

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616-12-008.831-005.1

## Геморрагическая трансформация ишемического инсульта

М. Г. Петров<sup>1</sup>, С. С. Кучеренко<sup>2,3</sup>, М. П. Топузова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Ленинградская областная клиническая больница,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Северо-Западный окружной научно-клинический центр им.  
Л. Г. Соколова Федерального

медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Топузова Мария Петровна,  
ФГБУ «НМИЦ  
им. В. А. Алмазова» Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: topuzova\_mp@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию  
27.10.20 и принята к печати 13.12.20.

### Резюме

Статья посвящена проблеме геморрагической трансформации (ГТ) ишемического инсульта. Представлены частота и актуальность этого осложнения в клинической практике с учетом широкого внедрения методов церебральной реканализации: внутривенной тромболитической терапии и внутрисосудистой тромбоэмболизмомии. Рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза ГТ. Разобраны альтернативные механизмы, лежащие в основе развития ГТ. Показано, что вероятность ГТ повышается при обширных церебральных ишемических очагах, наиболее часто ассоциированных с кардиальными источниками эмболии. Представлена роль спонтанной и медикаментозно индуцированной артериальной реканализации церебральных артерий в генезе ГТ. Отмечено, что артериальная реканализация не является обязательным условием для возникновения ГТ инфаркта мозга. Показано, что выраженность последствий ГТ определяется продолжительностью и степенью ишемии мозговой ткани. Обоснована необходимость целенаправленного поиска предикторов ГТ. Представлена классификация типов ГТ и критерии их верификации. Изучены факторы риска и шкалы, применяемые для прогнозирования ГТ. Факторы риска ГТ объединены в несколько групп: клинические, лабораторные, генетические, нейровизуализационные. Проведен их сравнительный анализ и оценена практическая значимость.

**Ключевые слова:** геморрагическая трансформация, ишемический инсульт, факторы риска геморрагической трансформации, шкалы-предикторы геморрагической трансформации

Для цитирования: Петров М. Г., Кучеренко С. С., Топузова М. П. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):41–50. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50

## Hemorrhagic transformation of ischemic stroke

M. G. Petrov<sup>1</sup>, S. S. Kucherenko<sup>2,3</sup>, M. P. Topuzova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maria P. Topuzova,  
Almazov National Medical Research  
Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: topuzova\_mp@almazovcentre.ru

Received 27 October 2020;  
accepted 13 December 2020.

### Abstract

The article reviews the problem of hemorrhagic transformation (HT) of ischemic stroke. The frequency and relevance of this complication in clinical practice is high considering the widespread implementation of cerebral recanalization methods: intravenous thrombolytic therapy and intravascular thromboembolectomy. The etiology and pathogenesis, as well as alternative mechanisms underlying the development of HT are also discussed. The probability of HT increases in case of extensive cerebral ischemia commonly associated with cardiac embolism. The role of spontaneous and medication-induced arterial recanalization of cerebral arteries in the genesis HT is discussed. In particular, it is noted that arterial recanalization is not an essential factor for the occurrence of HT in cerebral infarction. The severity of HT is determined by the duration and degree of cerebral ischemia. There is a need for a targeted search for HT predictors. The classification of types and criteria of HT are presented. The risk factors and scales used to predict HT are studied. Risk factors for HT are combined into several groups: clinical, laboratory, genetic, neuroimaging. Their comparative analysis is carried out and practical significance is estimated.

**Key words:** hemorrhagic transformation, ischemic stroke, risk factors for hemorrhagic transformation, scales-predictors of hemorrhagic transformation

*For citation: Petrov MG, Kucherenko SS, Topuzova MP. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(1):41–50. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50*

### Введение

Ишемический инсульт остается одним из наиболее актуальных заболеваний нервной системы в связи с высокой частотой, летальностью, степенью остаточной инвалидизации. Одним из наиболее грозных осложнений ишемического инсульта является его геморрагическая трансформация (ГТ). В начале 1990-х годов ряд исследователей характеризовали ГТ ишемического инсульта как патологический процесс, связанный с вторичным кровотечением в область инфаркта головного мозга. Возникновение ГТ они связывали с «преимущественно естественным тканевым последствием эмболии» [1–3]. Таким образом, под ГТ понимают спонтанное кровоизлияние в ишемизированную зону после инфаркта. Для под-

тверждения ГТ необходима нейровизуализация, то есть ГТ можно верифицировать, когда выявляются геморрагические изменения в ишемизированной области головного мозга при выполнении компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4].

Вопросам этиологии, патогенеза, классификации ГТ ишемического инсульта, а также ее предикторам посвящено множество работ отечественных и зарубежных исследователей в данной области. Этому в значительной степени способствовало внедрение методов церебральной реканализации: внутривенной тромболитической терапии и внутрисосудистой тромбоэмболектомии. В то же время, принимая во внимание гетерогенность ишемического инсульта,

представленность различных факторов риска ГТ и удельный вес значимости каждого из них остаются достаточно дискуссионными. В каждом конкретном случае пациенту, перенесшему ишемический инсульт, целесообразно проводить целенаправленный поиск предикторов ГТ с целью ее профилактики и оптимизации методов лечения.

#### *Этиология и патогенез геморрагической трансформации*

Вероятность ГТ повышается при обширных церебральных ишемических очагах, наиболее часто ассоциированных с кардиальными источниками эмболии. Эмбол, обтурирующий крупную церебральную артерию, зачастую подвергается фибринолизу, что приводит к восстановлению кровотока по этой артерии. Вследствие высокой вероятности васкулярного некроза и нарушенной проницаемости капилляров в области ишемии восстановление кровотока вызывает кровоизлияние в некротизированную ткань с формированием геморрагического очага. Увеличение риска ГТ наблюдается также после проведения системной тромболитической терапии в сочетании с внутрисосудистой тромбоэмболэктомией у пациентов с острой окклюзией церебральных артерий.

Другой возможной причиной ГТ является восстановление коллатеральной циркуляции (в частности, по лептоменингеальным коллатералям) без реканализации поврежденного сосуда. При этом некротизированная ткань головного мозга подвергается воздействию обычно повышенного артериального давления (АД), в результате чего происходит разрыв сосудистой стенки [5, 6]. Таким образом, артериальная реканализация не является обязательным условием для возникновения ГТ инфаркта мозга.

Выраженность последствий ГТ определяется продолжительностью и степенью ишемии мозговой ткани. До настоящего времени нет единства в представлениях о патогенезе петехиальных геморрагий и паренхиматозных гематом (ПГ). При незначительной ишемии кровоизлияние происходит в результате диapedеза крови через избыточно проницаемые ишемизированные кровеносные сосуды, формирующие гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и являющиеся частью нейрососудистой единицы. Ишемический инсульт достаточной тяжести может индуцировать избыточную преходящую проницаемость с последующим разрывом микроваскулярного русла [7]. ГЭБ состоит из эндотелиоцитов, базальной мембраны, перицитов, астроцитов и внеклеточного матрикса. Важно отметить, что в ГЭБ расстояния между клетками, или фенестрации, представлены в виде плотных соединений. Исследования струк-

туры этих соединений и их белков, таких как клаудин-5, окклюдин, представляются ряду авторов перспективными в изучении патогенеза ГТ [8, 9]. Нейрососудистой единицей называется морфофункциональный микроанатомический многоклеточный комплекс, состоящий из эндотелиоцитов, глиальных клеток, перицитов, нейронов, а также факторов и белков внеклеточного матрикса, которые находятся в физиологической близости к эндотелию [10].

Таким образом, по мнению одних авторов, ГТ ишемического инсульта связана с повреждением ГЭБ. Это обстоятельство подтвердили исследования S. Wagach и L. Latour в 2004 году [11]. Другие исследования позволили отметить, что ишемия головного мозга приводит к устойчивому воспалительному ответу, что также нарушает ГЭБ [12–14].

Биохимические нарушения в патогенезе ГТ представляются совокупностью каскада изменений, связанных с реперфузией, окислительным стрессом, инфильтрацией лейкоцитами, активацией сосудов и нарушением внеклеточного протеолиза, что приводит к повреждению базальной мембраны и эндотелиальных плотных соединений [15]. В 2012 году исследования патогенетического каскада R. Khatgi и соавторов позволили выделить два фактора, приводящих к ГТ: прямое непосредственное нарушение ГЭБ и нарушение ауторегуляторной функции сосудистой сети мозга [16]. В повреждении ГЭБ ведущую роль играют металлопротеиназы, такие как матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), ММП-2 и ММП-3 [17–19].

Интересно, что ранние нарушения ГЭБ при инсульте не развиваются одномоментно. Наблюдаются периоды повышенной ранней ГЭБ-проницаемости через 4–8 часов и снова через 12–16 часов от дебюта ишемического инсульта [20]. Эти периоды повышенной проницаемости ГЭБ в раннем периоде могут относиться к особенностям развивающегося инфаркта и перфузионного статуса [21]. После 24 часов наблюдается постоянное нарушение ГЭБ, которое длится, по некоторым данным, несколько недель [22]. Эти наблюдения позволили разделить ГТ на раннюю и позднюю [23–22].

Ранняя ГТ развивается вследствие возникновения реактивных форм кислорода, а также при активации лейкоцитарной ММП-9 и мозговой ММП-2, которые повреждают нейрососудистую единицу и способствуют нарушению ГЭБ. Остро возникшая ишемия приводит к резкому повышению уровня реактивных форм кислорода, цитокинов, которые активируют ММП-3, преобразующую пре-ММП-9 в активную ММП-9 [19]. В дальнейшем цитокиновый медиатор амфотерин взаимодействует с рецепторами, которые индуцируют ММП-9 [25]. Другой путь

активации ММП-9 проходит через взаимодействие с транскрипционным ядерным фактором «каппа-би», контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, что приводит к индукции ММП-9 [22]. Предполагаемый механизм действия ММП-9 следующий: ММП-9 разлагает белки плотных соединений (клаудин-5, окклюдин) и белки базальной мембраны (фибронектин, ламин и коллаген) [26, 8, 9]. Указанное обстоятельство способствует повышению проницаемости ГЭБ, отеку головного мозга, что приводит к ГТ [27, 26, 28].

Установлено, что после инсульта ММП-9 является иммунореактивным ферментом. Уровень ММП-9 может зависеть от тяжести ишемии и времени от начала инсульта. Согласно некоторым исследованиям, в первые 24 часа ММП-9 преимущественно вырабатывается в эндотелиальных клетках [29]. Однако через 24 часа и в течение нескольких дней ММП-9 обнаруживается преимущественно в клетках головного мозга, включая нейроны, астроциты и клетки микроглии [30–22]. Уровень ММП-9 в головном мозге через 24–48 часов от начала инсульта коррелирует с поздней ГТ [31].

Поздняя ГТ связана с повреждением ГЭБ за счет мозговых ММП (ММП-9, ММП-2 и ММП-3) [8]. В патогенезе поздней ГТ важную роль играют нейровоспаление, а также сосудистое ремоделирование и неоваскуляризация. Некоторые исследователи условно разделяют роли ММП-9 и ММП-2 и отводят центральную роль в поздней ГТ ММП-2 [22]. Однако дальнейшие исследования показывают, что такое разделение является условным, так как оба фермента активно участвуют в ГТ. Проведенный анализ литературы не позволяет в настоящее время дать приоритет какой-либо протеазе в патогенезе ГТ. Кроме того, другие протеазы, вырабатываемые клетками головного мозга, также способствуют поздней ГТ, включая ММП-10, ММП-13, ММП-14, TNF- $\alpha$ -превращающий фермент, плазмины (rt-PA и урокиназу) и катепсины [32, 33, 8, 18, 34, 35].

#### *Классификация геморрагической трансформации*

В 1986 году группа исследователей под руководством С. R. Hornig опубликовала работу “Hemorrhagic Cerebral Infarction — A Prospective Study”, где разграничила ГТ на петехиальное кровоизлияние внутри ишемизированной ткани и обширную гематому, выходящую за пределы инфаркта головного мозга [36]. Позже, в 1990 году, работы исследователей под руководством Michael S. Pessin и работы, возглавляемые Gregory J. Del Zorro в 1992 году, позволили разграничить ГТ инфаркта головного мозга на геморрагический инфаркт (ГИ) и ПГ [37, 38]. ГИ характеризуется гетерогенным повышением плот-

ности, занимающей часть ишемизированной области инсульта при КТ-визуализации. В случае формирования в области ишемии более однородной, плотной гематомы с масс-эффектом говорят о ПГ. Marco Fiorelli с соавторами (1999) совместно с исследовательской группой ECASS-I опубликовали работу, в которой уточнили критерии разграничения разных типов ГТ. Появились два подтипа ГИ (ГИ-1 и ГИ-2) и два подтипа ПГ (ПГ-1 и ПГ-2) [39, 40].

По данным нейровизуализации и согласно критериям ECASS-I (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study Group), ГТ ишемического очага подразделяется на 4 типа:

ГИ 1-го типа (ГИ-1) — небольшие петехиальные кровоизлияния вдоль границ зоны ишемии;

ГИ 2-го типа (ГИ-2) — сливные петехиальные кровоизлияния в ишемической зоне без формирования масс-эффекта;

ПГ 1-го типа (ПГ-1) — гематома, занимающая менее 30% области ишемии с невыраженным масс-эффектом;

ПГ 2-го типа (ПГ-2) — плотная гематома, занимающая более 30% зоны инфаркта с существенным масс-эффектом, либо любое геморрагическое повреждение вне зоны ишемии [39].

С клинической точки зрения наибольшее значение имеют ПГ-2, поскольку именно они вызывают существенное ухудшение состояния и определяют прогноз у пациентов, перенесших ишемический инсульт [41].

Применение нейровизуализационных методик, таких как КТ и МРТ, позволили учитывать вероятность развития ГТ у пациентов с ишемическим инсультом. Стало очевидным, что не все ГТ можно выявить по изменению клинической картины инсульта. Изучение проблемы позволило разделить ГТ ишемического инсульта на симптомную и асимптомную. Это разделение основывается на ухудшении неврологического статуса, определяемого при увеличении тяжести инсульта по NIHSS на 4 пункта в первые 36 часов после начала инсульта [42, 43]. В исследовании NINDS ученые отметили низкие вероятности как асимптомной (4,5%), так и симптомной (6,4%) ГТ [44]. Исследование SITS-MOST также показало относительно низкий уровень как асимптомной ГТ — 9,6%, так и симптомной ГТ — 7,3% случаев [45].

#### *Факторы риска развития геморрагической трансформации*

Одним из самых больших исследований, посвященных изучению факторов риска ГТ, является систематический обзор, выполненный под руководством W. N. Whiteley и соавторов (2012). Исследо-

ватели выявили следующие факторы риска ГТ: возраст пациента, степень тяжести инсульта (NIHSS), уровень глюкозы плазмы крови, нарушение сердечного ритма, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, прием антиагрегантов, выраженность лейкоареоза, ранние признаки обширного ишемического инсульта по данным КТ или МРТ [46].

Исследования ГТ ишемического инсульта позволяют объединить факторы риска в несколько групп: клинические, генетические, нейровизуализационные факторы, а также маркеры крови.

Выделяют следующие клинические факторы риска ГТ: возраст пациента, тяжесть инсульта по NIHSS, анамнез гипертонической болезни и уровень систолического АД, уровень глюкозы плазмы крови, сахарный диабет, масса тела, пол, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца (например, фибрилляция предсердий), почечная недостаточность, факт применения rt-PA (альтеплазы), уровень тромбоцитов, уровень международного нормализованного отношения (МНО) и/или тромбопластинового времени, время от начала инсульта или до момента реперфузии [22].

К лабораторным маркерам, характеризующим высокий риск ГТ, относят: уровни ММП-9, фибронектина, фибриногена, ферритина, С-реактивного белка, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, ингибитора активатора плазминогена-1, сосудистого адгезионного белка-1, белков плотных соединений, тромбоцитарного фактора роста-СС [22].

Исследования под руководством G. C. Jickling (2013) выделили шесть белков: амфирегулин (AREG), мембранный белок E3 убиквитин-протеин лигазу (MARCH7), белок SMAD-4, инозитолполифосфат-5-фосфатазу (INPP5D), малый множественный коагуляционный фактор 2 (MCFD2), ингибитор роста сосудистого эндотелия. Эти белки вместе с  $\alpha$ -2-макроглобулином, факторами свертываемости XII и XIII относят к группе генетических факторов ГТ [47, 22]. Предполагается, что данные белки влияют на проницаемость ГЭБ, что приводит к ГТ, однако патогенетические механизмы развития ГТ в настоящий момент продолжают исследоваться.

К нейровизуализационным факторам риска ГТ относят размер инфаркта головного мозга или объем инфаркта, оцененный с помощью взвешенной диффузии, ранние признаки инфаркта головного мозга (сглаженность борозд, нарушение дифференцировки серого и белого вещества), признаки гиперденсной мозговой артерии, выраженность лейкоареоза, уровень коэффициента диффузии, наличие и выраженность коллатерального кровотока, изменения на перфузионной КТ в виде формирования большого

ядра инсульта, наличие гадолиниевого усиления спинномозговой жидкости или маркера «гиперинтенсивного острого повреждения» (Hyperintense Acute Injury Marker, HARM) [22].

В исследовании V. Terruso (2009) такие факторы, как тяжесть инсульта по NIHSS и размер инфаркта, лучше всего коррелировали с ГТ [48].

Следует отметить, что существуют факторы риска ГТ, не воспроизводимые в исследованиях на животных, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, курение, возраст [49]. В моделях окклюзии средней мозговой артерии на животных полная реперфузия происходит быстро по мере удаления лигатуры. Однако у людей реперфузия может быть более сложным процессом, который может происходить постепенно в течение нескольких часов с периодами частичной реперфузии [50, 22].

Данные рандомизированных контролируемых клинических исследований показывают, что системный тромболизис с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена человека (rt-PA) позволяет успешно восстанавливать кровоснабжение при ишемии головного мозга [44, 51]. Известно, что терапия rt-PA наиболее эффективна при введении в узком терапевтическом окне после начала инсульта, соответствующем периоду 4,5 часа [52, 53]. Вместе с тем риск ГТ после терапии rt-PA возрастает прямо пропорционально времени от дебюта заболевания.

На настоящий момент активно исследуются патогенетические механизмы ГТ при применении rt-PA. Несколько исследований показывают, что на уровне нейрососудистой единицы происходит нарушение внеклеточного протеолиза, активация внутриклеточных каскадов протеинкиназ, что приводит к ГТ [54, 23, 55–57]. Прослеживается связь между rt-PA и уровнем ММП-9 в различных фармакологических, генетических и клинических исследованиях. У пациентов, получающих rt-PA, уровень ММП-9 увеличивается [58]. Пациенты с инсультом и повышенным уровнем ММП-9 в плазме крови имеют более выраженное повреждение головного мозга и плохой неврологический прогноз [27]. У пациентов с высокими уровнями ММП-9 в плазме чаще происходит ГТ после применения tPA [59]. Согласно исследованиям S. Lee и соавторов (2004), матриксные металлопротеиназы, активированные rt-PA, усиливают повреждающее действие на ГЭБ и могут приводить к гибели клеток нейрососудистой единицы [60]. Отметим, что исследования ингибиторов ММП широкого спектра действия показывают, что их применение значительно уменьшает заболеваемость и тяжесть связанной с rt-PA ГТ у животных в моделях с окклюзией средней мозговой артерии (СМА) [61–63].

Исследования белка рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), который экспрессируется в эндотелиальных клетках мозга, нейронах и астроцитах, свидетельствуют о том, что усиление активности ММП, вызванное данным белком рецепторов после применения rt-PA, может повреждать нейрососудистую единицу, что приводит к ГТ [32]. Вместе с тем экспериментальные данные говорят в пользу того, что прямые внутривенные инъекции rt-PA в мозг мышей могут связывать белок рецепторов ЛПНП, а также повышать проницаемость ГЭБ независимо от уровня ММП [33].

ГТ ишемического очага является тяжелым осложнением системной тромболитической терапии, но риски оправданы, что убедительно демонстрируют исследования NINDS, SITS-MOST и ECASS-III [44, 45, 64]. Обращает на себя внимание исследование PROACT II, где при внутриаартериальном введении rt-PA значительно повышались риски симптомной и асимптомной ГТ [42].

#### *Шкалы риска геморрагической трансформации*

Изучение проблемы ГТ позволило выделить существенные факторы риска и создать на их основе шкалы, способные прогнозировать вероятность ГТ. К одной из первых относится шкала HAT, разработанная группой исследователей под руководством М. Lou (2008). К предикторам риска развития ГТ по данной шкале были отнесены: тяжесть неврологического дефицита по NIHSS, уровня глюкозы плазмы крови, ранних признаков инсульта по данным нейровизуализации, а также наличие в анамнезе сахарного диабета. Данная шкала предсказывает вероятность ГТ не более 15% [65].

Другая шкала, Multicenter Stroke Survey (MSS) разработана исследователями под руководством В. Cucchiara (2008), которые выяснили, что такие факторы, как уровень тяжести неврологического дефицита по NIHSS, возраст пациента, уровень глюкозы плазмы крови, уровень тромбоцитов крови, в совокупности позволяют предсказать риск ГТ после тромболитической терапии в диапазоне от 2,6% до 37,9% наблюдений [66].

В шкале SEDAN группа авторов под руководством D. S. Engelter (2012) объединила следующие факторы риска ГТ: уровень неврологического дефицита по NIHSS, уровень глюкозы плазмы крови, ранние признаки ишемии головного мозга по КТ, признаки гипертензивной мозговой артерии. Данная шкала позволяет прогнозировать ГТ после системного тромболитического лечения в диапазоне от 1,4% до 33,3% [67].

Шкала iScore представлена учеными под руководством G. Saposnik, J. Fang, M. K. Kapral (2012), проанализировавшими данные 12 686 пациентов,

из которых 1 696 получили системную тромболитическую терапию по факту ишемического инсульта. В шкале объединены следующие факторы риска ГТ: возраст пациента, пол, количество баллов по NIHSS, патогенетический подтип инсульта, наличие фибрилляции предсердий и признаков хронической сердечной недостаточности, уровень глюкозы плазмы крови. Также в данную шкалу впервые были включены анамнестические сведения о предшествующей инсульту инвалидизации и данные о коморбидной патологии — раке любой локализации и необходимости проведения почечного диализа по любой причине. Вероятно, проведенное исследование позволяет применять данную шкалу не только для оценки риска ГТ при системной тромболитической терапии, но и учитывать риск возможной спонтанной ГТ среди пациентов, которые не получили специфического лечения [68].

Шкала SITS-SICH разработана группой исследователей под руководством М. Mazyra (2012), проанализировавших 31 627 пациентов, которым была проведена системная тромболитическая терапия альтеплазой. В разработанной шкале учитывались следующие факторы риска ГТ: количество баллов по NIHSS, уровень глюкозы в плазме крови, систолическое АД, возраст пациента, масса тела, время начала инсульта, факт применения аспирина или комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом, а также анамнез артериальной гипертензии. Оценка риска с помощью шкалы SITS-SICH позволяет прогнозировать наступление симптомной ГТ в виде ПГ 2-го типа после тромболитической терапии с вероятностью от 0,4% до 9,2% наблюдений [69].

Шкала GRASPS, позволяющая прогнозировать риск развития ГТ с вероятностью от 1–5% до 30%, создана исследователями под руководством В. К. Menon, J. L. Saver (2012), которые проанализировали результаты обследования 10 242 пациентов, включив в шкалу такие факторы риска ГТ, как возраст пациента, количество баллов по NIHSS, уровень глюкозы плазмы крови, уровень систолического АД, пол, принадлежность к азиатской расе [70].

Шкала SPAN-100, позволяющая оценить одноименный индекс, разработана группой авторов под руководством G. Saposnik, A. K. Guzik (2013). Они проанализировали 624 пациента из исследования NINDS и выделили следующие факторы: возраст пациента и уровень неврологического дефицита в баллах по NIHSS. По мнению авторов исследования, такой простой подход позволяет оценить клинический ответ на системную тромболитическую терапию и предсказать риск геморрагических осложнений. Простота этого метода заключается

Таблица

## СРАВНЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ОЦЕНКИ РИСКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Фактор риска/шкала	HAT	MSS	SEDAN	iScore	SITS-SICH	GRASPS	SPAN-100
Баллы по NIHSS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Время инсульта*	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
Возраст	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓
Пол	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✗
Масса тела	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
Раса	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗
Уровень артериального давления (систолическое)	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗
Уровень глюкозы	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Сахарный диабет	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Уровень тромбоцитов	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Аритмия	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Хроническая сердечная недостаточность	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Подтип инсульта	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Ранние признаки по данным компьютерной томографии и/или гипертензия артерии	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Аспирин / аспирин + клопидогрел	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
Рак любой локализации	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Необходимость применения диализа	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗

**Примечание:** \* — показатель времени начала ишемического инсульта в представленных шкалах находился в интервале от 0 до 4,5 часов от момента дебюта клинической симптоматики (кроме шкалы iScore); HAT — Hemorrhage After Thrombolysis; MSS — Multicenter Stroke Survey; SEDAN — Sugar (glucose), Early infarct signs, Dense cerebral artery sign on admission computed tomography scan, Age, and NIH Stroke Scale on admission; iScore — оригинальное название шкалы-предиктора геморрагической трансформации ишемического инсульта Ischemic Stroke Predictive Risk Score (<http://www.sorcan.ca/iscore/>); SITS-SICH — Safe Implementation of Treatments in Stroke — Symptomatic IntraCerebral Hemorrhage; GRASPS — higher blood Glucose, Asian Race, increasing Age, baseline National Institutes of Health Stroke Scale, higher systolic blood Pressure, and male Sex; SPAN-100 — Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale.

в разделении пациентов на группы «SPAN-100 положительных» и «SPAN-100 отрицательных» путем сложения возраста пациента и уровня дефицита в баллах по NIHSS. Если полученная сумма больше или равна 100, то вероятность геморрагических осложнений составляет 42 %, если сумма абсолютной величины возраста и баллов по NIHSS меньше 100, то риск геморрагических осложнений 12 % [71].

Сравнительный анализ предикторов, вошедших в ту или иную шкалу оценки риска ГТ, представлен в таблице. К наиболее часто встречающимся факторам риска ГТ относятся тяжесть ишемического инсульта по NIHSS, уровень глюкозы плазмы крови и возраст пациента. Время дебюта ишемического инсульта учитывается только в шкале SITS-SICH. Согласно современным представлениям, указанный показатель составляет «терапевтическое окно», равное 4,5 часам от возникновения симптомов ишемического инсульта, в контексте применения системной

тромболитической терапии. Единственная из представленных шкал (iScore) может рассматриваться для оценки риска ГТ среди пациентов, которые не получили специфического лечения. Следует отметить, что генетические факторы риска, характеризующие высокий риск ГТ, в рассматриваемые шкалы не вошли. Кроме этого, представленные шкалы характеризуются различной прогностической ценностью риска развития ГТ.

### Заключение

Проведенный анализ результатов исследований, многочисленных публикаций отечественных и зарубежных исследователей позволяет сделать заключение о том, что на сегодняшний день ГТ остается тяжелым осложнением ишемического инсульта. К сожалению, не существует универсальной шкалы для оценки риска ГТ. В то же время растет количество исследований предикторов ГТ, выявляются новые факторы риска (клинические, лабораторные, гене-

тические, нейровизуализационные). В настоящее время, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения ишемического инсульта, сохраняется риск ГТ, что требует продолжения исследований.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

- del Zoppo GJ, Pessin S, Mori E, Hacke W. Thrombolytic intervention in acute thrombotic and embolic stroke. *Semin Neurol*. 1991;11(4):368–384. doi:10.1055/s-2008-1041241
- Teal PA, Pessin MS. Hemorrhagic transformation. The spectrum of ischemia-related brain hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 1992;3(3):601–610
- Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*. 1992;23(4):486–491. doi:10.1161/01.STR.23.4.486
- Гудкова В. В., Губский Л. В., Губский И. Л., Панов Г. В., Волкова Н. Н., Никогосова А. К. и соавт. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга в постинсультном периоде (клиническое наблюдение). *Consilium Medicum*. 2016;18(2):27–30. doi:10.26442/2075-1753\_2016.2.27-30 [Gudkova VV, Gubsky LV, Gubsky IL Panov GV, Volkova NN, Nikogosova AK et al. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction in the post-stroke period (clinical observation). *Consilium Medicum*. 2016;18(2):27–30. doi:10.26442/2075-1753\_2016.2.27-30. In Russian]
- Ogata J, Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, Saku Y, Minematsu K et al. Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke. *Stroke*. 1989;20(7):876–883. doi:10.1161/01.STR.20.7.876
- Шевченко Ю. Л., Одинак М. М., Кузнецов А. Н., Ерофеев А. А. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 21–22. [Shevchenko YuL, Odiak MM, Kuznetsov AN, Erofeev AA. Cardiogenic and angiogenic cerebral embolic stroke (physiological mechanisms and clinical manifestations). М.: GEOTAR-Media, 2006. P. 21–22. In Russian]
- Батищева Е. И., Кузнецов А. Н. Геморрагический инфаркт головного мозга. *Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова*. 2008;3(2):83–88. [Batisheva EI, Kuznecov AN. Hemorrhagic cerebral infarction. *Vestnik NMXCz im. N. I. Pirogova = Bulletin NMCHC named after N. I. Pirogova*. 2008;3(2):83–88. In Russian]
- Wang CX, Shuaib A. Critical role of microvasculature basal lamina in ischemic brain injury. *Prog Neurobiol*. 2007;83(3):140–148. doi:10.1016/j.pneurobio.2007.07.006
- Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernandez-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(4):1121–1126. doi:10.1161/STROKEAHA.107.500868
- del Zoppo GJ. The neurovascular unit in the setting of stroke. *J Intern Med*. 2010;267(2):156–171. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02199.x
- Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke*. 2004;35(11Suppl1):2659–2661. doi:10.1161/01.STR.0000144051.32131.09
- Janardhan V, Qureshi AI. Mechanisms of ischemic brain injury. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6(2):117–123. doi:10.1007/s11886-004-0009-8
- Mocco J, Mack WJ, Ducruet AF, Sosunov SA, Sughrue ME, Hassid BG et al. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia. *Circ Res*. 2006;99(2):209–217. doi:10.1161/01.RES.0000232544.90675.42
- Komotar RJ, Kim GH, Otten ML, Hassid B, Mocco J, Sughrue ME et al. The role of complement in stroke therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2008;632:23–33. doi:10.1007/978-0-387-78952-1\_2
- Wang X, Tsuji K, Lee SR, Ning M, Furie KL, Buchan AM et al. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(11Suppl1):2726–2730. doi:10.1161/01.STR.000143219.16695.af
- Khatiri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(13Suppl1):52–57. doi:10.1212/WNL.0b013e3182697e70
- Asahi M, Asahi K, Jung JC, del Zoppo GJ, Fini ME, Lo EH. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(12):1681–1689. doi:10.1097/00004647-200012000-00007
- Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2009;158(3):983–994. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.06.025
- Yang Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2011;42(11):3323–3328. doi:10.1161/STROKEAHA.110.608257
- Klohs J, Steinbrink J, Bourayou R, Mueller S, Cordell R, Licha K et al. Near-infrared fluorescence imaging with fluorescently labeled albumin: a novel method for non-invasive optical imaging of blood-brain barrier impairment after focal cerebral ischemia in mice. *J Neurosci Methods*. 2009;180(1):126–132. doi:10.1016/j.jneumeth.2009.03.002
- Sandoval KE, Witt KA. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiol Dis*. 2008;32(2):200–219. doi:10.1016/j.nbd.2008.08.005
- Jickling GC, Liu D, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Lu A et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(2):185–199. doi:10.1038/jcbfm.2013.203
- Son H, Kim JS, Kim JM, Lee SH, Lee YS. Reciprocal actions of NCAM and tPA via a Ras-dependent MAPK activation in rat hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;298(2):262–268. doi:10.1016/S0006-291X(02)02453-1
- Durukan A, Marinkovic I, Strbian D, Pitkonen M, Pedrono E, Soenne L et al. Post-ischemic blood-brain barrier leakage in rats: one-week follow-up by MRI. *Brain Res*. 2009;1280:158–165. doi:10.1016/j.brainres.2009.05.025
- Qiu J, Xu J, Zheng Y, Wei Y, Zhu X, Lo EH et al. HMGB1 promotes MMP-9 upregulation through TLR4 after cerebral ischemia. *Stroke*. 2010;41(9):2077–2082. doi:10.1161/STROKEAHA.110.590463
- Yang Y, Estrada EY, Thompson JF, Liu W, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(4):697–709. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600375
- Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts

- hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):40–46. doi:10.1161/01.STR.0000046764.57344.31
28. Rosenberg GA, Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E4. doi:10.3171/foc.2007.22.5.5
29. Zhao BQ, Wang S, Kim HY, Storrie H, Rosen BR, Mooney DJ et al. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat Med*. 2006;12(4):441–445. doi:10.1038/nm1387
30. Maier CM, Hsieh L, Yu F, Bracci P, Chan PH. Matrix metalloproteinase-9 and myeloperoxidase expression: quantitative analysis by antigen immunohistochemistry in a model of transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2004;35(5):1169–1174. doi:10.1161/01.STR.0000125861.55804.f2
31. Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke*. 1998;29(10):2189–2195. doi:10.1161/01.STR.29.10.2189
32. Wang X, Lee SR, Arai K, Tsuji K, Rebeck GW, Lo EH. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator. *Nat Med*. 2003;9(10):1313–1317. doi:10.1038/nm926
33. Yepes M, Sandkvist M, Moore EG, Bugge TH, Strickland DK, Lawrence DA. Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor related protein. *J Clin Invest*. 2003;112(10):1533–1540. doi:10.1172/JCI19212
34. Suzuki Y, Nagai N, Umemura K. Novel situations of endothelial injury in stroke—mechanisms of stroke and strategy of drug development: intracranial bleeding associated with the treatment of ischemic stroke: thrombolytic treatment of ischemia-affected endothelial cells with tissue-type plasminogen activator. *J Pharmacol Sci*. 2011;116(1):25–29. doi:10.1254/jphs.10R27FM
35. del Zoppo GJ, Frankowski H, Gu YH, Osada T, Kanazawa M, Milner R et al. Microglial cell activation is a source of metalloproteinase generation during hemorrhagic transformation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(5):919–932. doi:10.1038/jcbfm.2012.11
36. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction — a prospective study. *Stroke*. 1986;17(2):179–185. doi:10.1161/01.STR.17.2.179
37. Pessin MS, del Zoppo GJ, Estol CJ. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13(4):271–289. doi:10.1097/00002826-199008000-00001
38. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32(1):78–86. doi:10.1002/ana.410320113
39. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999;30(11):2280–2284. doi:10.1161/01.STR.30.11.2280
40. Sussman ES, Connolly ES. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2013;4(69):1–7. doi:10.3389/fneur.2013.00069
41. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001;32(6):1330–1335. doi:10.1161/01.STR.32.6.1330
42. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *J Am Med Assoc*. 1999;282(21):2003–2011. doi:10.1001/jama.282.21.2003
43. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology*. 2001;57(9):1603–1610. doi:10.1212/WNL.57.9.1603
44. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–1587. doi:10.1056/NEJM199512143332401
45. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275–282. doi:10.1016/S0140-6736(07)60149-4
46. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904–2909. doi:10.1161/STROKEAHA.112.665331
47. Jickling GC, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Liu D, Rothstein L et al. RNA in blood is altered prior to hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Annals of neurology*. 2013;74(2):232–240. doi:10.1002/ana.23883
48. Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N, Lupo I, Saia V, Famoso G et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *Neuroepidemiology*. 2009;33(3):261–265. doi:10.1159/000229781
49. Latour LL, Kang DW, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol*. 2004;56(4):468–477. doi:10.1002/ana.20199
50. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249–2256. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510321
51. Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology*. 1999;53(7Suppl4):3–14.
52. Wardlaw JM, Sandercock PA, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke*. 2003;34(6):1437–1442. doi:10.1161/01.STR.0000072513.72262.7E
53. Marler JR, Goldstein LB. Stroke: tPA and the clinic. *Science*. 2003;301(5460):1677. doi:10.1126/science.1090270
54. Siao CJ, Tsirka SE. Tissue plasminogen activator mediates microglial activation via its finger domain through annexin II. *J Neurosci*. 2002;22(9):3352–3358. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-09-03352.2002
55. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(5):399–415. doi:10.1038/nrn1106
56. del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(8):879–894. doi:10.1097/01.WCB.0000078322.96027.78
57. Lo EH, Broderick JP, Moskowitz MA. tPA and proteolysis in the neurovascular unit. *Stroke*. 2004;35(2):354–356. doi:10.1161/01.STR.0000115164.80010.8A
58. Horstmann S, Kalb P, Koziol J, Gardner H, Wagner S. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies. *Stroke*. 2003;34(9):2165–2170. doi:10.1161/01.STR.0000088062.86084.F2
59. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts

intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003;107(4):598–603. doi:10.1161/01.CIR.0000046451.38849.90

60. Lee S, Lo EH. Induction of cerebral endothelial cell death by matrix metalloproteinase-mediated anoikis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(7):720–727. doi:10.1097/01.WCB.0000122747.72175.47

61. Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue plasminogen activator)-induced hemorrhage after thromboembolic stroke. *Stroke*. 2000;31(12):3034–3040. doi:10.1161/01.STR.31.12.3034

62. Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke*. 2002;33(3):831–836. doi:10.1161/hs0302.104542

63. Aoki T, Sumii T, Mori T, Wang X, Lo EH. Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2002;33(11):2711–2717. doi:10.1161/01.STR.0000033932.34467.97

64. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–1329. doi:10.1056/NEJMoa0804656

65. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71(18):1417–1423. doi:10.1212/01.wnl.0000330297.58334.dd

66. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):331–333. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.012

67. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol*. 2012;71(5):634–641. doi:10.1002/ana.23546

68. Saposnik G, Fang J, Kapral MK, Tu JV, Mamdani M, Austin P et al. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(5):1315–1322. doi:10.1161/STROKEAHA.111.646265

69. Mazya M, Egado JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43(6):1524–1531. doi:10.1161/STROKEAHA.111.644815

70. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(9):2293–2299. doi:10.1161/STROKEAHA.112.660415

71. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke prognostication using age and NIH stroke scale: SPAN-100. *Neurology*. 2013;80(1):21–28. doi:10.1212/WNL.0b013e31827b1ace

#### Информация об авторах

Петров Михаил Григорьевич — невролог ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, ORCID: 0000–0003–4886–7810;

Кучеренко Станислав Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий неврологическим отделением № 2 ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ

«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8258–094X;

Топузова Мария Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0175–3085.

#### Author information

Mikhail G. Petrov, MD, Neurologist, Leningrad Regional Clinical Hospital, ORCID: 0000–0003–4886–7810;

Stanislav S. Kucherenko, MD, PhD, DSc, Head, Neurological Department № 2, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–8258–094X;

Mariya P. Topuzova, MD, PhD, Senior Scientist, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–0175–3085.