



Научные обзоры / Scientific reviews

© КАЗАКОВ С. Д., ПАВЛУШКИНА Д. А., КАМЕНСКИХ Е. М., ПЛОТНИКОВ Д. М., АЛИФИРОВА В. М.

УДК 616.8-07

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-5-15

Предикторы ранней геморрагической трансформации ишемического инсульта после реперфузионной терапии

С. Д. Казаков, Д. А. Павлушкина, Е. М. Каменских, Д. М. Плотников, В. М. Алифирова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

Резюме. Основная цель терапии острейшей фазы ишемического инсульта – восстановление адекватного церебрального кровотока за счет артериальной реканализации, осуществляемой с помощью системной тромболитической терапии и/или эндоваскулярного хирургического лечения. Однако современные методы реперфузии повышают риск развития геморрагической трансформации очага ишемии, которая может приводить к увеличению неврологического дефицита и неблагоприятному исходу заболевания. Поэтому изучение предикторов геморрагической трансформации важно с точки зрения разработки способов прогнозирования ее риска у пациентов перед проведением реперфузионной терапии. Проведен обзор литературных источников, содержащихся в базах данных РИНЦ, Google Scholar, PubMed, Scopus за период с 1995 по 2023 год, рассматривающие возможные факторы риска геморрагической трансформации ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагическая трансформация, тромболитическая терапия, предикторы, прогноз, нейровоспаление.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Казаков СД, Павлушкина ДА, Каменских ЕМ, Плотников ДМ, Алифирова ВМ. Предикторы ранней геморрагической трансформации ишемического инсульта после реперфузионной терапии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):5-15. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-5-15.

Predictors of early haemorrhagic transformation of ischemic stroke after reperfusion therapy

S. D. Kazakov, D. A. Pavlushkina, E. M. Kamenskih, D. M. Plotnikov, V. M. Alifirova

Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

Abstract. The main goal of therapy for the most acute phase of ischaemic stroke is to restore adequate cerebral blood flow through arterial recanalisation carried out using systemic thrombolytic therapy and/or endovascular surgical treatment. However, modern methods of reperfusion increase the risk of developing haemorrhagic transformation of the ischaemic focus, which can lead to an increase in neurological deficit and an unfavourable outcome of the disease. Therefore, the study of predictors of haemorrhagic transformation is important from the standpoint of developing methods for predicting its risk for patients before performing reperfusion therapy. A review of the literature sources contained in the databases of the RSCI, Google Scholar, PubMed, Scopus for the period from 1995 to 2023, considering possible risk factors for haemorrhagic transformation of ischaemic stroke, was carried out.

Key words: ischaemic stroke, haemorrhagic transformation, thrombolytic therapy, predictors, prognosis, neuroinflammation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kazakov SD, Pavlushkina DA, Kamenskih EM, Plotnikov DM, Alifirova VM. Predictors of early haemorrhagic transformation of ischemic stroke after reperfusion therapy. *Siberian Medical Review.* 2023;(6):5-15. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-5-15

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является важнейшей медико-социальной проблемой современной системы здравоохранения. Несмотря на относительное снижение заболеваемости и смертности от ИИ в последние десятилетия, абсолютные значения указанных показателей ежегодно увеличиваются, что в первую очередь обусловлено ростом общей численности мировой популяции и доли пожилого населения в ней. По данным международного проекта по изучению глобального бремени заболеваний (Global Burden Diseases) в 2019 г в мире было зарегистрировано 7,63

млн случаев ИИ, из которых 3,29 млн (43 %) привели к летальному исходу [1]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Российской Федерации, где несмотря на значительные успехи в борьбе с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), уровни заболеваемости и смертности от инсульта остаются высокими и составляют 2,85 и 0,4 на 1000 населения, соответственно¹. У порядка 50 % пациентов после ОНМК сохраняется стойкий остаточный неврологический дефицит, что делает ИИ основной

¹Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых, 2022.

причиной инвалидизации среди людей старше 65 лет. Неблагоприятный исход ИИ зачастую связан с развитием геморрагической трансформации (ГТ) – спонтанным вторичным кровоизлиянием в зону инфаркта головного мозга, являющимся опаснейшим осложнением ИИ¹. Частота встречаемости ГТ по некоторым данным может достигать 40 % всех случаев ИИ и, как правило, ее развитие ассоциировано с проведением системной тромболитической терапии (сТЛТ) или механической эндоваскулярной реканализации [2]. Учитывая это, точная оценка риска ГТ крайне важна в первые часы начала ИИ перед проведением интервенционных вмешательств с целью оперативной коррекции тактики лечения. В связи с этим, актуальным направлением в области современной ангионеврологии остается изучение предикторов ГТ для разработки прецизионного способа ее прогнозирования.

Патогенез и классификация ГТ

Несмотря на гетерогенность природы ИИ, ключевым патогенетическим механизмом развития ГТ является дисфункция гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Уже через несколько секунд от начала ишемии происходит значительное снижение синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и активности Na^+/K^+ АТФазы, что запускает каскад клеточных и метаболических процессов, сопровождающихся развитием оксидативного стресса и нейровоспаления, вызывающих гибель нейронов и нарушающих целостность ГЭБ [3]. В свою очередь, повышенная проницаемость ГЭБ приводит к экстравазации крови в паренхиму головного мозга [4].

В зависимости от морфологических признаков, обнаруженных на компьютерной томограмме (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) ECASS (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study Group) II подразделяет ГТ: геморрагический инфаркт 1 и 2 типа (ГИ-1 и ГИ-2), паренхиматозные гематомы 1 и 2 типа (ПГ-1 и ПГ-2) [5]. ГИ-1 проявляется небольшими рассеянными гиперденсивными включениями, обусловленными петехиями, занимающими <1/3 ишемизированной территории. ГИ-2 представляет собой сливные петехии, вовлекающие >1/3 зоны инфаркта, но без масс-эффекта. ПГ1 и ПГ2 – это гиперденсные гомогенные образования в зоне инфаркта с масс-эффектом, занимающие >30 % и <30 % зоны инфаркта, соответственно. В зависимости от наличия ухудшения клинического состояния пациента вследствие внутримозгового кровоизлияния выделяют симптоматическую ГТ (сГТ) и бессимптомную ГТ. В большинстве исследований сГТ характеризуется, как ГТ, приведшая к увеличению неврологического дефицита у больного на ≥ 4 балла по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [6].

Клинические предикторы геморрагической трансформации

К клиническим факторам риска ГТ относят: пожилой возраст, этническую принадлежность, предшествующие инсульты, время от начала реперфузионной терапии, коморбидные состояния, в частности фибрилляцию предсердий (ФП), артериальную гипертензию (АГ) на момент поступления или гипертоническую болезнь в анамнезе, нарушения углеводного и жирового обмена, избыточную массу тела [3,7–10].

Согласно данным, полученным в ретроспективном исследовании Pande et al. (2019) средний возраст, ассоциированный с высоким риском ГТ, приходится на 65-68 лет ($p=0,001$) [11]. Однако также отмечено, что пациенты старше 80 лет после проведения сТЛТ больше подвержены риску ГТ [7]. Еще к одной демографической характеристике, являющейся предиктором ГТ, можно отнести принадлежность к азиатской популяции. Влияние демографических параметров оценивалось в исследованиях, проведенных в Сингапуре и Юго-Восточной Азии, где было выявлено, что частота ГТ в азиатских популяциях выше, чем у европеоидных [11].

Степень нарушения морфологической структуры ГЭБ напрямую зависит от продолжительности ишемии [12]. Сокращение времени от момента развития ИИ до реперфузии является определяющим в клиническом исходе заболевания [13]. В связи с этим возможность проведения реперфузионных методик строго ограничена временными рамками терапевтического окна, так как их применение за его пределами увеличивает риск сГТ [2]. Кроме того, риск развития ГТ зависит от степени тяжести неврологического дефицита, которая в большинстве случаев прямо пропорциональна объему инфаркта [7, 14, 15]. Snehá E. Thomas et al. (2021) приводит данные, согласно которым средний балл 9,9-14,0 против 5,9-6,0 по NIHSS ассоциирован с риском ГТ [7].

ФП играет значительную роль в возникновении кардиоэмболического ИИ [3,16]. Данный подтип ИИ ассоциирован с высоким риском ГТ, особенно у пациентов получавших сТЛТ. Продемонстрировано, что у пациентов с ФП более выражена степень гипоперфузии, частота и степень тяжести ГТ, по сравнению с пациентами, не страдающими ФП [7, 17, 18]. По результатам исследования Pande S.D. et al. (2020) 102 (19,4 %) из 527 пациентов с ИИ страдали ФП, а у 55 (53,9 %) из 102 произошла ГТ [11]. Наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний также увеличивает вероятность возникновения ГТ [8, 17].

Прием антикоагулянтов или антиагрегантов ассоциирован с повышенным риском ГТ, в особенности

¹Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых, 2022.

у пациентов, которым была проведена сТЛТ [17]. Согласно действующим рекомендациям, проведение сТЛТ возможно лишь через 48 ч спустя после приема последней дозы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с сохраненной почечной функцией и при терапии варфарином в случае, если международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,7^1$. Дискуссионным остается вопрос по поводу времени начала применения антикоагулянтов для пациентов с ИИ на фоне ФП ввиду высокого риска как рецидива ИИ, так и ГТ. Влияние раннего и позднего назначения НОАК у пациентов с ФП и ИИ в настоящее время изучается в крупных рандомизированных клинических исследованиях [16]. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по проблемам сердца (American Heart Association, АНА) и Американской ассоциации по лечению инсульта (American Stroke Association, ASA), назначение НОАК для пациентов с ИИ и ФП оправдано в течение 4-14 дней после начала инсульта, а для пациентов с ГТ рекомендуется более позднее их назначение [7, 19]. Недавно опубликованные результаты исследования Kimura et al. (2022) продемонстрировали возможность назначения НОАК пациентам с ИИ на фоне ФП в первые 4 дня от начала заболевания используя модифицированное правило Динера [20]. В 2018 г. в рекомендации АНА/ASA внесли изменения в рекомендации по раннему ведению пациентов с острым ИИ: у пациентов с малым инсультом двойная антитромбоцитарная терапия в течение 21 сут., которая была начата в течение 24 ч. от начала появления симптомов, может быть эффективной для ранней вторичной профилактики инсульта в период до 90-х суток с момента ИИ [10, 19].

Повышенное артериальное давление (АД), как хроническое, так и на момент возникновения инсульта также связано с ГТ. Поэтому в стандартных протоколах по оказанию помощи пациентам с инсультом выделен пункт о снижении АД ниже 185/110 мм рт. ст. перед проведением сТЛТ¹. В исследовании Snehá E. Thomas et al. (2021) показано, что нестабильное систолическое АД в течение первых 6 ч. после сТЛТ было ассоциировано с тяжелой ГТ [7]. Повышение АД на каждые 10 мм рт. ст. в диапазоне систолического АД 140-180 мм рт. ст. увеличивает риск ГТ [11].

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и ожирение также являются важными факторами риска ГТ [8, 21]. СД 2 увеличивает риск развития инсульта в 5 раз у женщин и в 2-3 раза у мужчин [22, 23]. Повышенный риск ГТ у пациентов с ИИ на фоне СД 2 связана нарушением архитектоники микрососудистого русла и эндотелиальной дисфункцией [23]. В исследованиях авторов, составляющих прогностические шкалы риска

ГТ, СД является одним из наиболее встречающихся факторов риска [8, 24].

Нейровизуализационные предикторы геморрагической трансформации

Обязательной частью диагностики ИИ является проведение нейровизуализации головного мозга для верификации диагноза и определения возможности проведения реперфузионной терапии. Проведение КТ или МРТ головного мозга позволяет исключить другие возможные причины остро развившейся очаговой неврологической симптоматики, прежде всего, спонтанное внутримозговое кровоизлияние. Вероятность развития ГТ обратно взаимосвязана с размером инфаркта [7]. Кроме того, в ряде исследований были описаны нейровизуализационные предикторы ГТ при использовании различных мультимодальных протоколов.

Признаки на нативной КТ

Факторами риска ГТ, обнаруживаемыми на бесконтрастной КТ в первые часы ИИ, являются признаки ранней ишемии головного мозга, появление которых обусловлено быстрым развитием цитотоксического отека [25]. К ним относят появление участков пониженной плотности в веществе головного мозга, снижение дифференцировки между серым и белым веществом (симптом островковой полоски и обскуррация чечевицеобразных ядер), сглаживание корковых борозд, уменьшение ликворных пространств [26].

Установлено, что обширное ишемическое повреждение головного мозга, определяемое уже в дебюте ИИ, является предиктором сГТ и неблагоприятного исхода заболевания. Так, по результатам исследования von Kummer et al. (1997) было разработано правило 1/3, ограничивающее проведение сТЛТ при выявлении гиподенсивной зоны, охватывающей $>1/3$ бассейна средней мозговой артерии (СМА) ввиду высокого риска сГТ [19, 26]. Однако впоследствии, применение правила 1/3 в клинической практике стало затруднительным ввиду сложности достоверной оценки границ гиподенсивности ввиду невысокой чувствительности бесконтрастной КТ в первые часы ИИ [27, 28].

Для количественной оценки распространенности и протяженности ранних признаков ишемии паренхимы мозга была разработана шкала ASPECTS (The Alberta stroke program early CT score), оценивающая наличие очагов гиподенсивности в 10 регионах бассейна СМА. В оригинальном исследовании прогностической ценности методики ASPECTS, суммарный балл ≤ 7 по шкале в 14 раз (95 % ДИ 18-117) увеличивал риск сГТ у пациентов с ИИ после сТЛТ по сравнению с пациентами, имеющих балл >7 [29]. Однако ретроспективная оценка данных исследования NINDS (The

¹Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых, 2022.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke) продемонстрировала, что указанное дихотомическое деление шкалы ASPECTS не имело прогностической ценности в определении риска сГТ [27, 30, 31]. По результатам вторичного анализа данных исследования ECASS II сумма баллов <7 у пациентов ассоциирована лишь с радиологически обнаруживаемой ГТ, но не сГТ [27, 31, 32]. По данным Broocks et al. (2023) проведение сТЛТ у пациентов с ASPECTS 0-4 6 связано с развитием сГТ [33]. Более того, в исследовании Chen et al. (2022) было показано, что применение шкалы ASPECTS для оценки нативной КТ, проведенной через час после тромбоэкстракции, имеет лучшую прогностическую ценность в определении риска ГТ (AUC 0,811), чем оценка по указанной шкале перед эндоваскулярным вмешательством (AUC 0,599, $p < 0,05$) [34]. Разработан вариант rs-ASPECTS для оценки зон пониженной плотности паренхимы мозга в бассейне задней циркуляции, однако применение этой методики для количественной оценки ранних ишемических изменений инфратенториальных структур на нативной КТ затруднительно из-за костных артефактов на уровне задней черепной ямки и обладает низкой чувствительностью. Тем не менее, получены данные о взаимосвязи rs-ASPECTS в других нейровизуационных модальностях с риском развития ГТ [35].

В исследовании Batchelor et al. (2017) использовали качественную оценку гиподенсивных зон, характеризуя степень снижения их рентгенологической плотности: 1-я степень – слабо выраженное снижение плотности; 2-я степень – гиподенсивность серого вещества в формирующемся очаге ишемии аналогична сигналу от контралатерального белого вещества; 3-я степень – плотность серого вещества с ранними ишемическими изменениями меньше, чем у контралатерального белого вещества. Так, у пациентов с гиподенсивными участками 2-й или 3-й степени наблюдали повышенный риск развития ПГ (AUC 0,69; 95 % ДИ 0,61-0,77, $p = 0,004$) [36].

Другим ранним признаком ИИ является симптом гиперденсивной или сверхплотной СМА. Данный радиологический маркер ИИ в бассейне обусловлен повышением плотности проксимальных отделов СМА, что характерно для острого тромбоза М1 сегмента СМА [37]. Гиперденсивность СМА на нативной КТ, выполненной перед сТЛТ, ассоциирована с тяжелым неврологическим дефицитом и неблагоприятным исходом заболевания [38]. В исследовании Guo et al. (2018) симптом гиперденсивной СМА являлся независимым предиктором ГТ после сТЛТ (отношение шансов = 5,32, 95 % ДИ: 2,16-13,11, $p < 0,001$) [39].

Признаки на КТ-ангиографии

КТ-ангиография путем исследования распределения контрастного вещества в сосудах головного мозга позволяет выявить локализацию окклюзии краниального сосуда, а также определить состояние коллатерального кровообращения, низкая степень развития которого ассоциирована с повышенным риском ГТ. Для оценки коллатерального кровотока при ИИ вследствие окклюзии СМА разработана шкала CS (Collateral Score). Критерии шкалы CS представлены в табл. 1. Высокий балл по шкале CS отражает хороший статус коллатерального кровообращения в зоне ишемии [5].

С помощью шкалы CBS (Clot Burden Score) возможно оценить внутрисосудистое расположение и протяженность тромба (табл. 2). Более низкий балл по шкале отражает проксимальную локализацию окклюзии и/или ее значительную протяженность, что снижает вероятность успешной реканализации и приводит к формированию крупного очага инфаркта [5]. В исследовании Yogendrakumar et al. (2019) балл по шкале CBS <3 являлся предиктором ГТ после эндоваскулярного лечения ИИ (чувствительность 41 %, специфичность 82 %, ОШ 3,12, 95 % ДИ 1,36–7,15) [40].

КТ-перфузия

Перфузионная КТ позволяет оценить функциональное состояние паренхимы головного мозга, а именно дифференцировать ядро инфаркта от зоны

Таблица 1
Критерии оценки по шкале Collateral Score

Table 1

Collateral Score Criteria

| Статус коллатерального кровообращения в бассейне СМА | Балл |
|--|------|
| Отсутствие коллатерального кровоснабжения на всей окклюзированной территории СМА | 0 |
| Коллатеральное кровоснабжение ≤50 %, но >0 % окклюзированной территории СМА | 1 |
| Коллатеральное кровоснабжение >50 %, но <100 % окклюзированной территории СМА | 2 |
| Коллатеральное кровоснабжение 100 % | 3 |

Таблица 2
Критерии оценки по шкале Clot Burden Score

Table 2

Clot Burden Score Criteria

| Локализация тромба в бассейне передней циркуляции | Балл |
|---|------|
| Супраклиноидный сегмент внутренней сонной артерии (ВСА) | 2 |
| Проксимальный отдел М1 сегмента СМА | 2 |
| Дистальный отдел М1 сегмента СМА | 2 |
| Инфраклиноидный сегмент ВСА | 1 |
| Первая ветвь М2 сегмента СМА | 1 |
| Вторая ветвь М2 сегмента СМА | 1 |
| Сегмент А1 передней мозговой артерии (ПМА) | 1 |

пенумбры, что имеет критическое значение для принятия решения касательно целесообразности проведения реперфузионной терапии. Крупная зона необратимых ишемических изменений, на перфузионных картах, построенных на основе параметров CBV (cerebral blood volume) и CBF (cerebral blood flow) ассоциирована с высоким риском ГТ после реперфузии. По данным метаанализа Adebayo et al. (2020) были установлены следующие пороговые значения перфузионных показателей, являющихся предикторами ГТ: $CBV < 0,5$ мл/100 г; $rCBV = ,09$; $rCBF < 0,48$; T_{max} (time-to-maximum) > 14 с; $rMTT$ (mean transit time) $1,3$; TTP (time to peak) $0,27$ с, характеризующие тяжелейшую гипоперфузию, а также BBBP (blood-brain barrier permeability) > 7 мл/100 г/мин.; среднее PS (permeability surface) vol. $0,23$ мл/100 г/мин.; $PS_{infarct}$ vol. $0,84$ мл/100 г/мин.; $rPS_{score} = 1,12$, свидетельствующие о высокой проницаемости ГЭБ [41].

Мультимодальная МРТ

Описаны факторы риска развития ГТ на МРТ, визуализируемые в ее различных режимах. Во-первых, зона ишемических изменений > 100 мл в режиме диффузионно-взвешенных изображений (Diffusion-weighted imaging, DWI) и наличие и/или раннее появление гиперинтенсивного сигнала в зоне инфаркта в режиме инверсионного восстановления с подавлением сигнала от жидкости (Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) головного мозга связано с развитием ГТ [5, 42]. В исследовании Sakakibara et al. (2020) несоответствие DWI-FLAIR коррелировало с более низким риском сГТ и лучшими функциональными результатами у пациентов с ИИ после механической тромбэкстракции [6]. По данным Shinoda et al. (2017) пороговое $rACD$ (apparent diffusion coefficient) значение $< 0,6$ может обладать прогностической ценностью для оценки риска ГТ [43]. T2 взвешенные изображения очень чувствительны в определении церебральных микрокровоизлияний (ЦМК). По данным некоторых исследований обнаружение > 10 ЦМК повышает риск развития сГТ, однако имеются и противоположные данные [5]. МРТ-перфузия, как и КТ-перфузионное исследование, способна определить границы между жизнеспособной и нежизнеспособной паренхимой головного мозга, и имеет аналогичные индикаторы ГТ в виде низких значений CVB, CBF и увеличенных T_{max} и BBBP [5, 44].

Лабораторные предикторы ГТ

Продемонстрировано, что повышенный уровень глюкозы был ассоциирован с высоким риском ГТ и неблагоприятным исходом ИИ. Desilles et al. (2017) провели экспериментальное исследование на крысах ($n=32$) с повышенным и нормальным уровнем глюкозы в крови и показали, что у крыс с гипергликемией после реканализации была высокая скорость

развития ГТ и неполная реперфузия [45]. Кроме того, у таких крыс была более выражена воспалительная реакция крови, что, по мнению авторов, связано также с повышенным риском ГТ. Гипергликемия активирует воспалительное звено патогенеза повреждения ГЭБ, путем увеличения синтеза матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) эндотелиоцитами и лимфоцитами, а также способствует развитию оксидативного стресса [18, 45]. Guanfeng Lu et al. (2018) сообщают о том, что у пациентов с исходным уровнем глюкозы в крови $> 11,1$ ммоль/л риск ГТ составляет 36 %, по сравнению с 9 % у пациентов с сывороточным уровнем глюкозы $< 11,1$ ммоль/л [46].

Среди электролитов в развитии ГТ особое внимание уделяется магнию. Cheng et al. (2021) провели ретроспективное исследование ($n=242$) и показали, что у пациентов с ГТ был обнаружен более низкий уровень магния в плазме крови по сравнению с пациентами без ГТ ($0,81 \pm 0,08$ против $0,85 \pm 0,08$ ммоль/л, $p=0,007$) [47]. Магний является эндогенным нейропротектором, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, защищая тем самым сосудистый эндотелий от повреждения. Кроме того, он принимает участие в коагуляции, активируя X фактор свертывания крови, а также увеличивая адгезию тромбоцитов к коллагену вне зависимости от их активации [47]. Следовательно, низкий уровень магния в крови у пациентов с ИИ после сГЛТ, вероятно, связан с дисфункцией собственной антиоксидантной системы организма.

В исследовании Xing et al. (2014) у пациентов с ИИ, которым была проведена сГЛТ, повышенный уровень глобулина в крови был ассоциирован с риском возникновения ГТ ($n=41$) [48]. По-видимому, это связано с тем, что в ходе нейровоспалительной реакции, индуцированной ИИ, вырабатываются провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей (ФНО)- α), которые активируют выработку в печени белков острой фазы, большинство из которых относятся к семейству глобулинов (С-реактивный белок, $\alpha 2$ -макроглобулин, фибриноген) [17]. По мнению Cho et al. (2013) альбуминурия после сГЛТ может отражать распространенное повреждение эндотелия сосудов. Автор связывает альбуминурию с реакцией организма на стресс, вызванный ИИ. Чем выше значение альбумин-креатининового соотношения в моче, тем больше тяжесть ГТ. Кроме того, комбинированное применение альбумина и альтеплазы может минимизировать негативные эффекты сГЛТ [49].

Несколько исследований демонстрируют связь между уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и общим холестерином (ОХ). Pande et al. (2018)

в своем исследовании (n=527) показал, что пациенты с низкими показателями ЛПНП и ОХ при поступлении в клинику чаще были подвержены высокому риску ГТ [11]. Yang et al. проанализировали липидный профиль у 248 пациентов с ИИ и выявили, что у всех пациентов с ГТ (n=35) был низкий уровень ЛПНП и ОХ [7]. В исследовании Wang и др. (2019) было проанализировано соотношение ЛПНП/ЛПВП у пациентов с ИИ (n=1239), которое было значительно ниже у пациентов с ГТ по сравнению с пациентами без ГТ [7]. Вероятно, это связано с тем, что низкий уровень липидов в крови приводит к нарушению целостности нейроваскулярной единицы, в результате чего происходит экстравазация крови за пределы ГЭБ и возникновение ГТ.

Кроме того, гибель нервных клеток и повышенная проницаемость ГЭБ в условиях ишемии приводят к попаданию в системный кровоток нейроспецифичных биомаркеров, которые отражают тяжесть повреждения паренхимы мозга и могут быть использованы в качестве предикторов ГТ. Белок S100 β – индикатор повреждения ГЭБ, который является кальций-связывающим астроцитарным белком [7, 18, 50]. Повышение его уровня в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в крови связано как с повреждением астроцитов, так и с процессами реструктуризации нервной ткани [18, 51]. S100 β выполняет роль глиального модулятора. Известно также, что белок может локализоваться в других типах нервных клеток (олигодендроциты, эпендимоциты и др.). Являясь маркером астроцитарного повреждения, повышение уровня данного белка в СМЖ указывает на серьезное повреждение глиальной ткани. В высоких концентрациях S100 β оказывает нейротоксическое и провоспалительное действие, усиливая повреждение головного мозга, вызванное ишемией. Santos et al. (2018) показали, что высокий уровень S100 β нарушает олигодендрогенез, что приводит к снижению процесса миелинизации [52]. Было показано, что высокий уровень его в крови у пациентов после сТЛТ был ассоциирован с высоким риском ГТ (чувствительность 92,9 %) [46, 53].

Глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP), секретируемый активированными астроцитами исключительно в пределах центральной нервной системы, был также значительно повышен у пациентов с ГТ, по сравнению с группой пациентов без ГТ после ИИ [46]. Белок секретируется астроцитами и является основным белком цитоскелета данных клеток. GFAP изучался в качестве маркера повреждения центральной нервной системы (ЦНС), особенно при черепно-мозговой травме. Белок выделяется в межклеточное пространство и ЦСЖ в момент активации астроцитов. Однако уровень GFAP

в сыворотке крови был в слишком малых количествах для того, чтобы использовать его в качестве прогностического показателя риска ГТ [54].

Определение компонентов ГЭБ в плазме крови может также помочь в прогнозировании ГТ. О повреждении ГЭБ могут свидетельствовать наличие белков плотных контактов в крови, в частности zonula occludens 1, клаудина 5, окклюдина и соотношение белков клаудин 5/zonula occludens 1 [18, 46]. Согласно данным Guanfeng Lu et al. (2018) высокая отрицательная прогностическая ценность была показана для трех последних белков 95,5 %, 94,5 %, 95,9 %, соответственно [46].

Фибронектин, синтезируемый эндотелиоцитами, может сигнализировать о сосудистом повреждении. По данным метаанализа Krishnamoorthy et al. (2022) было показано, что при повышении его концентрации >3,6 мг/мл с чувствительностью 100 % и специфичностью 60 % можно судить о риске ГТ у пациентов после сТЛТ [50].

Избыточная активность нейровоспаления как предиктор развития ГТ

В настоящее время активно изучается роль индуцированного ишемией нейровоспаления в повреждении ГЭБ, выраженность которого зависит от свойств как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, и баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, секретируемыми микроглией, астроцитами, эндотелием мозговых капилляров, а также мигрирующими в зону ишемии лейкоцитами. Микроглия или резидентные макрофаги ЦНС – ключевой регулятор иммунного ответа и фенотипический подразделяется на два типа М1 и М2. М1 клетки секретируют провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-1 β , ФНО- α , индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и ММП-9, ММП-3, ММП-2, разрушающие плотные контакты и базальную мембрану ГЭБ [55].

Основным источником ММП-9 в острейшей стадии ИИ являются дегранулирующие нейтрофилы. В связи с этим значительный подъем уровня ММП-9 в крови в ранний период ИИ может служить предиктором ГТ. Уровень ММП-9 >140 нг/мл может свидетельствовать о высоком риске ГТ с чувствительностью 87 %, специфичностью 90 %, с положительной прогностической ценностью 61 % и с отрицательной прогностической ценностью 97 % [46]. В подострой стадии МПП преимущественно секретируются за счет мозговых источников (микроглия, астроциты) [4].

Одним из маркеров, свидетельствующих об активации лейкоцитов, является липокалин-2. Известно, что он способен формировать комплекс с ММП-9, защищая тем самым белок от деградации, что

способствует повреждению ГЭБ [17]. Следовательно, значительное повышение уровня липокалина-2 может быть предиктором ГТ.

ФНО- α способен индуцировать продукцию ММП-9 лейкоцитами/нейтрофилами периферической крови, микроглией, эндотелиоцитами и астроцитами, увеличивая риск ГТ [18, 46]. Кроме того, совместно с ИЛ-1 и другими цитокинами ФНО- α активирует ММП-3, которая в свою очередь превращает проММП-9 в активную ММП-9 [46].

Для М2 макрофагов, напротив, установлена противовоспалительная активность – эти клетки синтезируют медиаторы, ингибирующие воспалительную реакцию ЦНС, например ИЛ-10 и ИЛ-38 [55]. Иммуносупрессивные свойства также описаны для ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-19, ИЛ-33 [56]. В недавнем исследовании Rafe et al. (2021) продемонстрировано, что повышение сывороточной концентрации ИЛ-38 после сТЛТ благоприятно влияет на исход ИИ в 3-месячном периоде [57]. Установлено, что ИЛ-38 ингибирует Th-1 и Th-17 механизмы иммунного ответа и увеличивает образование Treg клеток, что вызывает супрессию воспалительной реакции при аутоиммунных заболеваниях [58]. Основываясь на этих данных, можно предположить, что ИЛ-38 потенциально может уменьшать выраженность нейровоспаления при ИИ и обладать нейропротективными свойствами, способствуя сохранению целостности ГЭБ. Однако клинических исследований с целью установления взаимоотношений между риском ГТ и уровнем ИЛ-38 в периферической крови не проводилось.

Также перспективным предиктором ГТ, отражающим активность нейровоспаления, может быть растворимая форма CD163 (soluble CD163, sCD163), являющийся мембранным скавенджер-рецептором макрофагов типа М2, участвующим в клиренсе комплексов гемоглобин/гаптоглобин и защите тканей от окислительного повреждения. Установлено, что сывороточный уровень sCD163 повышен у пациентов с ИИ по сравнению со здоровыми добровольцами, что, вероятнее всего, связано с увеличенной экспрессией CD163 на поверхности микроглии и активации ADAM17 – протеазы, субстратом которой является CD163 [59]. Более того, увеличение уровня sCD163 было ассоциировано с уменьшением абсолютного количества лимфоцитов, и наоборот, с повышением абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов в периферической крови, что свидетельствует о иммуносупрессивной активности sCD163 [60].

Заключение

Оценка вероятности риска сГТ является сложной практической проблемой, ограничивающей применение современных методов реперфузии. Важнейшая информация о клеточных и молекулярных

механизмах и биомаркерах ГТ после ишемического инсульта получена в доклинических и клинических исследованиях. Исходные параметры КТ и МРТ кажутся многообещающими для прогнозирования будущей ГТ и могут иметь значение при выборе оптимального терапевтического вмешательства. Тем не менее, универсальной и надежной методики расчета вероятности развития ГТ после реперфузионной терапии в настоящее время не существует, и необходимы дополнительные исследования для оценки клинических, лабораторных и нейровизуализационных факторов риска. Интересным также представляется изучение механизмов, регулирующих активность иммунного ответа при ИИ. Полученные знания в дальнейшем могут быть использованы для создания высокоточного способа определения индивидуального риска ГТ за счет комбинированной оценки ее различных предикторов и для разработки таргетных препаратов, уменьшающих выраженность отдельных звеньев провоспалительных реакций, способствующих повреждению ГЭБ, что позволит осуществлять профилактику ГТ и увеличить эффективность сТЛТ.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке Гранта РФ «Разработка прецизионного метода прогнозирования развития геморрагической трансформации после системной тромболитической терапии ишемического инсульта путем оценки активности нейровоспаления», соглашение № 23-25-00342 от 17.01.2023.

Литература / References

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00252-0
2. Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation. *Frontiers in Neurology*. 2021;(12):661955. DOI:10.3389/fneur.2021.661955
3. Feske SK. Ischemic Stroke. *The American Journal of Medicine*. 2021;134(12):1457-1464. DOI:10.1016/j.amjmed.2021.07.027
4. Bernardo-Castro S, Sousa JA, Brás A, Cecília C, Rodrigues B, Almendra L, Machado C, Santo G, Silva F, Ferreira L, Santana I, Sargento-Freitas J. Pathophysiology of Blood-Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. *Frontiers in Neurology*. 2020;(11):594672. DOI:10.3389/fneur.2020.594672

5. Yang M, Tang L, Hu Z, Tang X. Application of Neuroimaging for the Prediction of Hemorrhagic Transformation after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2023;52(1): 1-10. DOI:10.1159/000524749
6. Sakakibara F, Yoshimura S, Numa S, Uchida K, Kinjo N, Morimoto T. Diffusion-Weighted Imaging-Fluid-Attenuated Inversion Recovery Mismatch Is Associated with 90-Day Functional Outcomes in Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Cerebrovascular Diseases*. 2020;49(3):292-300. DOI:10.1159/000508369
7. Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, Gorantla V. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Vascular Medicine*. 2021;(2021):4244267. DOI:10.1155/2021/4244267
8. Петров МГ, Кучеренко СС, Топузова МП. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):41-50. [Petrov MG, Kucherenko SS, Topuzova MP. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Arterial Hypertension*. 2021;27(1):41-50. (In Russian)] DOI:10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50
9. Романенко АВ, Элла ЮС. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции. *Нервные болезни*. 2021; (1), 18-26. [Romanenko AV, Jella JuS. Mechanisms of hypoxic-ischemic brain damage in stroke, ways of correction. *Nervous diseases*. 2021; (1), 18-26. (In Russian)] DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12303
10. Федин АИ, Бадалян КР. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8-2):95-100. [Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(82):95100. (In Russian)] DOI: 10.17116/jnevro201911908295
11. Pande SD, Win MM, Khine AA, Zaw EM, Manoharraj N, Lolong L, Tin AS. Haemorrhagic transformation following ischaemic stroke: A retrospective study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5319. DOI:10.1038/s41598-020-62230-5
12. von Kummer R. Time Is Brain. *Stroke*. 2019;50(3): 552-553. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.024214
13. Goyal M, Almekhlafi M, Dippel DW, Campbell BCV, Muir K, Demchuk AM, Bracard S, Davalos A, Guillemin F, Jovin TG, Menon BK, Mitchell PJ, Brown S, White P, Majoie BLM, Saver JL, Hill MD, HERMES Collaborators. Rapid Alteplase Administration Improves Functional Outcomes in Patients With Stroke due to Large Vessel Occlusions. *Stroke*. 2019;50(3):645-651. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021840
14. Wen L, Zhang S, Wan K, Zhang H, Zhang X. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous thrombolysis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e18995. DOI:10.1097/MD.00000000000018995
15. Lee JS, Bang OY. Collateral Status and Outcomes after Thrombectomy. *Translational Stroke Research*. 2023;14(1):22-37. DOI:10.1007/s12975-022-01046-z
16. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Seminars in Neurology*. 2021;41(4):348-364. DOI:10.1055/s-0041-1726332
17. Хасанова ДР, Калинин МН, Ибатуллин М.М., Рахимов ИИШ. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(2): 47-59. [Khasanova DR, Kalinin MN, Ibatullin MM, Rakhimov IS. The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification; pathogenesis; predictors and effect on the functional outcome. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019; 13 (2): 47-59 (In Russian)] DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.6
18. Laszlo JM, Hortobágyi T. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Vascular Diseases and Therapeutics*. 2017; 2(4): 2-25. DOI: 10.15761/VDT.1000130
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. DOI:10.1161/STR.0000000000000211
20. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, Minematsu K, Yasaka M, Paciaroni M, Werring DJ, Yamagami H, Nagao T, Yoshimura S, Polymeris A, Zietz A, Engelter ST, Kallmünzer B, Cappellari M, Chiba T, Yoshimoto T, Shiozawa M, Kitazono T, Koga M, SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical «1-2-3-4-Day» Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022;53(5):1540-1549. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.036695
21. Jiang Y, Han J, Spencer P, Li Y, Vodovoz SJ, Ning MM, Liu N, Wang X, Dumont AS. Diabetes mellitus: A common comorbidity increasing hemorrhagic

transformation after tPA thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Brain Hemorrhages*. 2021;2(3):116-123. DOI: 10.1016/j.hebst.2020.11.004

22. Максимова МЮ, Айрапетова АС. Гендерные особенности отдельных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12-2):58-64. [Maksimova MYu, Airapetova AS. Gender differences in stroke risk factors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(122):5864. (In Russian)] DOI: 10.17116/jnevro201911912258

23. Wolf V, Abdul Y, Li W, Ergul A. Impact of diabetes and ischemic stroke on the cerebrovasculature: A female perspective. *Neurobiology of Disease*. 2022;(167):105667. DOI:10.1016/j.nbd.2022.105667

24. Демин ТВ, Нефедьева ДЛ, Володюхин МЮ. Оценка риска неблагоприятного исхода после тромболитической терапии ишемического инсульта с помощью прогностических шкал. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(1):54-60. [Deomin TV, Nefedyeva DL, Volodukhin MYu, Khasanova DR, Mukharlyamova EM. Adverse outcome risk assessment after thrombolysis for ischemic stroke using prognostic score. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019; 12 (1): 54-60. (In Russian)] DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).54-60

25. Bechstein M, Meyer L, Breuel S, Faizy TD, Hanning U, van Horn N, McDonough R, Fiehler J, Broocks G. Computed Tomography Based Score of Early Ischemic Changes Predicts Malignant Infarction. *Frontiers in Neurology*. 2021;(12):669828. DOI:10.3389/fneur.2021.669828

26. Elsaid N, Mustafa W, Saied A. Radiological predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: An evidence-based analysis. *The Neuroradiology Journal*. 2020;33(2):118-133. DOI:10.1177/1971400919900275

27. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in Clinical Practice: What have We Learned? *International Journal of Stroke*. 2009;4(5):354-364. DOI:10.1111/j.1747-4949.2009.00337.x

28. Mikhail P, Le MGD, Mair G. Computational image analysis of nonenhanced computed tomography for acute ischaemic stroke: a systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020; 29(5):104715. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104715

29. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*. 2000;355(9216):1670-1674. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02237-6

30. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36(10):2110-2115. DOI:10.1161/01.STR.0000181116.15426.58

31. Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Frontiers in Neurology*. 2017;(7):245. DOI:10.3389/fneur.2016.00245

32. Tanaka K, Matsumoto S, Furuta K, Yamada T, Nagano S, Takase KI, Hatano T, Yamasaki R, Kira JI. Modified diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score including deep white matter lesions predicts symptomatic intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis. *Journal Of Thrombosis And Thrombolysis*. 2020;50(1):174-180. DOI: 10.1007/s11239-019-01979-7

33. Broocks G, McDonough R, Bechstein M, Hanning U, Brekenfeld C, Flottmann F, Kniep H, Nawka MT, Deb-Chatterji M, Thomalla G, Sporns P, Yeo LL, Tan BY, Gopinathan A, Kastrup A, Politi M, Papanagiotou P, Kemmling A, Fiehler J, Meyer L, German Stroke Registry – Endovascular Treatment (GSR-ET). Benefit and risk of intravenous alteplase in patients with acute large vessel occlusion stroke and low ASPECTS. *Journal of Neurointerventional Surgery*. 2023;15(1):8-13. DOI:10.1136/neurintsurg-2021-017986

34. Chen L, Xu Z, Zhang C, Ji Y, Huang X, Yang W, Zhou Z, Wang S, Wang Kai, Luo B, Wang J. Post-ASPECTS based on hyperdensity in NCCT immediately after thrombectomy is an ultra-early predictor of hemorrhagic transformation and prognosis. *Frontiers in Neurology*. 2022;(13):887277. DOI:10.3389/fneur.2022.887277

35. Filep RC, Marginean L, Stoian A, Bajko Z. Diagnostic and prognostic computed tomography imaging markers in basilar artery occlusion (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(3):954. DOI:10.3892/etm.2021.10386

36. Batchelor C, Pordeli P, d'Esterre CD, Najm M, Al-Ajlan FS, Boesen ME, McDougall C, Hur L, Fainardi E, Shankar JJS, Rubiera M, Khaw AV, Hill MD, Demchuk AM, Sajobi TT, Goyal M, Lee TY, Aviv RI, Menon BK. Use of Noncontrast Computed Tomography and Computed Tomographic Perfusion in Predicting Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Alteplase Therapy. *Stroke*. 2017;48(6):1548-1553. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.016616

37. Kang Z, Wu L, Sun D, Zhou G, Wu X, Qiu H, Mei B, Zhang J. Proximal hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of asymptomatic hemorrhagic transformation after endovascular thrombectomy: a multicenter retrospective study. *Journal of Neurology*. 2023;270(3):1587-1599. DOI:10.1007/s00415-022-11500-5

38. Shi C, Killingsworth MC, Bhaskar SMM. Prognostic capacity of hyperdense middle cerebral artery sign in anterior circulation acute ischaemic stroke patients receiving reperfusion therapy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurologica Belgica*. 2022;122(2):423-435. DOI:10.1007/s13760-021-01720-3
39. Guo YJ, Zhu JY, Hong Y, He L. Hyperdense Middle Cerebral Arteries Sign Detected by Multi-mode CT in Acute Ischemic Stroke: A Cohort Study. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*. 2018;49(5):743-748.
40. Yogendrakumar V, Al-Ajlan F, Najm M, Puig J, Calleja A, Sohn SI, Ahn SH, Mikulik R, Asdaghi N, Field TS, Jin A, Asil T, Boulanger JM, Hill MD, Demchuk AM, Menon BK, Dowlathshahi D. Clot Burden Score and Early Ischemia Predict Intracranial Hemorrhage following Endovascular Therapy. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. 2019;40(4):655-660. DOI:10.3174/ajnr.A6009
41. Adebayo OD, Culpan G. Diagnostic accuracy of computed tomography perfusion in the prediction of haemorrhagic transformation and patient outcome in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *European Stroke Journal*. 2020;5(1):4-16. DOI: 10.1177/2396987319883461
42. Kim Y, Luby M, Burkett NS, Norato G, Leigh R, Wright CB, Kern KC, Hsia AW, Lynch JK, Adil MM, Latour LL. Fluid-Attenuated Inversion Recovery Hyperintense Ischemic Stroke Predicts Less Favorable 90-Day Outcome after Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2021;50(6):738-745. DOI: 10.1159/000517241
43. Shinoda N, Hori S, Mikami K, Bando T, Shimo D, Kuroyama T, Kuramoto Y, Matsumoto M, Hirai O, Ueno Y. Prediction of hemorrhagic transformation after acute thrombolysis following major artery occlusion using relative ADC ratio: A retrospective study. *Journal of Neuroradiology*. 2017;44(6):361-366. DOI:10.1016/j.neurad.2017.07.003
44. Suh CH, Jung SC, Cho SJ, Woo DC, Oh WY, Lee JG, Kim KW. MRI for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Acta Radiologica*. 2020;61(7):964-972. DOI:10.1177/0284185119887593
45. Desilles JP, Syvannarath V, Ollivier V, Journé C, Delbosc S, Ducroux C, Boisseau W, Louedec L, Di ML, Loyau S, Jandrot-Perrus M, Potier L, Michel JB, Mazighi M, Ho-Tin-Noé B. Exacerbation of Thromboinflammation by Hyperglycemia Precipitates Cerebral Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation. *Stroke*. 2017;48(7):1932-1940. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017080
46. Lu G, He Q, Shen Y, Cao F. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *The International Journal of Neuroscience*. 2018;128(1):79-89. DOI:10.1080/00207454.2017.1349766
47. Cheng Z, Huang X, Muse FM, Xia L, Zhan Z, Lin X, Cao Y, Han Z. Low Serum Magnesium Levels Are Associated With Hemorrhagic Transformation After Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2020;11. DOI:10.3389/fneur.2020.00962
48. Xing Y, Guo ZN, Yan S, Jin H, Wang S, Yang Y. Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy. *Neuroscience Bulletin*. 2014;30(3):469-476. DOI:10.1007/s12264-013-1440-x
49. Yang M, Tang L, Bing S, Tang X. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients. *Neurological Sciences*. 2023;44(4):1281-1288. DOI: 10.1007/s10072-022-06544-4
50. Krishnamoorthy S, Singh G, Jose KJ, Soman B, Foerch C, Kimberly WT, Millán M, Świtońska M, Maestrini I, Bordet R, Malhotra K, Mechtouff L, Sylaja PN. Biomarkers in the Prediction of Hemorrhagic Transformation in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2022;51(2):235-247. DOI:10.1159/000518570
51. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, Corvino V, Geloso MC. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *Journal of Neurochemistry*. 2019; 148(2):168-187. DOI:10.1111/jnc.14574
52. Santos G, Barateiro A, Gomes CM, Brites D, Fernandes A. Impaired oligodendrogenesis and myelination by elevated S100B levels during neurodevelopment. *Neuropharmacology*. 2018;(129):69-83. DOI:10.1016/j.neuropharm.2017.11.002
53. Krishnamoorthy S, Sylaja PN, Sreedharan SE, Singh G, Damayanthi D, Gopala S, Madhusoodanan UK, Ramachandran H. Biomarkers predict hemorrhagic transformation and stroke severity after acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2023;32(1):106875. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106875
54. Luger S, Jæger HS, Dixon J, Bohmann FO, Schaefer J, Richieri SP, Larsen K, Hov MR, Bache KG, Foerch C; BE FAST III Study Group. Diagnostic accuracy of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 serum concentrations for differentiating acute intracerebral hemorrhage from ischemic stroke. *Neurocritical Care*. 2020;33(1):39-48. DOI: 10.1007/s12028-020-00931-5
55. Ma G, Pan Z, Kong L, Du G. Neuroinflammation in hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator thrombolysis: Potential mechanisms, targets, therapeutic drugs and biomarkers. *International Immunopharmacology*. 2021;(90):107216. DOI:10.1016/j.intimp.2020.107216

56. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, Chen J, Qiu S. Interleukins and Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*. 2022;(13):828447. DOI:10.3389/fimmu.2022.828447

57. Zare Rafie M, Esmailzadeh A, Ghoreishi A, Tahmasebi S, Faghihzadeh E, Elahi R. IL-38 as an early predictor of the ischemic stroke prognosis. *Cytokine*. 2021;(146):155626. DOI:10.1016/j.cyto.2021.155626

58. Xie L, Huang Z, Li H, Liu X, Zheng SG, Su W. IL-38: A New Player in Inflammatory Autoimmune Disorders. *Biomolecules*. 2019;9(8):345. DOI:10.3390/biom9080345

59. Sun H, Zhang X, Ma J, Liu Z, Qi Y, Fang L, Zheng Y, Cai Z. Circulating Soluble CD163: A Potential Predictor for the Functional Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2021;(12):740420. DOI:10.3389/fneur.2021.740420

60. O'Connell GC, Treadway MB, Tennant CS, Lucke-Wold N, Chantler PD, Barr TL. Shifts in leukocyte counts drive the differential expression of transcriptional stroke biomarkers in whole blood. *Translational Stroke Research*. 2019;10(1):26-35. DOI: 10.1007/s12975-018-0623-1

Сведения об авторах

Казаков Станислав Дмитриевич, ассистент НОЛ «Живая лаборатория популяционных исследований» Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(961)8900677; e-mail: docstastomsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9818-5549>

Павлушкина Дарья Айдашовна, лаборант НОЛ «Живая лаборатория популяционных исследований», Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(923)4356887; e-mail: dashapavlushkina@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0294-8551>

Каменских Екатерина Михайловна, ассистент НОЛ «Живая лаборатория популяционных исследований», Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(953)9135093; e-mail: kamenskih.em@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>

Плотников Денис Маркович, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(913)8893827; e-mail: dmarkych@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>

Алифиров Валентина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(913)8500240; e-mail: alifirova.vm@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Author information

Stanislav D. Kazakov, Assistant of the Living Lab of Population Research, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(961)8900677; e-mail: docstastomsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9818-5549>

Darya A. Pavlushkina, Laboratoian of the Living Lab of Population Research, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(923)4356887; e-mail: dashapavlushkina@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0294-8551>

Ekaterina M. Kamenskih, Assistant of the Living Lab of Population Research, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(953)9135093; e-mail: kamenskih.em@ssmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>

Denis M. Plotnikov, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, PhD, Siberian State Medical University; Phone: +7(913)8893827; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: dmarkych@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>

Valentina M. Alifirova, Dr.Med.Sci., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8500240; e-mail: alifirova.vm@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>.

Дата поступления: 28.02.2023

Дата рецензирования: 30.10.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 28 February 2023

Revision Received 30 October 2023

Accepted 30 November 2023