

УДК 616.831-005.4-036.1:57.089.2]-06:616.831-005.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.1.2025.1828>Дубенко О.Є.<sup>1,2</sup> , Гребенюк Г.В.<sup>1,3</sup> , Анисенкова В.Ю.<sup>1</sup> , Калашникова Н.М.<sup>1</sup> <sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна<sup>3</sup>КНП «Міська клінічна лікарня № 7» ХМР, м. Харків, Україна

## Ускладнення реперфузійної терапії гострого ішемічного інсульту (науковий огляд)

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2025;21(1):14-22. doi: 10.22141/2224-0586.21.1.2025.1828

**Резюме.** Реперфузійна терапія з використанням внутрішньовенного тромболітизму і механічної тромбектомії є головним видом специфічного лікування ішемічного інсульту. Однак відновлення мозкового кровотоку може парадоксально призводити до реперфузійних пошкоджень мозкової тканини. У поданому науковому огляді розглянуті головні причини ускладнень реперфузійної терапії. Науковий пошук здійснено за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), ClinicalKeyElsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>) і Google Scholar (<https://scholar.google.com>) за публікаціями 2008–2024 рр. Внутрішньочерепний крововилив є одним з найбільш небезпечних ускладнень тромболітичної терапії ішемічного інсульту, що асоціюється з поганим прогнозом. Факторами ризику розвитку реперфузійних ускладнень, у тому числі геморагічної трансформації інфаркту мозку, можуть бути вік, передінсультне лікування та стани, об'єм інфаркту. Ризик і частота можуть залежати від техніки реперфузії в гострій фазі інсульту та різних реперфузійних стратегій, як-от внутрішньовенний тромболітизм альтеплазою, тенектеплазою, механічна тромбектомія тощо. Реперфузійні пошкодження мозку мають комплексні патофізіологічні клітинні й біохімічні механізми розвитку, і одним з головних чинників є пошкодження гематоенцефалічного бар'єра. Підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра опосередковується активацією матриксних металопротеїназ. Для оцінки проникності гематоенцефалічного бар'єра і ризику геморагічної трансформації досліджується низка лабораторних біомаркерів. Низка досліджень доводять, що підвищення рівня матриксної металопротеїнази 9 асоціюється зі збільшенням розмірів інфаркту мозку і розвитком геморагічної трансформації. Ще одним обнадійливим лабораторним маркером є кавеолін-1, знижені рівні якого пов'язані з внутрішньочерепною кровотечею і поганим функціональним результатом після ендovasкулярної терапії. Досліджуються різні нейропротективні стратегії для зниження ризику виникнення ускладнень реперфузійної терапії. Сучасні підходи до ревазуляризації стали дуже успішними й продовжують покращуватися, можливо, і концепція реперфузійного пошкодження набуде подальшого розвитку.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт; реперфузійні ускладнення; фактори ризику; внутрішньовенний тромболітизм; механічна тромбектомія; геморагічна трансформація

### Вступ

Ішемічний інсульт є основною причиною смерті й інвалідності дорослого населення, його специфічне лікування спрямоване на реканалізацію закупореної судини і реперфузію тканини мозку. Реперфузійна терапія є першою лінією лікування гострого ішемічного інсульту (ГІІ). Тромболітична терапія шляхом внутрішньовен-

ного введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (tPA, альтеплаза) є головним видом специфічного медикаментозного лікування хворих на ГІІ з доведеною ефективністю, що асоціюється зі зниженням ризику інвалідності та поліпшенням кінцевих наслідків захворювання [1, 2]. Уявлення про роль внутрішньовенного tPA у лікуванні гострого інсульту та поточні

 © 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дубенко Ольга Євгенівна, доктор медичних наук, професор, кафедра неврології та дитячої неврології, ННІ післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: [olgadubenko05@gmail.com](mailto:olgadubenko05@gmail.com); тел.: +380 (50) 660-14-42; старший дослідник, відділення променевої патології та паліативної медицини, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», вул. Григорія Сковороди, 82, м. Харків, 61024, Україна

For correspondence: Olga Dubenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: [olgadubenko05@gmail.com](mailto:olgadubenko05@gmail.com); phone: +380 (50) 660-14-42; Senior Researcher, Department of Radiation Pathology and Palliative Care, Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMSU, Hryhoriya Skovorody st., 82, Kharkiv, 61024, Ukraine

Full list of authors information is available at the end of the article.

розширені рекомендації щодо лікування ГП засновані на результатах Третього європейського об'єднаного дослідження гострого інсульту (ECASS-3), у якому продемонстрована клінічна користь tPA протягом періоду часу до 4,5 год навіть у пацієнтів, які не відповідають критеріям виключення: вік понад 80 років, тяжкість інсульту за шкалою інсульту NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) понад 25 і наявність в анамнезі діабету та інсульту [3]. Також за результатами рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з'явилися переконливі докази ефективності ендovasкулярної терапії (ЕВТ) для лікування пацієнтів з ГП при оклюзії великих судин (large vessel occlusion (LVO)), і ЕВТ була включена до рекомендацій щодо лікування інсульту в усьому світі [4, 5]. Усі ці методи лікування спрямовані на реканалізацію та подальшу реперфузію шляхом усунення оклюзійного ураження артерій, відповідального за розвиток ішемії паренхіми мозку.

Однак успішна або повна реперфузія не завжди корелює зі сприятливим функціональним результатом. Відповідно до даних останніх метааналізів, приблизно половина пацієнтів з ГП, які лікували ЕВТ протягом 24 год, не мають сприятливого 90-денного функціонального результату (0–2 за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS)), незважаючи на своєчасну й успішну реперфузію. Так виникла концепція марної реперфузії — це успішна реперфузія, але без суттєвого поліпшення у віддаленому функціональному результаті. Клінічна неефективність може бути результатом великого початкового пошкодження мозкової тканини, набряку головного мозку, феномену відсутності відновлення кровотоку, реперфузійного пошкодження, ускладнення анестезії та геморагічної трансформації (ГТ) інфаркту мозку [6, 7].

## Фактори ризику реперфузійних ускладнень

Частота ГТ залежить від дуже різних факторів, зокрема епідеміологічних (вік, передінсультне лікування і стани), характеристики інфаркту (розмір ішемічного ядра, терміни спостереження), техніки реперфузії в гострій фазі — внутрішньовенний тромболізис (ВВТ), механічна тромбектомія (МТ) тощо. Ризик і частота ГТ можуть різнитися при різних реперфузійних стратегіях: ВВТ альтеплазою, тенектеплазою, МТ [8]. Було досліджено широкий спектр маркерів ризику розвитку внутрішньочерепної кровотечі (ВЧК) при застосуванні реvascularизаційних методів лікування ГП. Ці ретроспективні дослідження відображають реальну клінічну практику і можуть допомогти вдосконалити подальші протоколи дослідження. Вік пацієнта є одним з найголовніших факторів, що підвищують ризик ГТ після ВВТ [9]. Високий систолічний артеріальний тиск (АТ) пов'язаний з внутрішньомозковим крововиливом і поганим результатом після МТ [10]. Варіабельність АТ є ще одним важливим фактором, незалежно пов'язаним із симптомним ВЧК [11]. Крім того, доведено, що підвищення артеріальної жорсткості асоціюється із симптомними ВЧК після ВВТ [12]. Ризик ГТ підвищується в пацієнтів, які отримували терапію пероральними антикоагулянтами для профілактики ішемічного інсульту,

при цьому прямі пероральні коагулянти пов'язують з меншим ризиком, ніж антагоністи вітаміну К [13]. Метааналіз, який охоплював велику популяцію пацієнтів, підтвердив, що наявність хронічної хвороби нирок пов'язана з ВЧК. Ризик зберігається при кліренсі креатиніну < 30 мл/хв, а для окремих підгруп — при < 60 мл/хв. Хоча альтеплаза метаболізується печінкою, пацієнти з хронічними захворюваннями нирок мають вищий ризик будь-якого крововиливу, що викликано ендотеліальною і тромбоцитарною дисфункцією [14]. Важливу роль у розвитку ГТ може відігравати етіологія інсульту. Кардіоемболічний інсульт при фібриляції передсердь відомий як фактор ризику розвитку ГТ, можливо, через більші тромби. Ретроспективне дослідження показало, що фактори ризику, асоційовані з інтракраніальними крововиливами, при інсульті внаслідок атеросклерозу великих артерій відрізняються від таких при кардіоемболічному підтипі інсульту. Низький рівень ліпопротеїдів низької щільності і вищий рівень глюкози в крові були незалежними факторами ризику ГТ при атеротромботичному інсульті, а низький рівень альбуміну й тромбоцитів — незалежним фактором ризику при кардіоемболічному інсульті [15–17].

Суперечливими є погляди про можливість застосування реперфузійної терапії при легкому інсульті, якому відповідають 0–5 балів за шкалою NIHSS [18]. Низка досліджень свідчать, що ВВТ при легкому інсульті не асоціюється з підвищеним ризиком симптомних ВЧК [19, 20]. Інші дослідження із застосуванням МТ також не демонструють підвищеного ризику ВЧК [21]. Поточні рекомендації засвідчують, що пацієнтам з легким інсультом, які відповідають критеріям і потрапляють у часове вікно 3–4,5 год, лікування IV альтеплазою може бути доцільним, але мають бути зважені користь і ризик такого лікування (рівень доказовості Pb) [2]. Маркерами ризику ВЧК можуть бути певні нейровізуалізаційні маркери. Найголовнішим з них є об'єм інфаркту мозку, тому для відбору пацієнтів для реперфузійного лікування була розроблена шкала ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) [22]. Наявність лейкоареозу при нейровізуалізації головного мозку як маркера хвороби дрібних судин також асоціюється з ризиком ГТ [23]. Наявність мікрокрововиливів за даними початкової магнітно-резонансної томографії (МРТ) також розглядається як фактор ризику симптомної ВЧК при тромболітичному лікуванні [24].

## Механізми реперфузійного пошкодження мозкової тканини

Незважаючи на всі переваги, реперфузія ішемічної тканини може бути клінічно марною або навіть згубною через реперфузійне пошкодження. Реперфузійне пошкодження — це патофізіологічний термін, що описує складні біохімічні механізми, які можуть посилити пошкодження ішемічної тканини навіть за умови успішної реканалізації [25]. Оцінка за шкалою mTICI 2b-3 широко визнана для визначення успішної реперфузії після ЕВТ. mTICI 2b визначається як відновлення кровотоку після ЕВТ у більше ніж половині ішемічної території оклюзованої артерії. Оцінка mTICI 3 вказує на повну

реперфузію. Порівняно з пацієнтами з mTICI після EVT з оцінкою 2b-3 пацієнти без реперфузії або з мінімальною реперфузією (оцінка mTICI 0, 1 або 2a) з меншою імовірністю можуть мати добрий клінічний результат [26]. Дослідження продемонструвало значну різницю в резидуальному об'ємі гіперперфузії при візуалізації перфузії невдовзі після EVT у пацієнтів з різними оцінками mTICI (2a, 2b і 3), і об'єм гіперперфузії після EVT мав прогностичне значення для 90-денного клінічного результату. Більший залишковий об'єм гіперперфузії відображає нижчий ступінь відновлення кровотоку в мікроциркуляторному руслі, що часто супроводжується менш сприятливим клінічним результатом.

Феномен відсутності відновлення кровотоку (феномен *no-reflow*) за визначенням є тяжким станом гіперперфузії тканин, незважаючи на своєчасну або повну реканалізацію оклюзованої артерії. Експериментальні дані також свідчать, що цей феномен спостерігається протягом перших 24 годин після EVT. У клінічних дослідженнях поширеність феномену відсутності кровотоку після EVT при ГП варіює від 25 до 38 % [27, 28]. На відміну від гіперперфузії, спричиненої артеріальною оклюзією вище за течією, яка критично знижує кровотік нижче за течією, гіперперфузія в *no-reflow*, імовірно, спричинена порушеннями на рівні мікроциркуляторного русла. Мікросудинна обструкція через скорочення перицитів, набряк ендотеліальних клітин, закупорку просвіту лейкоцитами й мікротромбами та позаклітинними нейтрофільними пастками може порушувати перфузію капілярного русла, незважаючи на достатнє кровопостачання у великих артеріях [29]. У пацієнтів з феноменом *no-reflow* зменшення тромбового навантаження в мікроциркуляторному руслі та поліпшення клінічного результату можливе шляхом тромболізу після успішної EVT, що продемонстровано в дослідженні SNOISE [30]. Нейронне і судинне реперфузійне пошкодження може бути спричинене генерацією шкідливих вільних радикалів, такі як супероксид, гідроксил, пероксинітритні радикали, крім того, апоптоз, або запрограмована загибель клітин, може бути ініційований ішемією і може прогресувати, незважаючи на відновлення кровотоку завдяки EVT [31]. Крім того, порушення нервово-судинної одиниці, яка є динамічною структурою, що складається з мережі судин для опосередкування фокального нейроваскулярного зчеплення, відіграє вирішальну роль у молекулярних механізмах, що лежать в основі реперфузійної травми. Під час ішемічного ураження нервово-судинна одиниця бере участь у динамічній взаємодії між ішемічним ядром та оточуючою тканиною, потенційно придатною для відновлення. Уже через 2 години після початку ішемії починається розчинення базальної пластинки ендотелію, а потім швидко підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Порушення ГЕБ і гіперперфузія після EVT відображають мікросудинну дисфункцію, яка може розвиватися до ГТ, та асоціюються з клінічним погіршенням [32]. Ендоваскулярні процедури також можуть призвести до пошкодження ендотелію під час EVT стентами-ретриверами [33].

## Геморагічна трансформація при реперфузійній терапії

Хоча загальні ризики мозкових геморагічних ускладнень були добре задокументовані в різних РКД реперфузійної терапії, індивідуальні механізми, що лежать в основі церебральної кровотечі, ще недостатньо вивчені. ВЧК після ГП має великий вплив на результати пацієнтів, і контроль ризику кровотечі відіграє важливу роль у прийнятті рішень щодо реканалізації. ВЧК може мати широкий діапазон різних форм, від екстрапаренхіматозних (субдуральна гематома і субарахноїдальний крововилив) до інтрапаренхіматозних. Останні можуть бути від малих петехій до великих гематом з мас-ефектом всередині інфаркту, вони називаються ГТ. Великі паренхіматозні гематоми найбільш небезпечні й асоціюються з високою смертністю, вони виникають у ~6 % пацієнтів після ВВТ. Крім того, еволюція інфаркту і/або ГТ може спричинити різке неврологічне погіршення.

Геморагічні ускладнення реперфузійної терапії класифікуються за клінічними й радіологічними ознаками згідно з Гейдельберзькою класифікацією крововиливів [34]. За радіологічними (анатомічними) ознаками інтракраніальні геморагії після реперфузійної терапії поділяють на три типи. Перший тип — ГТ інфаркту мозку, яка може відбуватись у 3 варіантах. Перший тип:

А. Дрібні петехіальні геморагії по краю зони інфаркту без мас-ефекту.

Б. Зливні геморагії, але без мас-ефекту.

В. Гематома в зоні інфарктної тканини, яка займає < 30 % і не здійснює суттєвого мас-ефекту.

Другий тип — внутрішньомозкова гематома в зоні інфаркту, яка займає > 30 % його об'єму і здійснює мас-ефект. Третій тип — внутрішньомозкова гематома поза зоною інфаркту мозку або інтракраніально-екстрацеребральний крововилив (внутрішньошлуночковий, субарахноїдальний, субдуральний).

За клінічними ознаками ці ускладнення поділяють на симптомні й асимптомні. Симптомними вони вважаються у випадках, коли при нейровізуалізації після реперфузії виявляються нові інтракраніальні геморагії, які супроводжуються новими неврологічними симптомами, і виконується одна з таких умов:

— погіршення стану хворого на  $\geq 4$  бали за шкалою NIHSS порівняно зі станом до погіршення (але не порівняно зі станом при надходженні);

— погіршення стану хворого на  $\geq 2$  бали за шкалою NIHSS: наявність нового крововиливу і нових неврологічних симптомів, але не пов'язаних із зоною первинного інфаркту мозку;

— потреба в інтубації, гемікраніектомії або інших хірургічних втручаннях;

— відсутність інших причин погіршення стану хворого.

Асимптомним ускладненням вважається наявність нового крововиливу, що не погіршує прогноз, не супроводжується змінами в неврологічному статусі пацієнта і не потребує змін у терапії.

У дослідженні NOR-TEST пацієнти були рандомізовані для отримання альтеплази 0,9 мг/кг або тенекте-

плази 0,25 мг/кг у терапевтичному вікні 4,5 год. Симптомні ВЧК виникли в 3 % пацієнтів, які отримували тенектеплазу, проти 2 % пацієнтів у групі альтеплази, без значущої різниці. Ці результати були підтвержені в недавньому метааналізі п'яти РКД із застосуванням тенектеплази проти альтеплази (різниця 2,9 проти 2,6 %, статистично незначуща). Нещодавній субаналіз випробування NOR-TEST підтвердив подібні ризики кровотечі серед трьох підгруп: літня популяція, пацієнти з інсультами тяжкого та середнього ступеня, а також пацієнти, які отримували лікування протягом 3–4,5 год [35, 36].

Серед РКД із застосуванням тенектеплази дослідження EXTEND-IA TNK становить особливий інтерес, оскільки воно показало вищий рівень реканалізації з тенектеплазою в пацієнтів з оклюзією великих судин, спрямованих на тромбектомію. У цьому дослідженні частота симптомних ВЧК становила 1 % у кожній групі [37].

МТ продемонструвала високу клінічну ефективність при ГП з LVO. При оцінюванні ВЧК при такому втручанні потрібно зазначити, що популяція пацієнтів з LVO може відрізнятися від популяції пацієнтів, включених у випробування ВВТ. Для ВВТ в основному відбирають пацієнтів на основі комп'ютерної томографії (КТ) без контрасту для виключення крововиливу. Цей вибір означає, що для ВВТ можуть залучати пацієнтів із LVO, але не кожний пацієнт, який є кандидатом на тромболітичне лікування, має LVO, на відміну від показань до МТ. Пацієнти з LVO мають більш несприятливий прогноз і високий ризик спонтанної кровотечі. У дослідження DEFUSE 3 були залучені пацієнти з 6–16-годинним вікном з рентгенологічною невідповідністю, оціненою за перфузією при нейровізуалізації — КТ або МРТ. Рівень симптомних ВЧК становив 7 % у групі МТ проти 4 % у контрольній групі (різниця статистично незначуща) [38]. Дослідження DIRECT МТ [39] мало на меті продемонструвати ефективність окремої МТ порівняно з МТ плюс ВВТ при LVO. Частота симптомних ВЧК становила лише 4,3 % у групі МТ проти 6,1 % у групі МТ плюс ВВТ, що також було статистично незначущим. Режим перфузії при КТ може використовуватися для прогнозування ВЧК як метод оцінки ступеня пошкодження ГЕБ. Взагалі проникність ГЕБ є одним з ключових факторів розвитку ГТ.

### Лабораторні маркери реперфузійного пошкодження мозку

Для оцінки проникності ГЕБ і ризику ГТ досліджується низка лабораторних біомаркерів. Дисфункція ГЕБ є критичним патологічним процесом при ГП і відбувається досить рано, що може бути в межах тромболітичного часового вікна. Це раннє ішемічне пошкодження ГЕБ тісно пов'язане з ГТ і, отже, стає перспективною мішенню для зменшення геморагічних ускладнень тромболітичної терапії інсульту. Однак механізми, що лежать в основі раннього ішемічного пошкодження ГЕБ, залишаються погано вивченими. Церебральна ішемія ініціює каскади патологічних подій, включно з вазогенним набряком, порушенням ГЕБ, ВЧК, акти-

вацією астроглії та нейрональною смертю. Зрештою це спричиняє необоротне пошкодження нейронів в ішемічному ядрі протягом декількох хвилин після початку. Останні дослідження показують, що побічні ефекти tPA є опосередкованими через матриксні металопротеїнази (ММП), сімейство з понад 20 цинк-залежних ферментів, які підвищують проникність ГЕБ шляхом руйнування компонентів позаклітинного матриксу і щільних з'єднань в ендотеліальних клітинах. Морфологічно відкриття ГЕБ корелює з перерозподілом білків щільних з'єднань від плазматичної мембрани до цитоплазми, а також реорганізацією ендотеліального актину цитоскелета. Ступінь порушення ГЕБ пов'язаний з типом, тяжкістю і тривалістю ішемічного пошкодження. Молекулярні механізми, що лежать в основі відкриття ГЕБ, не повністю зрозумілі, але вважається, що деякі ММП регулюють проникність і функціонування ГЕБ під час ішемічного інсульту [40]. Ішемічно-реперфузійне пошкодження при інсульті визначається як біохімічний каскад, що спричиняє поглиблення ішемічного ушкодження тканини мозку і протидіє сприятливому ефекту реперфузії [41]. Ключовою особливістю цього процесу є протеолітичне пошкодження судинної системи ГЕБ. Збільшення проникності ГЕБ опосередковується активацією ММП, особливо ММП-9. При ВВТ, можливо, раннє підвищення експресії ММП-9 сприяє розвитку ГТ, а також росту інфаркту з подальшим впливом на неврологічний дефіцит, експресія ММП-9 після ВВТ розглядається як маркер ризику ГТ [42, 43]. Тканинний активатор плазміногену індукуює активність ММП, у тому числі ММП-9 [44]. У дослідженні L. Mechtouff та співавт. оцінили зв'язок між рівнем ММП-9 і результатом у пацієнтів з ГП та LVO, яким виконали МТ, з оцінкою як ММП-9, так і ішемічного пошкодження на МРТ. Рівень ММП-9 через 6 годин після госпіталізації асоціювався зі зростанням розмірів інфаркту мозку і розвитком ГТ [45]. Але ММП можуть відігравати й позитивну роль у відновленні після інсульту. Незабаром після ішемічного інсульту ініціюється каскад подій для відновлення пошкодження, подібний до процесу загоєння ран. Регенерація пошкоджених кровоносних судин залежить від системи активатора плазміногену та ММП. Розуміння точної ролі ММП та їх сигнальних каскадів після ішемічного інсульту матиме важливі наслідки для діагностики інсульту та розробки терапевтичних стратегій, спрямованих на модуляцію ММП.

Як ще один обнадійливий лабораторний маркер ГТ розглядається кавеолін-1 (Caveolin, Cav-1) — білок оболонки кавеол масою 22 кДа, що регулює різні клітинні сигнальні шляхи. Повідомляється, що Cav-1 інтенсивно експресується в ендотелії судин головного мозку і може відігравати критичну роль у підтримці цілісності ГЕБ та ендотеліального гомеостазу після церебральної ішемії. Рівень Cav-1 у сироватці крові може бути предиктором наявності церебральних мікрокровотеч у хворих на ішемічний інсульт [46, 47]. Кавеолін-1 є основним структурним білком, що утворює кавеоларні домени. Він бере участь у підтримці проникності ГЕБ, пригніченні оксидативного стресу та протидії нейрозапальним процесам. Деякі популяційні дослідження встановили

зв'язок між Cav-1 і серцево-судинними захворюваннями. Концентрація Cav-1 у крові позитивно корелювала із церебральними мікрокровотечами в пацієнтів з ГП, що свідчить про роль Cav-1 у дисфункції ендотелію судин. Виявлено, що в пацієнтів із симптомними ВЧК спостерігається зниження рівня Cav-1 після лікування tPA [48]. Ще одне дослідження підтвердило, що зниження Cav-1 було пов'язане з поганими функціональними результатами через 3 місяці в пацієнтів з ішемічним інсультом після ЕВТ, спостерігався негативний лінійний зв'язок «доза — реакція» [49]. У дослідженні Y. Xie та співавт. було продемонстровано, що знижені рівні Cav-1 пов'язані з ВЧК після ЕВТ, включення Cav-1 у діагностичний процес може допомогти ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком симптомної ВЧК [50].

Кілька потенційних біологічних механізмів можуть пояснити вплив циркулюючого Cav-1 на наявність ВЧК після реперфузійного лікування. Перше пояснення полягає в тому, що нижча концентрація циркулюючого Cav-1 може бути пов'язана зі зниженням експресії Cav-1 на ендотеліальних клітинах при ішемічному ушкодженні тканини мозку. Зниження Cav-1 може спричинити підвищену проникність ГЕБ [51], що є ключовим патологічним фактором у розвитку ГТ. Інше потенційне пояснення полягає в тому, що Cav-1 бере участь у регуляції тромбозапалення судин і мітохондріальному окисно-відновному гомеостазі. Також Cav-1 відіграє життєво важливу роль у ремодельованні колатеральних судин [52]. Отже, циркулюючі та нейровізуалізаційні біомаркери реперфузійного пошкодження тканини мозку при ГП можуть бути потенційно корисними предикторами небажаних ускладнень після реканалізаційних процедур.

## Нейропротективні стратегії при ускладненнях реперфузійної терапії

Відповідне лікування після ЕВТ має вирішальне значення для захисту функцій багатьох органів, профілактики поширених ускладнень після інсульту і забезпечення добрих результатів. Для досягнення таких цілей потрібні додаткові докази щодо оптимального контролю АТ після втручання, чітка стратегія антитромботичної терапії та лікування ускладнень. Значення рутинних і нових методів візуалізації в прогнозуванні перипроцедурних клінічних ускладнень також вимагає подальших досліджень [53]. Контроль АТ після ЕВТ є складним, зниження АТ може запобігти ішемічному реперфузійному пошкодженню, включно з внутрішньопаренхіматозним кроволивом, але також може підвищити ризик збільшення інфаркту мозку, коли ЕВТ є неповною або невдалою [54]. Антитромботичарні засоби можна використовувати після ЕВТ при тандемній оклюзії, щоб зменшити ризик інтракраніальної міграції ембола, реоклюзії екстракраніальної внутрішньої сонної артерії та тромбозу стента. Однак ризик ВЧК слід оцінити до початку антиагрегантної терапії. Спільний аналіз даних 11 центрів TITAN («Тромбектомія при тандемних ураженнях») показав вищий сприятливий результат (58,3 проти 46,0 %;  $P = 0,26$ ) і значно нижчу

90-денну смертність (11,2 проти 18,7 %;  $P = 0,042$ ) у пацієнтів, які отримували антитромботичарну терапію, порівняно з хворими без лікування [55].

Досліджувались різні терапевтичні стратегії, спрямовані на захист від шкідливих наслідків ішемічної реперфузії після судинної реканалізації. Діапазон клінічних випробувань коливався від інгібування апоптозу до сприяння ангіогенезу, впливу на Т-клітини імунної системи, пригнічення активних форм кисню і модулювання метаболізму. Агоніст сфінгозин-1-фосфатного рецептора фінголімод, добре відомий своєю терапевтичною дією в пацієнтів із розсіяним склерозом, був досліджений як захисний агент від ішемії-реперфузії печінки та нирок і на мишачих моделях ішемічного інсульту та продемонстрував зменшення розміру інфаркту, кращі функціональні неврологічні результати, зменшення набряку і зниження кількості активованих імунних клітин. Вважається, що його механізм захисту може бути опосередкованим через його вплив на регуляцію цитоскелетної організації, адгезії, проліферації, запалення і, нарешті, апоптозу [56]. Аторвастатин, один із широко використовуваних антигіперліпідемічних засобів у пацієнтів із судинними факторами ризику, також було запропоновано для захисту від ішемічно-реперфузійного пошкодження. Показано, що його захисні ефекти опосередковуються протеїном gp19phox у моделі ішемії-реперфузії в шурів, а також було показано, що він зменшує порушення ГЕБ. При використанні МРТ у режимі перфузії виявлено, що в пацієнтів, які попередньо приймали статини, спостерігалась більш рання реперфузія та клінічне поліпшення — як у пацієнтів, які отримували tPA, так і в тих пацієнтів, які його не отримували [57]. Однак це дослідження не розглядало наслідки реперфузійної травми в цих пацієнтів.

Поєднання ЕВТ із цитопротекцією є новою концепцією, спрямованою на поліпшення клінічного результату. У недавньому дослідженні неринетид (інгібітор PSD95 — білка постсинаптичної щільності 95, інгібітору глутаматного рецептора), який отримували кандидати на ЕВТ безпосередньо перед процедурою, не виявив додаткової переваги порівняно з плацебо [58]. Ще один цитопротекторний засіб, який досліджувався для запобігання реперфузійному пошкодженню або апоптозу, — едаравон дексборнеол. Випробування TASTE («Лікування гострого ішемічного інсульту з едаравоном дексборнеолом»), III фаза рандомізованого подвійного сліпого паралельного порівняльного дослідження, показало вищий відсоток добрих функціональних результатів серед пацієнтів з ГП, які отримували едаравон дексборнеол протягом 48 годин після початку ЕВТ, порівняно з тими, хто одержував тільки едаравон [59].

Численні літературні джерела детально описують молекулярні й клітинні патофізіологічні механізми, пов'язані з реперфузійним пошкодженням на тваринних моделях, але вплив реперфузійного пошкодження в клінічних випадках інсульту залишається недостатньо визначеним. Сучасні підходи до ревазуляризації стали дуже успішними і продовжують покращуватися, можливо, і концепція реперфузійного пошкодження набуде подальшого розвитку. Поки що точний скринінг

пацієнтів групи ризику, поліпшення індивідуалізованого перипроцедурного менеджменту й поєднання ЕВТ з цитопротекцією може допомогти покращити клінічні результати в пацієнтів з ГП при ЕВТ і запобігти несприятливому клінічному результату.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Це дослідження не має фінансування і проводилося в рамках науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету.

**Внесок авторів.** Дубенко О.Є. — концепція та дизайн дослідження, написання статті; Анисенкова В.Ю. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; Гребенюк Г.В., Калашникова Н.М. — написання статті.

## References

1. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ*. 2020 Feb 13;368:l6983. doi: 10.1136/bmj.l6983.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 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 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
4. Jia B, Ren Z, Mokin M, et al.; ANGEL-ACT Study Group†. Current Status of Endovascular Treatment for Acute Large Vessel Occlusion in China: A Real-World Nationwide Registry. *Stroke*. 2021 Apr;52(4):1203-1212. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031869.
5. Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):249-258. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01341-6.
6. Bai J, Lyden PD. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema. *Int J Stroke*. 2015 Feb;10(2):143-152. doi: 10.1111/ijis.12434.
7. Happi Ngankou E, Gory B, Marnat G, et al.; ETIS Registry Investigators†. Thrombectomy Complications in Large Vessel Occlusions: Incidence, Predictors, and Clinical Impact in the ETIS Registry. *Stroke*. 2021 Dec;52(12):e764-e768. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034865.
8. Charbonnier G, Bonnet L, Biondi A, Moulin T. Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021 Feb 9;11:629920. doi: 10.3389/fneur.2020.629920.
9. 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 Nov;43(11):2904-2909. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331.

10. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Systolic Blood Pressure Within 24 Hours After Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Correlates With Outcome. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 18;6(5):e006167. doi: 10.1161/JAHA.117.006167.

11. Kim TJ, Park HK, Kim JM, et al. Blood pressure variability and hemorrhagic transformation in patients with successful recanalization after endovascular recanalization therapy: A retrospective observational study. *Ann Neurol*. 2019 Apr;85(4):574-581. doi: 10.1002/ana.25434.

12. Acampa M, Camarri S, Lazzerini PE, et al. Increased arterial stiffness is an independent risk factor for hemorrhagic transformation in ischemic stroke undergoing thrombolysis. *Int J Cardiol*. 2017 Sep 15;243:466-470. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.129.

13. Meinel TR, Kniepert JU, Seiffge DJ, et al. Endovascular Stroke Treatment and Risk of Intracranial Hemorrhage in Anticoagulated Patients. *Stroke*. 2020 Mar;51(3):892-898. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026606.

14. Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, et al. Intravenous thrombolysis in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020 Jul 14;95(2):e121-e130. doi: 10.1212/WNL.00000000000009756.

15. Dang H, Ge WQ, Zhou CF, Zhou CY. The Correlation between Atrial Fibrillation and Prognosis and Hemorrhagic Transformation. *Eur Neurol*. 2019;82(1-3):9-14. doi: 10.1159/000504191.

16. 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 Feb;99(7):e18995. doi: 10.1097/MD.00000000000018995.

17. Yang C, Zhang J, Liu C, Xing Y. Comparison of the risk factors of hemorrhagic transformation between large artery atherosclerosis stroke and cardioembolism after intravenous thrombolysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Sep;196:106032. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106032.

18. Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, Lang W, Ferrari J; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):765-769. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003827.

19. Tsigoulis G, Goyal N, Katsanos AH, et al. Intravenous thrombolysis for large vessel or distal occlusions presenting with mild stroke severity. *Eur J Neurol*. 2020 Jun;27(6):1039-1047. doi: 10.1111/ene.14199.

20. Majidi S, Luby M, Lynch JK, et al. MRI-based thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke presenting with a low NIHSS. *Neurology*. 2019 Oct 15;93(16):e1507-e1513. doi: 10.1212/WNL.00000000000008312.

21. Chin F, Waqas M, Chou R, et al. Impact of endovascular reperfusion on low National Institutes of Health Stroke Scale score large-vessel occlusion stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Jul;29(7):104836. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104836.

22. 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. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet*. 2000 May 13;355(9216):1670-1674. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02237-6.

23. Liu X, Zhang J, Tian C, Wang J. The relationship of leukoaraiosis, haemorrhagic transformation and prognosis at 3 months after intravenous thrombolysis in elderly patients aged  $\geq 60$  years with acute cerebral infarction. *Neurol Sci.* 2020 Nov;41(11):3195-3200. doi: 10.1007/s10072-020-04398-2.
24. Arca KN, Demaerschalk BM, Almader-Douglas D, Wingerchuk DM, O'Carroll CB. Does High Cerebral Microbleed Burden Increase the Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke? *Neurologist.* 2019 Jan;24(1):40-43. doi: 10.1097/NRL.0000000000000228.
25. Piccardi B, Arba F, Nesi M, et al. Reperfusion Injury after ischemic Stroke Study (RISKS): single-centre (Florence, Italy), prospective observational protocol study. *BMJ Open.* 2018 May 24;8(5):e021183. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021183.
26. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, et al.; HERMES Collaborators. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg.* 2019 May;11(5):433-438. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014127.
27. Rubiera M, Garcia-Tornel A, Olivé-Gadea M, et al. Computed Tomography Perfusion After Thrombectomy: An Immediate Surrogate Marker of Outcome After Recanalization in Acute Stroke. *Stroke.* 2020 Jun;51(6):1736-1742. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029212.
28. Ter Schiphorst A, Charron S, Hassen WB, et al. Tissue no-reflow despite full recanalization following thrombectomy for anterior circulation stroke with proximal occlusion: A clinical study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021 Feb;41(2):253-266. doi: 10.1177/0271678X20954929.
29. Kang L, Yu H, Yang X, et al. Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke. *Nat Commun.* 2020 May 19;11(1):2488. doi: 10.1038/s41467-020-16191-y.
30. Renú A, Millán M, San Román L, et al.; CHOICE Investigators. Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: The CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Mar 1;327(9):826-835. doi: 10.1001/jama.2022.1645.
31. Radak D, Katsiki N, Resanovic I, et al. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(2):115-122. doi: 10.2174/15701611515666161104095522.
32. Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci.* 2021 Sep;24(9):1198-1209. doi: 10.1038/s41593-021-00904-7.
33. Kün AL, Vardar Z, Kraitem A, et al. Biomechanics and hemodynamics of stent-retrievers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020 Dec;40(12):2350-2365. doi: 10.1177/0271678X20916002.
34. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke.* 2015 Oct;46(10):2981-2986. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010049.
35. Rønning OM, Logallo N, Thommessen B, et al. Tenecteplase Versus Alteplase Between 3 and 4.5 Hours in Low National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke.* 2019 Feb;50(2):498-500. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024223.
36. Thommessen B, Næss H, Logallo N, et al. Tenecteplase versus alteplase after acute ischemic stroke at high age. *Int J Stroke.* 2021 Apr;16(3):295-299. doi: 10.1177/1747493020938306.
37. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al.; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018 Apr 26;378(17):1573-1582. doi: 10.1056/NEJMoa1716405.
38. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al.; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
39. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al.; DIRECT-MT Investigators. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):1981-1993. doi: 10.1056/NEJMoa2001123.
40. Lakhani SE, Kirchgessner A, Tepper D, Leonard A. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2013 Apr 3;4:32. doi: 10.3389/fneur.2013.00032.
41. Bai J, Lyden PD. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema. *Int J Stroke.* 2015 Feb;10(2):143-152. doi: 10.1111/ijis.12434.
42. Inzitari D, Giusti B, Nencini P, et al.; MAGIC Study Group. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death. *Stroke.* 2013 Oct;44(10):2901-2903. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002274.
43. Wang L, Wei C, Deng L, et al. The Accuracy of Serum Matrix Metalloproteinase-9 for Predicting Hemorrhagic Transformation After Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Jun;27(6):1653-1665. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.023.
44. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012 Jun 23;379(9834):2364-2372. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.
45. Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Relationship With Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation in the Era of Thrombectomy. *Front Neurol.* 2020 Jun 9;11:473. doi: 10.3389/fneur.2020.00473.
46. Xu L, Guo R, Xie Y, Ma M, Ye R, Liu X. Caveolae: molecular insights and therapeutic targets for stroke. *Expert Opin Ther Targets.* 2015 May;19(5):633-650. doi: 10.1517/14728222.2015.1009446.
47. Zhang X, Gong P, Zhao Y, et al. Endothelial caveolin-1 regulates cerebral thrombo-inflammation in acute ischemia/reperfusion injury. *EBioMedicine.* 2022 Oct;84:104275. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104275.
48. Castellanos M, van Eendenburg C, Gubern C, et al. Low Levels of Caveolin-1 Predict Symptomatic Bleeding After Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018 Jun;49(6):1525-1527. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020683.
49. Wang Q, Cao H, Yan E, et al. The prognostic value of caveolin-1 levels in ischemic stroke patients after mechanical thrombectomy. *Neurol Sci.* 2023 Jun;44(6):2081-2086. doi: 10.1007/s10072-023-06606-1.
50. Xie Y, Wu M, Li Y, et al. Low caveolin-1 levels and symptomatic intracranial haemorrhage risk in large-vessel occlusive stroke patients after endovascular thrombectomy. *Eur J Neurol.* 2024 Aug;31(8):e16342. doi: 10.1111/ene.16342.
51. Shiroto T, Romero N, Sugiyama T, et al. Caveolin-1 is a critical determinant of autophagy, metabolic switching, and

oxidative stress in vascular endothelium. *PLoS One*. 2014 Feb 3;9(2):e87871. doi: 10.1371/journal.pone.0087871.

52. Blochet C, Buscemi L, Clément T, Gehri S, Badaut J, Hirt L. Involvement of caveolin-1 in neurovascular unit remodeling after stroke: Effects on neovascularization and astroglialosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Jan;40(1):163–176. doi: 10.1177/0271678X18806893.

53. Nie X, Leng X, Miao Z, Fisher M, Liu L. Clinically Ineffective Reperfusion After Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2023 Mar;54(3):873–881. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038466.

54. Jeong HG, Kim BJ, Kim H, et al. Blood Pressure Drop and Penumbra Tissue Loss in Nonrecanalized Emergent Large Vessel Occlusion. *Stroke*. 2019 Oct;50(10):2677–2684. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025426.

55. Zhu F, Anadani M, Labreuche J, et al.; TITAN Investigators. Impact of Antiplatelet Therapy During Endovascular Therapy for Tandem Occlusions: A Collaborative Pooled Analysis. *Stroke*. 2020 May;51(5):1522–1529. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028231.

56. Wei Y, Yemisci M, Kim HH, et al. Fingolimod provides long-term protection in rodent models of cerebral ischemia. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):119–129. doi: 10.1002/ana.22186.

57. Ford AL, An H, D'Angelo G, et al. Preexisting statin use is associated with greater reperfusion in hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2011 May;42(5):1307–1313. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.600957.

58. Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al.; ESCAPE-NA1 Investigators. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre,

double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):878–887. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.

59. Xu J, Wang A, Meng X, et al.; TASTE Trial Investigators†. Edaravone Dexamethasone Versus Edaravone Alone for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Comparative Trial. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):772–780. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031197.

Отримано/Received 05.01.2025

Рецензовано/Revised 16.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2025 ■

#### Information about authors

Olga Dubenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: olgadubenko05@gmail.com; phone: +380 (50) 660-14-42; Senior Researcher, Department of Radiation Pathology and Palliative Care, Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4911-5613>

Hanna Hrebeniuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: granvit@gmail.com; phone: +380 (97) 334-88-84; Neurologist, Neurosurgery Department, Kharkiv City Clinical Hospital 7, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-0544-0800>

Viktorii Anysienkova, PhD in Medicine, Assistant, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vika.md1983@gmail.com; phone: +380 (50) 638-57-19; <https://orcid.org/0000-0002-0072-2762>

Nataliia Kalashnykova, PhD-student, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dr.nataliyakalashnikova@gmail.com; phone: +380 (99) 031-26-69; <https://orcid.org/0009-0002-2712-2457>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** This study is unfunded and was conducted as part of the research work of Kharkiv National Medical University.

**Authors' contribution.** O.Ye. Dubenko — research concept and design, article writing; V.Yu. Anysienkova — primary literature search, translation of literary sources, article writing; H.V. Hrebeniuk, N.M. Kalashnykova — article writing.

O.Ye. Dubenko<sup>1,2</sup>, H.V. Hrebeniuk<sup>1,3</sup>, V.Yu. Anysienkova<sup>1</sup>, N.M. Kalashnykova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kharkiv City Clinical Hospital 7, Kharkiv, Ukraine

## Complications of reperfusion therapy of acute ischemic stroke (scientific review)

**Abstract.** Reperfusion therapy using intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy is the main type of specific treatment for ischemic stroke. However, restoration of cerebral blood flow may paradoxically lead to reperfusion injury of brain tissue. The main causes of complications of reperfusion therapy are considered in this scientific review. The scientific search was carried out using the PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), ClinicalKey Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>) and Google Scholar (<https://scholar.google.com>).

com) databases for publications of 2008–2024. Intracranial hemorrhage is one of the most dangerous complications of thrombolytic therapy for ischemic stroke, which is associated with poor prognosis. Risk factors for the development of reperfusion complications, including hemorrhagic transformation of a brain infarction, can be age, pre-stroke treatment and conditions, infarct volume. The risk and frequency may depend on the reperfusion technique in the acute phase of stroke and various reperfusion strategies like intravenous thrombolysis with alteplase, tenecteplase, mechanical

thrombectomy, etc. Reperfusion injuries of the brain have complex pathophysiological cellular and biochemical mechanisms of development, and one of the main factors is damage to the blood-brain barrier. Its increased permeability is mediated by the activation of matrix metalloproteinases. A number of laboratory biomarkers are being investigated to assess the permeability of the blood-brain barrier and the risk of hemorrhagic transformation. Several studies prove that an increase in the level of matrix metalloproteinase 9 is associated with increased brain infarct size and the development of hemorrhagic transformation. Another encouraging laboratory

marker is caveolin-1, whose reduced levels are associated with intracranial hemorrhage and poor functional outcome after endovascular therapy. Various neuroprotective strategies are being investigated to reduce the risk of complications of reperfusion therapy. Modern approaches to revascularization have become very successful and continue to improve, and perhaps the concept of reperfusion injury will develop further.

**Keywords:** ischemic stroke; reperfusion complications; risk factors; intravenous thrombolysis; mechanical thrombectomy; hemorrhagic transformation