UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

Геморрагик инсультда қайта инсульт ва ноқулай клиник оқибатларнинг прогностик биомаркерлари: адабиётлар таҳлили

У.Д.Шодиев[1]
udaniyarovich55@gmail.com
Г.С.Рахимбаева[2]
[1] Тошкент давлат тиббиёт университети Неврология ва тиббий психология кафедраси ассистенти,т.ф.н.
[2] Тошкент давлат тиббиёт университети Неврология ва тиббий психология кафедраси мудири, т.ф.д.,проф.

Аннотация.Геморрагик инсульт (ГИ) юқори ўлим, ногиронлик ва қайталанувчи инсульт хавфи билан тавсифланувчи долзарб цереброваскуляр касалликлардан бири ҳисобланади. Гарчи инсульт ҳолатларининг асосий қисми ишемик турга тўғри келса-да, геморрагик инсульт клиник жиҳатдан оғир кечиши ва юқори леталлик даражаси билан ажралиб туради. Айниқса, паст ва ўрта даромадли мамлакатларда ГИ нинг тарқалиши ва ижтимоий-иқтисодий юки юқори бўлиб қолмоқда. Гематоманинг кенгайиши, иккиламчи мия шикастланиши ва қайталанувчи қон қуйилишлар нохуш клиник натижаларнинг асосий сабаблари ҳисобланади. Шу муносабат билан эрта прогнозлаш ва хавф стратификацияси муҳим аҳамият касб этади.Сўнгги йилларда цистатин С, ММР-9, фактор Ха, гомоцистеин каби биомаркерларнинг диагностик ва прогностик аҳамиятига қизиқиш ортиб бормоқда. Ушбу биомаркерлар нейронал шикастланиш, яллиғланиш жараёнлари ва қон-мия тўсиғи бузилишини акс эттириб, геморрагик инсульт оқибатлари ҳамда қайталаниш хавфини баҳолаш имконини беради. Ҳозирги вақтда ГИ учун универсал прогноз модели мавжуд эмаслиги мазкур йўналишда қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: Геморрагик инсульт, биомаркерлар, цистатин С, ММР-9, фактор Ха, гомоцистеин прогнозлаш, қайталанувчи инсульт, нейронал шикастланиш, қон-мия тўсиғи, хавф стратификацияси.

Аннотация: Геморрагический инсульт (ГИ) является одной из наиболее актуальных цереброваскулярных патологий, характеризующихся высокой смертностью, инвалидизацией и риском повторного инсульта. Несмотря на преобладание ишемического инсульта в общей структуре инсультов, геморрагический инсульт отличается более тяжелым клиническим течением и высоким уровнем летальности. Особенно значительным остается медико-социальное и экономическое бремя ГИ в странах с низким и средним уровнем дохода. Основными причинами неблагоприятных клинических исходов являются увеличение объема гематомы, вторичное повреждение головного мозга и повторные кровоизлияния, что определяет важность раннего прогнозирования и стратификации риска.В последние годы возрастает интерес к диагностическому и прогностическому значению биомаркеров, таких как цистатин С, ММР-9, фактор Ха, гомоцистеин. Данные биомаркеры отражают процессы нейронального повреждения, воспаления и нарушения гематоэнцефалического барьера, что позволяет оценивать риск неблагоприятных исходов и рецидива геморрагического инсульта. Отсутствие универсальной прогностической модели при ГИ свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, биомаркеры, цистатин С, ММР-9, фактор Ха, гомоцистеин прогнозирование, повторный инсульт, нейрональное повреждение, гематоэнцефалический барьер, стратификация риска.

Abstract : Hemorrhagic stroke (HS) is one of the most significant cerebrovascular disorders associated with high mortality, disability, and risk of recurrent stroke. Although ischemic stroke accounts for the majority of stroke cases, hemorrhagic stroke is characterized by a more severe clinical course and higher fatality rates. The medical, social, and economic burden of HS remains particularly high in low- and middle-income countries. Hematoma expansion, secondary brain injury, and recurrent hemorrhage are considered the main causes of unfavorable clinical outcomes, highlighting the importance of early prognosis and risk stratification.

In recent years, increasing attention has been paid to the diagnostic and prognostic value of biomarkers such as cystatin C, MMP-9, factor Xa, homocysteine. These biomarkers reflect neuronal injury, inflammatory processes, and blood–brain barrier disruption, enabling assessment of unfavorable outcomes and recurrence risk in hemorrhagic stroke. The absence of a universal prognostic model for HS indicates the need for further research in this field.

Keywords: hemorrhagic stroke, biomarkers, cystatin C, MMP-9, factor Xa, homocysteine prognosis, recurrent stroke, neuronal injury, blood–brain barrier, risk stratification.

КИРИШ. Геморрагик инсультнинг глобал ва клиник долзарблиги. Замонавий тиббиётда бош мия қон айланишининг ўткир бузилишлари, хусусан геморрагик инсульт (ГИ), глобал соғлиқни сақлаш тизимининг энг оғир муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Статистик маълумотларга кўра, инсульт дунё миқёсида ўлим сабаблари бўйича иккинчи ёки учинчи ўринни эгаллаб, ҳар йили 6,55 миллиондан ортиқ кишининг ҳаётига зомин бўлмоқда. Ишемик инсульт (ИИ) барча ҳолатларнинг тахминан 85-87% ини ташкил этса-да, геморрагик турдаги инсультлар (мия ичи қон қуйилиши - 10% ва субарахноидал қон қуйилиши - 3%) сезиларли даражада юқори ўлим ва ногиронлик кўрсаткичлари билан ажралиб туради[1, 2]. Айниқса, паст ва ўрта даромадли мамлакатларда ГИ нинг юки юқори бўлиб, бу ижтимоий-демографик индекс билан бевосита боғлиқдир. Геморрагик инсульт ишемик инсультга нисбатан анча ёмон клиник прогнозга эга. Эрта ўлим кўрсаткичи юқорилигидан ташқари, тирик қолган беморларнинг 50% дан ортиғи 6 ойдан кейин ҳам кундалик ҳаётда ўзгалар ёрдамига муҳтож бўлиб қолади[3]. Прогнознинг бундай ёмонлашувига асосий патофизиологик механизмлар сифатида гематоманинг кенгайиши ва гематома атрофидаги шиш ривожланиши сабаб бўлади[4]. Айниқса, 15 ёшдан 49 ёшгача бўлган шахслар орасида геморрагик инсультнинг таъсири ҳалокатли бўлиб, ушбу ёш гуруҳида инсульт билан боғлиқ жами ногиронлик йилларининг 65% ини ташкил этади, ваҳоланки ишемик инсульт ҳиссасига атиги 21% тўғри келади. Геморрагик инсультдан омон қолган беморларнинг 50% дан ортиғи 6 ойдан кейин ҳам кундалик ҳаётда камида битта фаолият тури бўйича бошқалар ёрдамига муҳтож бўлиб қолади.Гематома ҳажмининг ортиши мия тўқималарининг иккиламчи шикастланишига ва интракраниал босимнинг кескин кўтарилишига олиб келади, бу эса ўз навбатида эрта хавф стратификациясини амалга ошириш ва прогнозлашнинг аниқ мезонларини ишлаб чиқишни талаб қилади. Инсультдан омон қолган беморларда касалликнинг қайталаниш хавфи юқори бўлиб, симптоматик ҳолатларда бу кўрсаткич 5 йил ичида камида 10-15% ни ташкил этади[2, 3]. Қайталанувчи қон қуйилишларининг асосий хавф омилларига назорат қилинмайдиган артериал гипертензия ва мия қон томирларининг патологик қайта моделланиши киради. Шунингдек, церебрал амилоид ангиопатияси (CAA) лобар қон қуйилишлари қайталанишининг муҳим омили сифатида қаралади. Антитромботик терапияни қайта тиклаш ёки тўхтатиш билан боғлиқ қарама -қарши фикрлар қайталанишнинг олдини олишни янада мураккаблаштиради, бу эса клиник амалиётда аниқ прогнозлаш воситаларига эҳтиёж туғдиради[5]. Ўлим ва қайталаниш хавфини эрта босқичларда прогноз қилиш нафақат стационар шароитда даволаш тактикасини танлаш, балки беморларни реабилитация қилиш ва иккиламчи профилактикани режалаштириш учун ҳам ўта муҳимдир. Юқори хавф гуруҳига мансуб беморларни ўз вақтида аниқлаш персоналлаштирилган тиббиёт тамойиллари асосида артериал босимни интенсив бошқариш ва жарроҳлик амалиётлари самарадорлигини ошириш имконини беради. Шунингдек,

амбулатор кузатув ва бирламчи тиббий бўғин учун ҳам прогноз мезонларининг мавжудлиги муҳим ижтимоий аҳамиятга эга. Сўнгги йилларда нейровизуал усуллар билан бир қаторда лаборатория биомаркерларини ўрганишга бўлган қизиққиш ортиб бормоқда[6]. Биомаркерлар патофизиологик жараёнларни молекуляр даражада акс эттириб, прогнознинг аниқлигини оширади. Ҳозирги кунда геморрагик инсультнинг оқибатларини ва қайталаниш хавфини юқори аниқликда прогноз қила оладиган ягона универсал тизим мавжуд эмаслиги ҳал қилинмаган долзарб илмий муаммо бўлиб қолмоқда. Мавжуд нейровизуал усуллар динамик кузатув учун қимматлилик ва техник чекловларга эга бўлганлиги сабабли, лаборатория биомаркерларининг прогностик аҳамиятини ўрганиш илмий жиҳатдан муҳимдир.

Ушбу адабиётлар шарҳининг мақсади: геморрагик инсультда қайталаниш хавфи ва нохуш клиник натижаларни прогнозлашда қўлланиладиган замонавий биомаркерларнинг ролини тизимли равишда таҳлил қилиш, уларнинг самарадорлигини баҳолаш ва клиник амалиётга татбиқ этиш истиқболларини асослаб беришдан иборат.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Ушбу адабиётлар шарҳи геморрагик инсульт ўтказган беморларда қайта инсульт ва ноқулай клиник оқибатларнинг прогностик биомаркерларини баҳолашга бағишланган замонавий илмий манбаларни таҳлил қилиш асосида бажарилди. Таҳлил жараёнида цереброваскуляр касалликлар, нейрояллиғланиш, эндотелиал дисфункция, коагуляция бузилишлари ҳамда иккиламчи мия шикастланиши механизмларига оид халқаро илмий адабиётлар ўрганилди. Адабиётларни қидириш PubMed, Google Scholar, Scopus ва Web of Science электрон маълумотлар базаларида амалга оширилди. Илмий манбаларни танлашда асосан 2016–2026 йилларда нашр этилган мақолаларга устувор аҳамият берилди. Қидирув жараёнида “intracerebral hemorrhage”, “hemorrhagic stroke”, “recurrent stroke”, “prognostic biomarkers”, “Cystatin C”, “homocysteine”, “MMP-9”, “Factor Xa”, “hematoma expansion”, “blood-brain barrier”, “neuroinflammation”, “oxidative stress”, “mortality” каби калит сўз ва уларнинг комбинацияларидан фойдаланилди.Таҳлилга қуйидаги манбалар киритилди:систематик адабиётлар шарҳлари;мета-таҳлиллар;проспектив ва ретроспектив когорт тадқиқотлар;клиник кузатувлар;халқаро клиник тавсиялар ва консенсус ҳужжатлари.Айниқса American Heart Association / American Stroke Association ҳамда European Stroke Organisation томонидан эълон қилинган геморрагик инсульт бўйича замонавий қўлланмалар таҳлил қилинди.Адабиётларни саралаш жараёнида қуйидаги тадқиқотга киритиш критериялари қўлланилди:геморрагик инсульт патогенези ёки прогнозига бағишланган тадқиқотлар;биомаркерларнинг ўлим, функционал натижа ёки қайта инсульт билан боғлиқлигини баҳоловчи ишлар;инсонларда ўтказилган клиник тадқиқотлар;инглиз тилида чоп этилган мақолалар.Қуйидаги манбалар тадқиқотдан чиқариш критериялари сифатида чиқариб ташланди:тўлиқ матни мавжуд бўлмаган мақолалар;кичик клиник кузатувлар ва case-report лар;такрорий ёки маълумот қиймати паст бўлган ишлар;мавзудан четга чиқувчи тадқиқотлар.

Танланган адабиётлар клиник-аналитик ва қиёсий усулда таҳлил қилинди. Биомаркерларнинг геморрагик инсульт патогенезидаги ўрни, нейрояллиғланиш, оксидатив стресс, гематоэнцефалик барьер шикастланиши, коагуляция дисбаланси ва иккиламчи мия шикастланиши билан боғлиқ механизмлари ўзаро таққосланди. Шунингдек, уларнинг қайта инсульт, гематома кенгайиши, неврологик дефицит ва летал оқибатларни прогноз қилишдаги аҳамияти замонавий илмий далиллар асосида баҳоланди.

Натижалар ва адабиётлар таҳлили. Геморрагик инсульт патогенези. Замонавий илмий қарашларга кўра, геморрагик инсульт (ГИ) патогенези бирламчи механик шикастланиш ва ундан кейин ривожланадиган мураккаб иккиламчи биокимёвий каскадлардан иборат жараён сифатида талқин этилади. Дастлабки босқичда гематоманинг масс-эффекти мия паренхимаси архитектурасининг физик деструкциясига ва интракраниал босимнинг ортишига олиб келади. Бу жараёнларнинг давоми сифатида нейронал шикастланиш, шиш ва яллиғланиш муҳити шаклланиши кузатилади[7]. Замонавий

тадқиқотларда интрацеребрал қон қуйилишининг асосий этиопатогенетик омиллари сифатида артериал гипертензия ва церебрал амилоид ангиопатияси (ЦАА) кўрсатилади[4].Сурункали артериал гипертензия ҳужайра даражасида томирларнинг қайта моделланишига сабаб бўлади, бунда липогиалиноз ва артериолалар диссекцияси (Шарко-Бушар аневризмалари) ривожланиши манбаларда алоҳида қайд этилган. Юқори босим остида ушбу аневризмаларнинг ёрилиши қоннинг мия паренхимасига интенсив экстравазациясига олиб келади. Тадқиқотларга кўра, артериал қаттиқликнинг ортиши матрикс металлопротеиназалари (ММРлар), эластин ва коллаген дисрегуляцияси билан бевосита боғлиқдир. Шунингдек, ренин-ангиотензин тизимининг бузилиши томир деворининг механик чидамлилигини пасайтиради[5].Кўпгина манбаларда лобар қон қуйилишларининг асосий механизми сифатида кичик артериялар ва капиллярлар деворида β-амилоид пептидининг тўпланиши кўрсатилган. Бу патологик жараён томир деворининг мўртлигини оширади ва ГИ нинг рекуррент кечишига кучли мойиллик яратади[3]. Патофизиологик нуқтаи назардан, про-яллиғланиш цитокинлари (TNF-α, IL-6) ва лейкоцитлар инфильтрацияси эндотелий ҳамда экстрцеллюляр матрикс (ЭЦМ) функциясининг бузилишига олиб келиши таъкидланган. Бу жараён гематоэнцефалик барьернинг (ГЕБ) дестабилизациясига замин яратади[4]. Иккиламчи шикастланиш механизми гематома шаклланганидан сўнг бошланиб, қон компонентларининг парчаланиши ва яллиғланиш реакциялари билан характерланади[3, 7]. Тадқиқотларда тромбиннинг яллиғланиш ҳужайраларини мия тўқимасига жалб қилиши ва микроглияни фаоллаштириши иккиламчи зарарланишнинг етакчи омили эканлиги айтилади. TNF-α ва IL-1β таъсирида астроцитларнинг реактив фенотипи шаклланади, бу эса нейронал зарарланишни янада чуқурлаштиради[8]. Эритроцитлар лизиси натижасида ажралган гемоглобин парчаланиб, темир ионларининг тўпланишига сабаб бўлади. Темир ионлари эркин радикаллар ҳосил бўлишини рағбатлантириб, оксидатив ДНК шикастланишига олиб келади[3, 9]. Манбаларга кўра, гипертензия таъсирида ММР-9 фаоллигининг ошиши ГЕБ ўтказувчанлигини кучайтиради ва перигематомал шиш ривожланишини тезлаштиради. Мия шиши ҳам вазоген, ҳам цитотоксик компонентларга эга бўлиб, интракраниал босимнинг критик даражада кўтарилишига ҳисса қўшади[7]. Замонавий патофизиологик концепцияларда темир ионлари таъсирида липидлар пероксидланиши ва ATF4 активацияси билан кечувчи дастурлаштирилган ҳужайра ўлими -ферроптоз алоҳида ўрин тутади.Тажрибавий тадқиқотлар ферроптознинг ингибиция қилиниши перигематомал соҳадаги нейронлар ўлимини сезиларли даражада камайтиришини кўрсатган[4, 5, 7]. Ушбу механизмларни чуқур ўрганиш ГИ ни эрта босқичда прогноз қилувчи специфик биомаркерларни аниқлаш ва терапевтик нишонларни белгилаш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Геморрагик инсультда Систатин С нинг патофизиологик ва прогностик роли. Катепсин-Систатин мувозанати ва қон томир реал моделланиши цистатин-С барча ядроли ҳужайралар томонидан доимий тезликда ишлаб чиқариладиган цистеин протеиназаларининг (хусусан, катепсинларнинг) асосий эндоген ингибитори ҳисобланади[10]. Илмий маълумотларга кўра, цистатин-С ва катепсинлар (S, K, L, B) ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши экстрацеллюляр матрикснинг емирилишига, атеросклероз ривожланишига ва аневризмалар шаклланишига олиб келади. Геморрагик инсультда цистатин-С даражасининг ўзгариши церебрал микроангиопатия ва қон томир деворининг мўртлигини ифодаловчи кўрсаткичдир[11]. Цистатин С нинг нейропротекторлик хусусияти унинг лизосомал яхлитликни сақлаш ва гематоэнцефалик барьер (ГЕБ) ўтказувчанлигини назорат қилиш қобилияти билан боғлиқ. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, цистатин С нейроялиғланиш жараёнида нейротрофиллар миграцияси ва фагоцитозига таъсир қилиб, мия шишини камайтиришда иштирок этиши мумкин[12]. Замонавий адабиётларда ГИ натижаларини прогнозлашда цистатин С нинг роли бўйича икки хил қараш мавжуд: Бир қатор мета-таҳлиллар зардобдаги цистатин С нинг юқори концентрацияси кекса ёшдаги беморларда инсульт хавфини 1.18 баравар оширишини (HR 1.18) ва ўлим кўрсаткичи билан тўғридан-

тўғри боғлиқлигини тасдиқлайди. Хусусан, аневризмал субарахноидал қон қуйилишларда цистатин С даражасининг 0.76 мг/л дан юқори бўлиши ўлим хавфининг мустақил предктори ҳисобланади (AUC 0.718)[11]. Парадоксал равишда, гипертензив мия ичи қон қуйилишида (HICH) цистатин С нинг паст даражаси 3 ойлик функционал натижаларнинг (mRS ≥ 3) ёмонлашуви билан боғлиқлиги аниқланган. Бу феномен ГИ пайтида цистатин С нинг шикастланган ГЕБ орқали перигематомал шиш соҳасига "сизиб ўтиши" ва зардобда камайиши билан тушунтирилади[10, 12]. Артериал гипертензия томирларда липогиалиноз ва Шарко-Бушар аневризмаларини келтириб чиқаради. цистатин С зардобдаги даражаси артериал қаттиқлик ва церебрал кичик томирлар касаллиги (cSVD) юки (микроқонталашлар, оқ модда гипертенсивлиги) билан яқин корреляцияга эга. Бу биомаркер сурункали васкулопатиянинг тизимли акси сифатида қайталанувчи қон қуйилишлари хавфини стратификация қилиш имконини беради[5, 7]. ГИ дан кейинги қайталаниш хавфи 5 йил ичида 10-15% ни ташкил этади [манбаларда айтилишича]. Цистатин С нинг церебрал амилоид ангиопатияси (CAA) билан боғлиқлиги уни лобар қон қуйилишлари қайталанишини прогноз қилишда қимматли воситага айлантиради. Беморларни хавф гуруҳларига ажратишда цистатин С ни анъанавий омиллар (ёш, артериал босим, нейровизуализация) билан биргаликда қўллаш прогноз аниқлигини (NRI ва IDI кўрсаткичлари орқали) сезиларли даражада оширади[6]. Систатин С-нафақат буйрак фильтрацияси маркери, балки геморрагик инсульт патогенезида иштирок этувчи кўп қиррали оқсилдир. Унинг зардобдаги даражаси буйрак функциясидан мустақил равишда мия томирларининг яхлитлиги ва яллиғланишга бўлган жавоб реакциясини акс эттиради. Бироқ, адабиётлардаги зиддиятли натижалар (юқори ва паст даражаларнинг прогностик роли) биомаркернинг динамик ўзгаришларини ўрганишни талаб қилади.

Геморрагик инсульт патогенезида ва клиник натижаларида гомоцистеиннинг роли. Замонавий цереброваскуляр тадқиқотларда гомоцистеин-метионин метаболизмининг оралиқ маҳсулоти бўлган сульфгидрил сақловчи аминокислота - нафақат юрак-қон томир хавф омили, балки геморрагик инсульт (ГИ) патогенезининг муҳим компоненти сифатида талқин этилмоқда. Охирги йиллардаги йирик коҳорт тадқиқотлар, хусусан China Stroke Center Alliance (CSCA) маълумотлари, гипергомоцистеинемия ва мия ичи қон қуйилишининг (ICH) оғирлик даражаси ўртасидаги узвий боғлиқликни тасдиқламоқда[13].Гомоцистеиннинг ГИ патогенезидаги иштироки унинг эндотелий ҳужайраларига бевосита токсик таъсири билан боғлиқ. Гомоцистеин азот оксиди (NO) синтезини бузиш, эркин радикаллар (ROS) ҳосил бўлишини рағбатлантириш ва липидлар пероксидланиши орқали эндотелий дисфункциясини келтириб чиқаради. Бу жараён қон томир деворининг механик чидамлилигини пасайтиради. Гомоцистеин кичик артериялар эндотелийсида гиалиноз ва апоптозни қўзғатиши тахмин қилинади. У матрикс металлопротеиназаларини (MMPs) фаоллаштириш орқали экстрацеллюляр матриксни емириб, томирларнинг ёрилишига ва геморрагик трансформацияга замин яратади. Бу айниқса артериал гипертензия фонида Шарко-Бушар микроаневризмаларининг шаклланиши ва ёрилиши хавфини оширади[14, 15]. Йирик мета-таҳлиллар ва клиник кузатувлар шуни кўрсатадики, зардобдаги Гомоцистеин даражасининг баландлиги ГИ нинг ўткир даврида клиник манзарани оғирлаштиради: Гомоцистеин (гомоцистеин > 15 мкмоль/л) бўлган беморларда Глазго кома шкаласи (GCS) бўйича оғир кўрсаткичларга (GCS ≤ 12) эга бўлиш эҳтимоли 1.09 баравар юқори. ГИ билан касалланган беморларнинг 50% дан ортиғи 6 ойдан кейин ногирон бўлиб қолади. Тадқиқотларга кўра, Гомоцистеин стационардан чиқиш вақтидаги нохуш функционал натижалар (mRS 3–5) билан мустақил равишда боғлиқдир (OR 1.06).Баъзи манбаларда гомоцистеин даражасининг юқорилиги таламо-ганглионар соҳадаги гематома ҳажмининг катталиги билан корреляция қилиши қайд этилган.Қайталанувчи инсульт хавфи ва персонификациялашган профилактика ГИ дан кейинги қайталаниш хавфи 5 йил ичида камида 10-15% ни ташкил этади. Гомоцистеин сурункали цереброваскуляр зарарланишнинг (церебрал микроангиопатия) тизимли кўрсаткичи бўлиб, қайталаниш

хавфини стратификация қилишда муҳим роль ўйнайди. Артериал гипертензия ва гипергомоцистеинэмияинг биргаликда келиши (H-type hypertension) инсульт хавфини кескин оширади. Масалан, Жанубий Кореяда миллий инсульт регистри доирасида гомоцистеин тестини 80% дан кўпроқ қамраб олиш орқали ўлим кўрсаткичини 12.8% га камайтиришга эришилган.Ҳозиргача гомоцистеин нинг ўзига хос хусусияти унинг "модификация қилинувчи" омил эканлигидадир. Витамин В (В6, В9, В12) ва фолат кислотаси қўшимчаларини қўллаш гомоцистеин даражасини пасайтириб, васкуляр ҳодисалар хавфини камайтириши мумкин. Адабиётларда гомоцистеин нинг ГИ даги роли бўйича баъзи қарама-қаршиликлар мавжуд. Масалан, гомоцистеин ва GCS ўртасидаги корреляция барча тадқиқотларда ҳам бир хил тасдиқланмаган. Шунингдек, гомоцистеин нинг ўлим кўрсаткичига таъсири функционал натижаларга қараганда камроқ ифодаланган. Кўпгина тадқиқотлар ретроспектив хусусиятга эга бўлиб, уларда гематома ҳажми ва жойлашуви каби нейровизуал кўрсаткичлар билан тўлиқ корреляция таҳлил қилинмаган[4, 13-15].

Геморрагик инсультда матрикс металлопротеиназа-9 (ММП-9) роли. Сўнгги йиллардаги трансляцион нейротиббиёт тадқиқотларида матрикс металлопротеиназалари (ММП), хусусан ММП-9 (желатиназа Б), гематоэнцефалик барьер (ГЕБ) яхлитлигини бузувчи ва иккиламчи мия шикастланишини тезлаштирувчи марказий патофизиологик бўғин сифатида эътироф этилмоқда[8]. ГЕБ дестабилизацияси ва экстрацеллюляр матрикс деградацияси ММП-9 руҳ ва калцийга боғлиқ бўлган эндопептидаза бўлиб, нормал шароитда тўқималар реал моделланишида иштирок этади, бироқ инсульт пайтида унинг дисрегуляцияси ҳалокатли оқибатларга олиб келади[16, 17]. ММП-9 экстрацеллюляр матрикснинг барча компонентларини, жумладан IV турдаги коллаген, ламинин ва фибронектинни парчалаш қобилиятига эга. Бу жараён қон томир эндотелийсининг "зич туташув" (tight junction) оқсилларини (окклудин, ZO-1) емириб, ГЕБ ўтказувчанлигини кескин оширади. ГИ дан сўнг ММП-9 нофаол зимоген (про-ММП-9) шаклида ажралиб чиқади ва плазмин, тромбин ҳамда оксидатив стресс (эркин радикаллар ва азот оксиди) таъсирида фаоллашади. Фаоллашган нейтрофиллар ва микроглия ҳужайралари ММП-9 нинг асосий манбалари бўлиб, улар яллиғланиш цитокинлари (TNF-α, IL-1β) билан қайта алоқа каскадини ҳосил қилади. Бу жараён вазоген шиш (vasogenic edema) ривожланишига ва интракраниал босимнинг ортишига сабаб бўлади [17]. Гематома кенгайиши ва иккиламчи нейронал шикастланиш ММП-9 нинг ГИ патогенезидаги энг хавфли роли унинг гематома кенгайиши механизмларидаги иштирокидир. Қон томир деворининг мўртлашиши: ЭЦМ деградацияси натижасида мия томирларининг девори механик жиҳатдан кучсизланиб, қайта ёрилишга ва гематома ҳажмининг эрта босқичда (биринчи 3–6 соат ичида) ортишига замин яратади. Эритроцитлар лизисидан сўнг ажралган темир ионлари ММП-9 фаоллигини янада рағбатлантириб, нейронларнинг дастурлаштирилган ўлими - ферроптоз жараёнини қўзғатади. Кўпгина клиник тадқиқотлар, жумладан мета-таҳлиллар, зардобдаги ММП-9 даражаси ва инсультнинг клиник прогнози ўртасидаги тўғридан-тўғри боғлиқликни тасдиқлайди. ММП-9 концентрациясининг юқорилиги NIHSS шкаласи бўйича оғир кўрсаткичлар ва 3 ойдан кейинги функционал етишмовчилик (mRS ≥ 3) билан корреляция қилади. Ишемик инсультда ММП-9 даражасининг 181,7 нг/мл дан юқори бўлиши геморрагик трансформацияни юқори сезгирлик (82.9%) билан прогноз қилади. Шунингдек, ушбу биомаркер келажакдаги васкуляр ҳодисалар ва қайталанувчи инсульт хавфини стратификация қилишда муҳим воситадир.Гарчи ММП-9 прогностик жиҳатдан қимматли бўлса-да, адабиётларда баъзи қарама-қаршиликлар мавжуд:Ҳужайравий манба: ММП-9 нинг асосий манбаси ким деган саволда (нейтрофиллар ёки миянинг резидент ҳужайралари) ҳали ҳам ягона фикр йўқ. ММП-9 геморрагик инсультдан кейинги иккиламчи мия шикастланишининг асосий драйвери ва нейроваскуляр деструкциянинг специфик индикаторидир. Унинг зардобдаги миқдорини динамик мониторинг қилиш гематома кенгайиши ва нохуш функционал натижаларни эрта аниқлаш имконини беради.

Геморрагик инсультда Ха омилининг патофизиологик ва клиник аҳамияти. ГИ патогенезида коагуляция каскадининг дисрегуляцияси марказий ўрин тутади. Ха омили (FXa) қон ивиш тизимининг "бирлашиш нуқтаси" ҳисобланиб, у ҳам ички, ҳам ташқи йўлларнинг бирлашиши натижасида ҳосил бўлади ва протромбинни тромбинга айлантиради. Замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, FXa нафақат гемостаз учун, балки ГИ дан кейинги иккиламчи мия шикастланиши механизмларида ҳам муҳим роль ўйнайди. Геморрагик инсультнинг дастлабки соатларида гематоманинг кенгайиши энг хавфли прогностик омил ҳисобланади.FXa таъсирида ҳосил бўладиган юқори концентрацияли тромбин нейротоксик таъсирга эга бўлиб, қон-мия тўсиғини бузади ва перигематомал шиш ривожланишига олиб келади. Тромбин микроглиядаги PAR-1 рецепторларини фаоллаштириб, яллиғланиш цитокинлари (TNF-α, IL-1β) ажралишини кучайтиради. Варфаринга нисбатан замонавий тўғридан-тўғри Ха омили ингибиторлари (DOACs — ривароксабан, апиксабан) билан боғлиқ ГИ ҳолатларида гематома ҳажми одатда кичикроқ ва клиник кечими енгилроқ бўлса-да, уларнинг реверсияси мураккаб клиник муаммо бўлиб қолмоқда.FXa ингибиторлари билан боғлиқ ГИ ва реверсия стратегиялари Ха омили ингибиторларини қўллаш фонида юзага келган ГИ 30 кунлик ўлим кўрсаткичининг 37% гача кўтарилиши билан боғлиқ.Andexanet alfa: Бу FXa нинг модификацияланган "тузоқ" молекуласи бўлиб, у барча FXa ингибиторларини ўзига боғлаб олади ва табиий FXa нинг коагуляция каскадида иштирок этишини таъминлайди. ANNEXA-4 тадқиқоти унинг гемостатик самарадорлигини тасдиқлаган бўлса-да, ишемик инсульт каби тромботик асоратлар хавфи ҳам қайд этилган.Кўпгина клиник марказларда Andexanet alfa нинг қимматлиги сабабли FXa ингибиторлари таъсирини қайтариш учун 4-факторли PCC ишлатилмоқда, бироқ унинг самарадорлиги бўйича далиллар ҳали ҳам чекланган ва баҳслидир.Тромбояллиғланиш ва эндотелий дисфункцияси FXa ва тромбин фаоллиги нафақат гемостазга, балки тромбояллиғланиш жараёнига ҳам таъсир қилади. ГИ дан кейин эндотелий ҳужайраларининг оксидатив шикастланиши ва матрикс металлопротеиназалари (MMPs) фаоллашуви қон томир деворининг мўртлигини оширади.FXa ингибиторларининг қўлланилиши буйрак функцияси бузилган ёки церебрал амилоид ангиопатияси (CAA) бўлган беморларда қайталанувчи қон қуйилишлари хавфини кескин ошириши мумкин.Антикоагулянтларни қайта бошлаш дилеммаси ва прогноз ГИ дан омон қолган, аммо юрак-қон томир патологияси (масалан, хилпилловчи аритмия) бўлган беморларда антикоагулянтларни қайта бошлаш энг катта клиник зиддиятлардан биридир. RESTART ва SoSTART каби тадқиқотлар антитромботик терапияни қайта бошлаш қайта қон қуйилиши хавфини сезиларли даражада оширмаслигини ва тромбоэмболик ҳодисалар профилактикасида устунлик беришини кўрсатди. Лобар қон қуйилишлари (CAA билан боғлиқ) бўлган беморларда антикоагулянтларни қайта бошлаш хавфи юқорироқ, ваҳоланки чуқур жойлашган (гипертензив) ГИ да фойда хавфдан устун бўлиши мумкин.

Муҳокама. ГИ патогенезида гомоцистеин ва Систатин С сурункали васкулопатия ва қон томир деворининг реал моделланишини ифодаловчи "фон" омиллари сифатида намоён бўлади. Гомоцистеин эндотелий ҳужайраларига бевосита токсик таъсир кўрсатиб, оксидатив стресс ва азот оксиди (NO) синтезининг бузилиши орқали томирларнинг механик чидамлилигини пасайтиради. Цистатин С эса катепсинлар билан мувозанатни сақлаган ҳолда экстрацеллюляр матрикс (ECM) яхлитлигини назорат қилади; бу мувозанатнинг бузилиши аневризмалар шаклланиши ва церебрал микроангиопатия ривожланишига олиб келади.Ўткир босқичда Ха омили коагуляция каскадининг марказий нуқтаси сифатида гематома ҳажмини белгилайди. FXa фаоллиги натижасида ҳосил бўладиган тромбин нафақат гемостазни таъминлайди, балки юқори концентрацияларда ГЕБни бузувчи ва нейрояллиғланишни қўзғатувчи токсик медиатор сифатида ишлайди. Айнан шу нуқтада ММП-9 фаоллашади: тромбин ва яллиғланиш цитокинлари таъсирида ажралган ММП-9 ГЕБнинг зич туташув оқсилларини ва IV турдаги коллагенни емириб, вазоген шиш ва гематома кенгайишини тезлаштиради. Ушбу тўртта биомаркер касаллик прогрессиясининг

турли жиҳатларини акс эттиради:Эндотелий дисфункцияси индикатори: Гомоцистеин метаболик эндотелиал шикастланишнинг энг специфик кўрсаткичи бўлиб, "Н-турдаги гипертензия" шароитида ГИ хавфини кескин оширади. Ха омили қон ивиш тизимидаги дисбалансни энг аниқ акс эттиради ва айниқса антикоагулянтлар билан боғлиқ ГИ ҳолатларида гематома кенгайишини прогноз қилишда етакчи роль ўйнайди. ММП-9 ўткир деструктив яллиғланиш ва мия шишининг асосий драйверидир. Унинг даражаси ГЕБ ўтказувчанлиги ва иккиламчи нейронал ўлим (жумладан, ферроптоз) билан бевосита корреляция қилади.Қайталаниш хавфи: Систатин С сурункали цереброваскуляр васкулопатия ва церебрал амилоид ангиопатияси (САА) билан боғлиқлиги сабабли, лобар қон қуйилишлари қайталанишини прогноз қилишда энг юқори қийматга эга.Биомаркерлар ўртасидаги механизмларнинг бир-бирини такрорлаши оксидатив стресс ва нейроялиғланиш бўғинларида яққол кўринади. Масалан, гомоцистеин қўзғатган эркин радикаллар ММП-9 активациясини рағбатлантиради, бу эса эндотелий шикастланишини янада чуқурлаштиради.Бироқ, адабиётларда баъзи зиддиятли нуқталар мавжуд. Систатин С нинг прогностик роли бўйича натижалар бир-бирига тескари бўлиши мумкин: баъзи тадқиқотлар унинг юқори даражасини ўлим хавфи билан боғласа, бошқалари ГИ нинг ўткир даврида паст даражаси нохуш функционал натижаларга олиб келишини таъкидлайди. Шунингдек, ММП-9 нинг прогностик остона қийматлари (cut-off) ҳали ҳам стандартлаштирилмаган, бу эса уни клиник амалиётга кенг татбиқ этишни қийинлаштиради.

Хулоса ва амалий истиқболлар. Геморрагик инсультда диагностика ва прогноз аниқлигини ошириш учун ушбу биомаркерларни мажмуавий баҳолаш зарур. Гомоцистеин ва цистатин С даражаларини назорат қилиш орқали қайталанувчи инсульт хавфи бўлган беморларни эрта стратификация қилиш мумкин.Бирламчи тиббий бўғин мониторинги: Гомоцистеиннинг модификация қилинувчи омил эканлиги (фолат кислотаси ва В витаминлари орқали) амбулатор шароитда қайталанишнинг олдини олиш учун катта имконият яратади.Келажакдаги йўналишлар: FXa ингибиторларини қабул қилаётган беморларда FXa ва ММП-9 нинг динамик мониторингини йўлга қўйиш ГИ нинг эрта босқичида гематома кенгайишини минималлаштиришга хизмат қилади.Ушбу биомаркерларнинг интеграл модели ГИ нафақат механик ҳодиса, балки бошқарилиши мумкин бўлган молекуляр жараён эканлигини тасдиқлайди.

Адабиётлар рўйхати:

1. Qian, N., et al., *Epidemiological trends and forecasts in stroke at global, regional and national levels.* Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2025. **34**(8): p. 108347.
2. Zhang, M., et al., *Global Burden and Risk Factors of Stroke in Young Adults, 1990 to 2021: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021*. Journal of the American Heart Association, 2025. **14**(10): p. e039387.
3. An, S.J., T.J. Kim, and B.W. Yoon, *Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update.* J Stroke, 2017. **19**(1): p. 3-10.
4. Magid-Bernstein, J., et al., *Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions.* Circulation Research, 2022. **130**(8): p. 1204-1229.
5. Phung, J.Y.H., V. Yogendrakumar, and D. Dowlatshahi, *Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Management Update: Five New Things You Should Know.* Ann Indian Acad Neurol, 2025. **28**(2): p. 155-158.
6. Tiedt, S., et al., *Biomarkers for advancing diagnosis and prognosis in stroke.* The Lancet Neurology, 2026. **25**(4): p. 406-420.
7. Richmond, J., et al., *Educational Case: Mechanism and locations of intracranial hypertensive hemorrhage leading to stroke.* Acad Pathol, 2025. **12**(1): p. 100165.
8. Babić, A., et al., *Blood Biomarkers in Ischemic Stroke Diagnostics and Treatment—Future Perspectives.* Medicina, 2025. **61**(3): p. 514.
9. Wang, Y., *Biomarkers for precise clinical decision making in stroke.* The Lancet Neurology, 2026. **25**(4): p. 333-334.

10. Zheng, X., et al., *Cystatin C predicts the risk of incident cerebrovascular disease in the elderly: A meta-analysis on survival date studies.* Medicine (Baltimore), 2021. **100**(28): p. e26617.
11. Wang, R., et al., *Association between initial serum cystatin C level and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* BMC Neurology, 2025. **25**(1): p. 151.
12. Zhou, Y., et al., *Lower serum cystatin C level predicts poor functional outcome in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage independent of renal function.* J Clin Hypertens (Greenwich), 2023. **25**(1): p. 86-94.
13. Wang, D., et al., *Homocysteine and Clinical Outcomes in Intracerebral Hemorrhage Patients: Results from the China Stroke Center Alliance.* Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2022. **18**(null): p. 2837-2846.
14. Wang, X., et al., *Association Between Plasma Total Homocysteine Levels and Risk of Early Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Hospital-Based Study.* Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2021. **30**(3).
15. Zong, Y. and Q. Gu, *The prognostic value of homocysteine levels in hemorrhagic stroke patients: a systematic review and meta-analysis.* Frontiers in Neurology, 2025. **Volume 16 - 2025**.
16. di Biase, L., et al., *Unlocking the Potential of Stroke Blood Biomarkers: Early Diagnosis, Ischemic vs. Haemorrhagic Differentiation and Haemorrhagic Transformation Risk: A Comprehensive Review.* International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(14): p. 11545.
17. Elgenidi, A., et al., *Diagnostic Accuracy of MMPs for Predicting Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke.* Neurology Open Access, 2026. **2**(2): p. e000073.