.S. Modified ICH score was superior to original ICH score for assessment of 30-day mortality and good outcome of non-traumatic intracerebral hemorrhage // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2021. – Vol. 209. – P. 106913.
- 94 Suo Y., Chen W.Q., Pan Y.S., Peng Y.J., Yan H.Y., et al. The max-intracerebral hemorrhage score predicts long-term outcome of intracerebral hemorrhage // *CNS neuroscience & therapeutics*. – 2018. – Vol. 24. – P. 1149–1155.
- 95 Dong W., Ma F., Li Y., Guan Q., Xing W., Chen H., Zhang R., Zhao X., Ji R. ICH-FOS for evaluating surgical outcomes in supratentorial spontaneous ICH: Toward precision neurosurgical care // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2026. – Vol. 145. – P. 111831.
- 96 Satopää J., Mustanoja S., Meretoja A., Putaala J., Kaste M., Niemelä M., Tatlisumak T., Strbian D. Comparison of all 19 published prognostic scores for intracerebral hemorrhage // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2017. – Vol. 379. – P. 103–108.
- 97 Pan B., Li F., Liu C., et al. Predicting functional outcomes of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage based on explainable machine learning models: a multicenter retrospective study // *Front Neurol*. – 2025. – Vol. 15. – P. 1494934.
- 98 Zhang Y., Ding Y., Yu C., Sun D., Pei P., Du H., et al. Predictive value of 8-year blood pressure measures in intracerebral haemorrhage risk over 5 years // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2024. – Vol. 31, №14. – P. 1702–1710.
- 99 Best J.G., Ambler G., Wilson D., et al. Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies // *The Lancet Neurology*. – 2021. – Vol. 20, №4. – P. 294–303.
- 100 Myserlis E.P., Georgakis, M.K., Demel S.L., Sekar P., Chung J., et al. A Genomic Risk Score Identifies Individuals at High Risk for Intracerebral Hemorrhage // *Stroke*. – 2023. – Vol. 54, №4. – P. 973–982.
- 101 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году: стат. сборник / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. – Нур-Султан, 2019. – 324 с.
- 102 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году: стат. сборник / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. – Нур-Султан, 2020. – 324 с.
- 103 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: стат. сборник / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. – Нур-Султан, 2021. – 324 с.

- 104 Регионы Казахстана: стат. сборник за 2020 год / Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. – Нур-Султан, 2020. – 456 с.
- 105 Толеу А.А., Альмуханова А.Б., Ермуханова Л.С. и др. Анализ смертности от инсульта в Казахстане: тенденции и результаты реформ здравоохранения // Фтизиопульмонология. – 2025. – Т. 1, №47. – С. 293–302.
- 106 Адильбеков Е. Б., Ахметжанова З. Б., Медуханова С. Г. Динамика развития инсультной службы Республики Казахстан // Kazakh Journal of Clinical Neuroscience. – 2018. – №Спецвыпуск 2. – С. 3-30.
- 107 Итоги Национальной переписи населения 2021 года / Агентство по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан, Бюро национальной статистики. – Астана, 2023. – 541 с.
- 108 Muratbekova S., Grigolashvili M., Kadyrova I., et al. Unraveling the association between *COL4A2* polymorphisms and intracerebral hemorrhage // Journal of Neurosciences in Rural Practice. – 2025. – Vol. 16. – P. 60–64.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты,
охраняемые авторским правом

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК
2026 жылғы «6» мамыр № 71562

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
МУРАТБЕКОВА ШЫНАР САБИТОВНА

Авторлық құқық объектісі: ғылыми туынды

Объектінің атауы: Алгоритм прогнозирования риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния на основе клинико-генетических факторов

Объектіні жасаған күні: 01.05.2026

Құжат түрлері меншік жүйесінің <http://www.kazpatent.kz/niz/saytymyn>
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

С. Ахметов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 71562 от «6» мая 2026 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
МУРАТБЕКОВА ШЫНАР САБИТОВНА

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Алгоритм прогнозирования риска развития спонгиозного внутримозгового кровоизлияния на основе клинко-генетических факторов

Дата создания объекта: 01.05.2026



Копия свидетельства: <http://www.kazpatent.kz/rus/svidetelnyy>
"Авторский край". Бесплатная текстовая база: <http://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <http://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

С. Ахметов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акты внедрения



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ТОО «Городской
центр первичной медико-санитарной
помощи» Баширова Т.П.

« 5 » _____ 2026 г.

АКТ

ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

ТОО «Городской центр первичной медико-санитарной помощи»
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Алгоритм прогнозирования риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния на основе клинико-генетических факторов».

Работа включена в материалы грантового проекта Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан по научно-исследовательскому проекту ИРН АР08957527 «Прогностическая оценка влияния клинико-генетических факторов на риск развития и характер течения заболевания при спонтанном внутримозговом кровоизлиянии».

(республиканского, областного, областного планов внедрения)

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов:
внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,
журнальных статей, диссертации, монографии - указать)

Форма внедрения: Внедрение алгоритма прогнозирования риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции, на основе интеграции клинических факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, употребление алкоголя) и генетического маркера (полиморфизм rs9515199 гена COL4A2) с возможностью использования в виде расчетной формулы или таблицы. Алгоритм применяется в условиях организаций первичной медико-санитарной помощи, для стратификации риска и принятия решений о первичной профилактике спонтанного внутримозгового кровоизлияния.

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении)

лекции, семинары, подготовке на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственный за внедрение и исполнители Муратбекова Ш. С., Е.В., Григолашвили М. А.
Эффективность внедрения:

Прогностическая (диагностическая): Повышение точности оценки индивидуального риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния у лиц казахской национальности (AUC=0.895). Объективизация клинического решения, снижение ошибок стратификации риска, возможность уверенно исключить высокий риск при балле ≤ 2 (отрицательная предсказательная ценность 100%).

Социальная: Раннее выявление лиц с высоким риском ВК на уровне ПМСП. Снижение инвалидизации и смертности от ВК в казахской популяции. Повышение доступности персонализированной первичной профилактики.

Экономическая: Снижение затрат на лечение и реабилитацию пациентов с ВК за счёт предотвращения заболевания. Оптимизация расходов на скрининг, госпитализацию и нейровизуализацию путём адресного выделения групп высокого риска.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендуется более широкое внедрение разработанного алгоритма прогнозирования риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния в клиническую практику организаций первичной медико-санитарной помощи с целью повышения качества первичной профилактики

цереброваскулярных заболеваний и минимизации субъективных ошибок при стратификации пациентов казахской национальности по группам риска.

Сроки внедрения: 2026 год

Председатель комиссии:

Заместитель директора по терапии

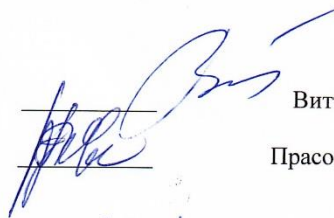
Заместитель директора по качеству
медицинской помощи

Члены, ответственные за внедрение:

Заведующая кафедры неврологии,
психиатрии и реабилитологии,

к.м.н., ассоциированный профессор

Врач невролог, преподаватель
кафедры неврологии, психиатрии
и реабилитологии



Витт С.В.

Прасолова В.Г.



Григолашвили М. А.



Муратбекова Ш.С.



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор КГП на ПХВ

«Больницы города Сарани»

Рахимбеков А.М.

2026 г.

**АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

КГП на ПХВ «Больница города Сарани»
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Алгоритм прогнозирования риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния на основе клинико-генетических факторов».

Работа включена в материалы грантового проекта Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан по научно-исследовательскому проекту ИРН АР08957527 «Прогностическая оценка влияния клинико-генетических факторов на риск развития и характер течения заболевания при спонтанном внутримозговом кровоизлиянии».

(республиканского, областного, областного планов внедрения)

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов:
внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,
журнальных статей, диссертации, монографии - указать)

Форма внедрения: Внедрение алгоритма прогнозирования риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния в казахской популяции, на основе интеграции клинических факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, употребление алкоголя) и генетического маркера (полиморфизм rs9515199 гена COL4A2) с возможностью использования в виде расчетной формулы или таблицы. Алгоритм применяется в условиях организаций первичной медико-санитарной помощи, для стратификации риска и принятия решений о первичной профилактике спонтанного внутримозгового кровоизлияния.

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении

лекции, семинары, подготовке на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственный за внедрение и исполнители Муратбекова Ш. С., Шаяхметова Е.В., Григолашвили М. А.

Эффективность внедрения:

Прогностическая (диагностическая): Повышение точности оценки индивидуального риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния у лиц казахской национальности (AUC=0,895). Объективизация клинического решения, снижение ошибок стратификации риска, возможность уверенно исключить высокий риск при балле ≤ 2 (отрицательная предсказательная ценность 100%).

Социальная: Раннее выявление лиц с высоким риском ВК на уровне ПМСП. Снижение инвалидизации и смертности от ВК в казахской популяции. Повышение доступности персонализированной первичной профилактики.

Экономическая: Снижение затрат на лечение и реабилитацию пациентов с ВК за счёт предотвращения заболевания. Оптимизация расходов на скрининг, госпитализацию и нейровизуализацию путём адресного выделения групп высокого риска.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендуется более широкое внедрение разработанного алгоритма прогнозирования риска спонтанного внутримозгового кровоизлияния в клиническую практику организаций первичной медико-санитарной помощи с целью повышения качества первичной профилактики

цереброваскулярных заболеваний и минимизации субъективных ошибок при стратификации пациентов казахской национальности по группам риска.

Сроки внедрения: 2026 год

Председатель комиссии:

Заместитель директора по терапии
Заместитель директора по качеству
медицинской помощи

Члены, ответственные за внедрение:

Заведующая кафедры неврологии,
психиатрии и реабилитологии,
к.м.н., ассоциированный профессор
Врач невролог, преподаватель
кафедры неврологии, психиатрии
и реабилитологии



Витт С.В.

Прасолова В.Г.



Григолашвили М. А.



Муратбекова И.С.



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по академической и социальной работе НАС КМУ
 Должность руководителя организации (куда внедряются результаты)
 Даулеткалиева Жания Абаевна

06.05.2026

АКТ внедрения

результатов научно-исследовательских, научно-технических работ (или)
 результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. Наименование: «Алгоритм прогнозирования риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния на основе клинико-генетических факторов».

2. Краткая аннотация: Разработан и валидирован алгоритм прогнозирования риска развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния (ВК) в казахской популяции, интегрирующий клинические факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, употребление алкоголя) и генетический маркер (полиморфизм rs9515199 гена COL4A2). Алгоритм представлен в виде математической модели (логистическое регрессионное уравнение) и упрощённой балльной шкалы риска

Алгоритм позволяет стратифицировать лиц казахской национальности по категориям риска и определять тактику первичной профилактики ВК. Результаты исследования используются в образовательном процессе при преподавании дисциплин неврологического профиля. Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP08957527).

3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический).

Социальный эффект: Повышение качества подготовки студентов и интернов за счет внедрения современных методов клинико-лабораторной диагностики и принципов доказательной медицины. Формирование клинического мышления и навыков интерпретации данных генетических факторов риска.

Экономический эффект: Косвенный, обусловлен снижением затрат системы здравоохранения за счет подготовки специалистов, владеющих современными диагностическими подходами и способных оптимизировать клинические решения.

4. Место и дата внедрения: НАО «Карагандинский медицинский университет», кафедра неврологии, психиатрии и реабилитологии, 2026 год

5. Форма внедрения: Использование результатов научного исследования в образовательном процессе при проведении лекций, практических занятий и самостоятельной работы обучающихся (СРОП), включая разбор клинических случаев, обучение методам профилактики внутримозгового кровоизлияния и применению клинико-лабораторных моделей в клинической практике.

Представители заявителя
 зав. каф. Неврологии, психиатрии и
 реабилитологии НАО КМУ
 к.м.н., ассоциированный профессор
 Григолашвили М. А.
 Исполнитель Муратбекова Ш.С.

Представители организации, в которую
 внедряются результаты НИР

Декан школы медицины НАО КМУ
 Бокаева А. Б.