

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНФАРКТ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Батищева Е.И.¹, Кузнецов А.Н.²

¹ Неврологическое отделение ОКБ Святителя Иоасафа, Белгород

² Национальный центр патологии мозгового кровообращения НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Москва

HAEMORRHAGIC CEREBRAL INFARCTION

E.I. Batishcheva, A.N. Kuznetsov

История изучения геморрагического инфаркта (ГИ) головного мозга насчитывает более 100 лет, когда впервые John Lidell заметил, что «красное размягчение» мозга чаще случается спустя некоторое время после апоплексического приступа [23]. Термин «красный инфаркт» был введен с целью подчеркнуть тот факт, что ГИ начинается с ишемического повреждения с образованием бледного инфаркта и представляет собой последовательно проходящие стадии одного и того же процесса [37].

Изучение геморрагической трансформации (ГТ) инфаркта мозга до применения компьютерной томографии (КТ) было возможно только на основании аутопсии, по данным которой около 30% инфарктов мозга – геморрагические [27]. В 50-х годах XX века Fisher и Adams предложили свою широко известную гипотезу о механизме ГТ [18], основанную на данных секционных исследований. Причиной ГИ в 50–70% случаев считался эмбол, как правило, кардиогенного генеза, который фрагментировался и продвигался дистально, приводя к воздействию артериального давления (АД) при реперфузии на ишемизированную мозговую ткань и последующему разрыву микроваскулярного эндотелия [18]. Эта теория являлась доминирующей на протяжении четырех десятилетий. Однако в исследовании Fisher и Adams наблюдался ряд существенных методологических проблем, наиболее важной из которых являлось то, что по результатам вскрытия невозможно установить произошла ли ГТ инфаркта мозга до или после того, как лизировался тромб. Вторым и не менее значимым оказался вопрос отсутствия четкого разграничения эмболического, тромботического и первично геморрагического инсультов. В-третьих, не принималось во внимание и не сравнивалось то количество ГИ, которое возникло дистальнее сохраняющегося тромбоза артерии. И, наконец, последнее: секционные результаты существенно отклоняются в сторону более обширных и тяжелых поражений, сопровождающихся летальным исходом, и не могут быть экстраполированы на все виды инсультов [35, 42].

Соответственно Globus и Epstein в 1953 году [19] и ряд других исследователей [11, 37] усомнились в исключительности реперфузионной гипотезы ГТ и на

экспериментальной модели у животных доказали, что кровоизлияние в размягченную ткань возникало не менее часто и даже было более выраженным, когда симптомная артерия оставалась закупоренной. Само кровоизлияние в этом случае возникало из расширенных и избыточно проницаемых коллатеральных артериол и посткапиллярных вен по периферии зоны инфаркта.

Важной роли коллатерального кровоснабжения пораженной ишемией зоны в патогенезе трансформации посвящено множество работ [14, 16, 37]. Существует мнение, что вторичное кровоизлияние не происходит, когда главные источники коллатерального потока заблокированы одновременно с острой закупоркой средней мозговой артерии [16] и, наоборот, оно наиболее вероятно при сочетании стойкой закупорки сосуда и сохраненного коллатерального потока внутрь зоны, пораженной ишемией, особенно, если пациент пережил короткий период повышенного АД. Влияние последнего из факторов может оказаться решающим при прочих равных условиях [16, 41].

Наибольшее признание получили выводы, что ГТ связана с более обширными инфарктами, особенно при наличии кардиогенных источников эмболии. Большой объем поражения предполагает закупорку артерии большого калибра с высокой вероятностью васкулярного некроза [35, 42]. Lodder et al в свою очередь задавались вопросом: связь между ГИ и кардиоэмболическим инсультом больше объясняется размером инфаркта или механизмом инсульта [35]. Если кардиоэмболические инсульты традиционно большие, то ГИ может быть маркером обширных инфарктов более, чем механизма инсульта [23]. Используя наличие дислокационного симптома как индикатора размера инфаркта, Lodder et al. сделали вывод о том, что «в случаях смертельного исхода в связи с вклиниванием, в группах пациентов, имевших инсульт кардиоэмболического происхождения и в группах пациентов с другими инсультами, количество ГИ было одинаковым» [35]. С точки зрения Hart and Easton [23] данные, полученные Lodder et al., подтверждают мысль о том, что кардиоэмболические инсульты имеют специальную, но не эксклюзивную предрасположенность к ГТ.

Какие же механизмы позволяют крови проникнуть в зону одних инфарктов, и не позволяют проникнуть в другие? Степень разрушения эндотелия и разрыв капилляров напрямую взаимосвязаны с продолжительностью и степенью ишемии [11]. При незначительной ишемии кровоизлияние происходит в результате диапедеза через избыточно проницаемый ишемизированный гематоэнцефалический барьер [23, 51]. Ишемический инсульт достаточной тяжести может индуцировать избыточную преходящую проницаемость с последующим разрывом микровакуляторного русла [24]. Вторым основным условием принято считать восстановление кровотока в поврежденной капиллярной сети ишемического ложа в течение периода повышенной проницаемости сосудов, либо путем реканализации основного места закупорки, либо путем включения коллатеральной циркуляции [18, 54].

В дальнейшем свободные радикалы, возникающие при ишемии и реперфузии, активизируют воспалительные цитокины, которые прямо и опосредованно нарушают целостность как базальной пластинки, так и соединительнотканного клеточного эндотелия. Излившаяся кровь, воздействуя через механическую компрессию, усугубляющуюся ишемию и токсичность некоторых компонентов крови, приводит к набуханию паренхимы [53]. Одновременно активизирующиеся такие протеолитические ферменты, как матрикс металлопротеиназа-9, разрушают основную пластинку [40]. В конечном итоге одновременная выработка свободных радикалов и действие матрикс металлопротеиназы-9 потенцируют активность друг друга [40, 53].

При интенсивной ишемии возможно формирование различных степеней некроза стенок сосудов [13], а вторичное кровоизлияние может проявиться однофокально, сопровождаясь масс-эффектом, интравентрикулярным распространением [23] и будет напоминать первичное внутримозговое кровоизлияние (ПВМК). В типичных случаях ГТ отличается от ПВМК отсутствием однородности в зоне кровоизлияния. Однако отличить особенно рано возникшую ГТ с радиологическим выявлением паренхимальной гематомы от ПВМК только по данным стандартной КТ может оказаться невозможным. Поэтому актуально наиболее раннее томографическое сканирование [1] и дополнительное использование различных методов сосудистой визуализации.

Некоторые исследования позволяют предполагать возможную взаимозависимость между характером и размером геморрагии и подтипом имеющегося инсульта. Более обширные ГТ, происходящие глубоко внутри мозговой паренхимы, затронутой инфарктом, очень часто связаны с кардиоэмболическим механизмом и последующей реперфузией поврежденной зоны. Паттерном ранней спонтанной реканализации с периферическим перемещением эмболических фрагментов считается наличие сливной ГТ с центральным или глобулярным расположением [23]. При гемодинамических инфарктах водораздела, которые могут быть значительными по

размеру, но при которых есть высокая вероятность возникновения ранней реперфузии, степень ишемии может быть недостаточной для существенного изменения проницаемости сосудов, и обширные ГТ им не свойственны [23, 50]. Также возможной причиной может быть то, что реставрация кровотока в данном случае, часто проходит на фоне низких или незначительно повышенных цифр АД [2]. Hart and Easton [23] утверждают, что артерио-артериальная эмболия недостаточна для ишемии, которая могла бы вызвать нарушение проницаемости сосудов. Однако в случае особенно массивной артерио-артериальной эмболии ситуация может быть такой же, как и при кардиоэмболическом инсульте [42].

Экстраишемические гематомы (редкие после инфаркта), одиночные или множественные, предполагают существование предшествующей церебральной патологии, особенно амилоидной ангиопатии [51].

Внедрение в практику КТ, а позже – МРТ, значительно упростило верификацию ГИ при жизни, а широкое использование различных методов фармакологической и механической реканализации заставило по-новому взглянуть на проблему ГТ инфаркта мозга. Следует отметить, что временной период выявления кровоизлияния является фундаментальным для патофизиологических исследований. Большинство спонтанных ГТ было выявлено между 24 и 48 часами от начала инсульта и практически никогда в течение первых 6 часов [10]. ГТ считается результатом действия ревазуляризирующей терапии, если она произошла в течение 24–36 часов после ее применения [17].

Показатели спонтанной геморрагической конверсии по результатам КТ идентичны данным аутопсии и колеблются между 6,2% и 26% в течение первых 2 недель, достигая 43% в течение первого месяца после инфаркта [6, 37, 49]. Такой широкий разброс данных основан на том, что интервал для наблюдения за пациентом в различных протоколах составляет от 36 часов до нескольких дней [17, 25, 26, 32], а также на том, что большинство ГТ протекают асимптомно. Поэтому без специальных исследований подлинную частоту ГИ почти невозможно определить [1].

В начале 1976 года Hanaway et al. [51] упомянули о внезапных клинических ухудшениях при ишемическом инсульте головного мозга после внутривенного введения урокиназы, приводящих к смертельному исходу, что соответствовало внутричерепному кровоизлиянию при аутопсии. В докладе, сделанном von Kummer and Hascke [52] по поводу внутривенного использования recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) в дозе, равной 100 мг, у 9% пациентов на снимках КТ было обнаружено фатальное церебральное кровоизлияние. Levy et al. в 1994 году [34] первыми представили концепцию о постишемическом «симптомном кровоизлиянии». Оно было определено как ухудшение неврологического статуса пациента, выявляемое одновременно с появлением крови во время нейровизуализации. В настоящее время

обозначение вторичного кровоизлияния как симптомного или асимптомного используется чаще при оценке результатов испытаний с применением различных видов реваскуляризации терапии [20, 21, 25, 26, 32].

ГТ инфаркта мозга – это главная проблема для использования тромболитической терапии при остром инсульте. Исследования, доказывающие эффективность и безопасность тромболитической терапии, применяют неоднозначные определения понятия симптомная ГТ [20, 21, 25, 26, 32]. Более широкое использование МРТ вместо КТ приводит к более высоким показателям при выявлении небольших асимптомных внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) [30]. В частности, МРТ продемонстрировала, что некоторая неубедительная гиперденсивность на КТ должна действительно представлять кровоизлияние. В то же время возможна гипердиагностика, и накопления контраста могут быть неверно определены как ВЧК [39, 48]. Поэтому неудивительным становится большой разброс (от 0% до 26,7%) наблюдаемых симптомных ВЧК в различных исследовательских программах [12, 20, 25, 26, 32].

В исследовании PROACT II [26] впервые был сформулирован критерий клинического ухудшения, а симптомные кровоизлияния были определены как «увеличение на 4 и более балла по шкале NIHSS в течение 36 часов от начала лечения по сравнению с результатами обследования во время предварительной томографии, связанное с любым проявлением крови на КТ».

В настоящих исследованиях продолжают использование определения симптомного кровоизлияния в соответствии с протоколом NINDS [25], другим или без всякого определения [22, 26, 28].

Некоторые исследователи считают, что разница между симптомными и асимптомными кровоизлияниями, скорее всего, может быть связана с объемом кровоизлияния, чем с различиями в патофизиологии [15, 23].

Von Kummer [52] раскритиковал широкое использование термина «симптомное кровоизлияние» без тщательного анализа других значимых факторов, таких как ишемический отек и mass-эффект, которые могут быть реальными причинами клинического ухудшения, а не само кровоизлияние. С другой стороны, крупные кровоизлияния на «немых» участках мозга, могут быть асимптомными или слабосимптомными, но эти же кровоизлияния могли бы быть симптомными на стратегически значимой поверхности [51].

Только 20% вторичных симптомных ГТ по данным исследования Национального Института Неврологических Болезней и Инсульта США происходят на клинически неповрежденной территории [25], и ни одного кровоизлияния по результатам испытания PROACT-II [26] не произошло вне зоны, поврежденной инфарктом.

Было произведено исследование по выявлению факторов риска возникновения симптомной ГТ без учета анатомо-радиологической природы кровоизлияния. В исследовании с применением rt-PA среди выявленных факторов оказались тяжесть инсульта по шкале NIHSS,

отек головного мозга или mass-эффект, зафиксированные на КТ до лечения [25]. Во 2-ом совместном Европейском исследовании острого инсульта (ECASS II) факторами возникновения симптомной ГТ были названы применение rt-PA, сердечная недостаточность, обширность гиподенсивной зоны при КТ, а также пожилой возраст [33].

Симптомные ГТ чаще приводят к смертельному исходу, уровень летальности в случае их возникновения составляет 45% [25] и 83% [26], следовательно, первоочередная задача исследователей и клиницистов сводится к прогнозированию и предупреждению именно симптомных ГТ.

В 80-е годы XX века уже было выделено два различных типа ГТ: мультифокальный ГИ и вторичная внутриинфарктная гематома [8, 23]. Более подробные радиологические критерии обнаруживаемых вторичных кровоизлияний были сформулированы в начале 90-х годов Pessin et al. и рассматривались в основном в контексте использования тромболитической терапии [43, 55].

В американском исследовании NINDS на основании результатов, полученных в группе пациентов, принимающих rt-PA, было сформулировано определение для имеющих двух типов поражений [25]. ГИ: острый инфаркт с пятнистой или переменной гиподенсивностью/ гиперденсивностью с неразличимой границей на сосудистой территории. Паренхимальная гематома (ПГ): типичное однородное, гиперденсивное поражение с четкой границей, сопровождающееся или не сопровождающееся отеком или масс-эффектом.

Специалисты, принимавшие участие в исследованиях ECASS I-II [17, 21], отвергшие концепцию симптомного кровоизлияния, классифицировали посттромботические ГТ согласно радиологическим критериям, не принимая во внимание тот факт, сопровождалось ли кровоизлияние клиническим поражением. Они выделили 4 категории ГТ:

- 1) ГИ 1 типа (ГИ-1) – маленькие петехии вдоль границы инфаркта;
- 2) ГИ 2 типа (ГИ-2) – более расплывчатые сливные петехии в ишемической зоне без масс-эффекта;
- 3) ПГ 1 типа (ПГ-1) – гематома, занимающая менее 30% зоны инфаркта с небольшим масс-эффектом;
- 4) ПГ 2 типа (ПГ-2) – плотная гематома, занимающая более 30% зоны инфаркта с существенным масс-эффектом, либо любое геморрагическое повреждение вне зоны инфаркта.

Trouillas and von Kummer дают свое видение ГИ и ПГ с лежащей в его основе различной клинической и этиологической значимостью. ГИ – это легкая форма, представляющая собой кровоизлияние небольшого размера, связанная с естественным развитием ишемических инфарктов мозга, и вероятно, не связанная с гемостазом, а что более вероятно, относящаяся к ишемической васкулопатии и зависящая от степени ишемического поражения, не требующая никакой специфической профилактики. ПГ, сразу же по возникновении симптомная

или нет – это серьезная патология, связанная с системой гемостаза, требующая профилактики, которая должна включать мониторинг коагуляции [51].

Мультифокальная форма экстраиншемической ПГ составляет только 9% от всего количества ПГ, с общим риском, равным 0,6%. Причины возникновения мультифокальной гематомы могут быть связаны: во-первых, с общетерапевтическими причинами, во-вторых, со структурными аномалиями сосудов. К настоящему моменту установлено, что артериальные аневризмы не являются причиной множественных кровоизлияний [51].

Учитывая результаты экспериментальных исследований, по которым ГТ происходит одинаково часто как при состоявшейся реканализации, так и при сохраняющейся окклюзии сосуда, можно сделать вывод о возможном наличии факторов, которые бы стимулировали развитие вторичной геморрагии [25, 27, 32, 38].

Точно установлено, что число симптомных ГТ, увеличивается в течение 24–36 часов после развития инсульта при использовании ревакуляризационной терапии независимо от способа ее проведения: внутривенный тромболитизис, интраартериальный тромболитизис, использование антикоагулянтов и механических средств [28, 40].

Уровень зафиксированных симптомных ГТ обычно выше при интра-артериальном введении тромболитиков по сравнению с результатами по их внутривенному введению. Однако процент случившейся реканализации при интраартериальном введении также существенно выше [28, 45], кроме того, интраартериальный тромболитизис считается более оправданным в случае использования ревакуляризационной терапии за рамками 3-часового окна и закупорке артерий большого диаметра [20, 39, 45].

По ранним клиническим и патологоанатомическим данным считалось, что прием антикоагулянтов не увеличивает вероятность ГИ, но, увеличивает степень кровоизлияния, часто с клиническим ухудшением [9, 42] у пациентов с кардиоэмболическим инсультом [9, 23]. Использование антикоагулянтов в наши дни продемонстрировало более низкие показатели ГТ по сравнению с применением rt-PA. Но эти относительно низкие показатели ГТ превалируют над той незначительной пользой данных препаратов в острых ситуациях и сниженной чувствительностью у ряда пациентов [36]. Кроме того, в исследовании TOAST было показано, что прием низкомолекулярных гепаринов и данапароидов пациентами с тяжестью инсульта по шкале NIHSS, превышающей 15 баллов, вызывал значимый уровень ГТ – 12,5% [36]. По мнению Ott et al., Pessin et al. антикоагулянты, назначенные после проявления ГИ на снимках КТ, обычно не вызывают клинического или радиологического ухудшения [42, 43]. Более новые классы антикоагулянтов, такие как GP IIb/IIIa ингибиторы и прямые ингибиторы тромбина, и их связь с последующими ГТ, в настоящее время изучаются [28].

Совместный с тромболитиками прием гепаринов высокого молекулярного веса в течение первых 24 часов является фактором риска возникновения ПГ [21, 33].

Исследователи ECASS II первыми уточнили, что появление ПГ-2 типа, независимо от клинических изменений, значительно чаще предварительно сопровождалось ранним появлением явной или еле уловимой ишемической зоны на обширной поверхности (более 1/3 бассейна кровоснабжения средней мозговой артерии), видимой при КТ [7]. В настоящее время, по мнению Fiorelli et al, Berger et al и ECASS II наличие гиподенсивности, превышающей треть бассейна кровоснабжения средней мозговой артерии, обнаруживаемой на томограммах, представляется самым простым и действительно надежным предиктором развития обширной ПГ и связывается с риском последующего неблагоприятного исхода [7, 17, 33].

Использование иных томографических индикаторов остро возникших ишемических изменений может лучше помочь определить достоверность наличия ишемических изменений и их прогностическое значение. Новый инструмент для улучшения оценки результатов КТ – это ASPECTS [44]. Значение шкалы ASPECTS обратно коррелирует с интенсивностью инсульта по шкале NIHSS и предопределяет симптомную ГТ инфаркта головного мозга.

Информация о маркерах-изменениях при МРТ, характерных для последующей ГТ, остается ограниченной [31, 48]. Наличие патологической проницаемости гематоэнцефалического барьера – это первый потенциальный маркер, проявляющийся совокупностью изменений МРТ, включая гиперинтенсивный показатель явной реперфузии (hyperintense acute reperfusion marker – HARM), усиленное накопление гадолиния в субарахноидальном пространстве на FLAIR-изображении при МРТ [53], раннее накопление гадолиниевого контраста на T1 изображениях [31]. Лакунарный статус, фиксируемый при МРТ, некоторыми исследователями с уверенностью связывается с возникновением последующих ГТ инфаркта головного мозга [15].

На сегодняшний день не существует единого взгляда на влияние возраста пациента при возникновении ГТ ишемического инсульта [27, 32, 33, 46]. В единственном большом исследовании по проблеме острого инсульта, проведенном NINDS с применением rt-PA, в котором не было возрастных ограничений, последующий анализ показал, что возраст не был значимым независимым предвестником симптомной ГТ [25].

Существует представление, что такой параметр как лейкоареоз может быть «биологическим» маркером статистически связанного с возрастом дегенеративного процесса и будет определен как лучший предиктор интраишемического симптомного ВЧК по сравнению с хронологическим возрастом [46]. Лейкоареоз – это радиологический маркер, указывающий на хроническое ишемическое поражение церебральной микроциркуляции, которое может усилить негативный эффект как острой ишемии, так и воздействия rt-PA или антикоагулянтов на гематоэнцефалический барьер.

Удивительно, но вне использования ревазуляризационной терапии на основании многих клинических и посмертных исследований, в том числе базирующихся на наличии гипертрофии сердечной мышцы [27], не было выявлено связи ГИ с острым или хроническим повышением АД [10, 38]. С данным утверждением соглашаются и некоторые исследователи, работающие по проблеме тромболизиса [29]. Однако в ряде работ артериальная гипертензия в анамнезе все же рассматривается как потенциальный фактор риска ГТ [4, 25, 33, 47], и даже как независимый предвестник симптомного интраишемического ВЧК [15].

Имеются экспериментальные доказательства того, что гипергликемия оказывает отрицательное воздействие на ишемическое повреждение мозга [15, 26, 47]. Однако оказалось, что уровень глюкозы плазмы, измеряемый в процессе лечения и перед смертью, не различался в группах с наличием ГТ и без таковой [27, 33, 38]. В то же время одновременное сосуществование сахарного диабета увеличивает риск возникновения ГТ в три раза, что позволило предположить, что не остро возникшее однократное повышение уровня глюкозы крови, а хронически повышенный уровень гликемии увеличивает риск развития ГТ у пациентов с ишемическим инсультом [27].

Множество работ посвящено взаимосвязи спонтанной ГТ и кардиоэмболического подтипа инсульта [23, 38]. Наличие ГИ даже рассматривали как маркер церебральной эмболии [23, 17, 35, 41]. ГТ происходит обычно через 6–12 часов после кардиоэмболического инсульта, но, как правило, не позднее, чем через 48 часов у пациентов, не принимающих антикоагулянты [10, 42]. Эта относительно ранняя трансформация в сравнении с инсультами «неэмболического» происхождения, частично объясняет, почему исследования ранних снимков КТ или результатов вскрытия с ранним летальным исходом после инсульта показывают значительную связь ГИ с кардиоэмболическим подтипом инсульта [23]. Другой возможной причиной раннего лизиса эмболического субстрата может быть его состав, который различается у пациентов с кардиогенными и некардиогенными источниками [3, 5]. Доминирующим источником кардиогенной эмболии признается клапанная или неклапанная мерцательная аритмия [3, 5]. Наличие фибрилляции предсердий было ассоциировано с симптомными ГТ в исследовании NINDS и общими ПГ в испытаниях ECASS I [17, 25], а в исследовании IMS I фибрилляция предсердий совместно с закупоркой внутренней сонной артерии (по сравнению со средней мозговой артерией) были названы единственными независимыми предвестниками тотального кровоизлияния [28].

Цель ревазуляризации должна состоять не просто в освобождении закупоренных сосудов, а в наиболее быстром их освобождении [28, 45]. Molina et al, разделив пациентов на группу с поздней реканализацией (> 6 часов) и раннюю группу (< 6 часов), убедительно доказал с помощью мониторинга транскраниальным доплеро-

ром, что как спонтанная, так и фармакологически индуцированная реканализация, произошедшая позже 6 часов от начала инсульта, значительно увеличивает риск ГТ [38], в том числе ПГ-2 [39]. В то же время исследования с использованием мультимодальной МРТ или КТ указывают, что даже свыше 6-часового «окна» польза от реперфузии ощутима у пациентов с остаточной пенумброй [29]. Время реканализации в контексте «физиологического окна» требует дальнейшего изучения в зависимости от тяжести и обратимости ишемии [28].

Экстраишемические гематомы, вероятно, имеют этиологический статус и требуют терапевтических подходов, подобных ПГ, и есть большая вероятность того, что их возникновение, статистически связано с приемом rt-PA [51]. Современные фармакологические стратегии, направленные на уменьшение ревазуляризационно-индуцированных ГТ включают гипотермию, соединения, задерживающие свободные радикалы, дезагреганты, и ингибиторы матриксметаллопротеиназы-9. В исследовании Phase I SAINT [28] клинически была выявлена вероятность защиты от кровоизлияния благодаря устранению свободных радикалов с помощью NXY-059.

Таким образом, установление диагноза ГТ инфаркта головного мозга требует сопутствующей нозологической, клинической, радиологической оценки каждого случая ГТ в отдельности для правильного прогнозирования исхода заболевания и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Литература

1. Ворлоу Ч.П., Денис М.С., Гейн Ж.В. и др. Инсульт. – СПб: Политехника, 1998. – 629 с.
2. Инсульт / Под ред. Верещагина Н.В., Пирадова М.А., Суслиной З.А. – М.: Интермедика, 2002. – 189 с.
3. Одинак М.М., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А., Шевченко Ю.Л. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 270 с.
4. Очерки ангионеврологии / Под ред. Суслиной З.А. – М.: Атмосфера, 2005. – 359 с.
5. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н. Кардиоэмболический инсульт. – СПб., 1997. – 66 с.
6. Alexandrov A.V., Black S.E., Ehrlich L.E. et al. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke // Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 1198–1202.
7. Berger C., Fiorelli M., Steiner T. et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 1330–1339.
8. Bogousslavsky J. Anticoagulation and bleeding into embolic infarcts // Arch. Neurol. – 1985. – Vol. 42. – P. 1033–1034.
9. Calandre L., Ortega J.F., Bermejo F. Anticoagulation and hemorrhagic infarction in cerebral embolism secondary to rheumatic heart disease // Arch. Neurol. – 1984. – Vol. 41. – P. 1152–1154.
10. Cerebral Embolism Study Group. Timing of hemorrhagic transformation of cardioembolic stroke // Stroke. – 1986. – Vol. 17. – P. 558.
11. Clark W.M., Madden K.P., Lyden P.D., Zivin J.A. Cerebral hemorrhagic risk of aspirin or heparin therapy with thrombolytic treatment in rabbits // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 872–876.
12. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 904–911.
13. del Zoppo G.J., Von Kummer R., Hamann G.F. Ischaemic damage of brain microvessels // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1998. – Vol. 65. – P. 1–9.
14. Denny-Brown D., Meyer J.S. The cerebral collateral circulation // Neurology. – 1957. – Vol. 7. – P. 567–579.

15. Derex L., Hermier M., Adeleine P. et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* – 2005. – Vol. 76. – P. 70–75.
16. Faris A.A., Hardin C.A., Poser C.M. Pathogenesis of hemorrhagic infarction of the brain // *Arch. Neurol.* – 1963 – Vol. 9. – P. 468–472.
17. Fiorelli M., Bastianello S., Von Kummer R. et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 2280–2284.
18. Fisher C.M., Adams R.D. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1951. – Vol. 10. – P. 92–93.
19. Globus J.H., Epstein J.A. Massive cerebral hemorrhage // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1953. – Vol. 12. – P. 107–131.
20. Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y. et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS) // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 66–73.
21. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 1245–1250.
22. Haley E.C., Lyden P.D., Johnston K.C. et al. A Pilot Dose- Escalation Safety Study of Tenecteplase in Acute Ischemic Stroke // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 236–258.
23. Hart R.G., Easton J.D. Hemorrhagic infarcts // *Stroke.* – 1986. – Vol. 17. – P. 586–589.
24. Hebbrecht G., Maenhaut W., De Reuck J. Comparison of trace element alterations and water content in haemorrhagic and non-haemorrhagic cerebral infarcts // *Cerebrovasc. Dis.* – 1994. – Vol. 4. – P. 412–416.
25. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 2109–2118.
26. Kase C.S., Furlan A.J., Wechsler L.R. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke // *Neurology.* – 2001. – Vol. 57. – P. 1603–1610.
27. Kerenyi L., Kardos L., Sza'asz J. et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison // *Europ. J. of Neurol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 1251–1255.
28. Khatri P., Wechsler L.R., Broderick J.P. Intracranial Hemorrhage Associated With Revascularization Therapies // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 431–440.
29. Kidwell C.S., Alger J.R., Saver J.L. Evolving paradigms in neuroimaging of the ischemic penumbra // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2662–2665.
30. Kidwell C.S., Chalela J.A., Saver J.L. et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 1823–1830.
31. Kim E.Y., Na D.G., Kim S.S. et al. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke // *Am. J. Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1050–1055.
32. Larrue V., Von Kummer R., Del Zoppo G., Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 957–960.
33. Larrue V., von Kummer R., Müller A., Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. A secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II) // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 438–441.
34. Levy D.E., Brott T.G., Haley E.C. et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25. – P. 291–297.
35. Lodder J., Krijne-Kubat B., Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy // *Stroke.* – 1986. – Vol. 17. – P. 626–629.
36. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279. – P. 1265–1272.
37. Lyden P.D., Zivin J.A. Hemorrhagic transformation after cerebral ischemia // *Cerebrovasc. Brain Met. Rev.* – 1993. – Vol. 5. – P. 1–16.
38. Molina C.A., Montaner J., Abilleira S. et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 1079–1084.
39. Molina C.A., Alvarez-Sabin J., Montaner J. et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1551–1556.
40. Montaner J., Molina C.A., Monasterio J. et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 598–603.
41. Ogata J., Yutani C., Imakita M. et al. Hemorrhagic infarction of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke // *Stroke.* – 1989. – Vol. 20. – P. 876–883.
42. Ott B.R., Zamani A., Kleefeld J., Funkenstein H.H. The clinical spectrum of hemorrhagic infarction // *Stroke.* – 1986. – Vol. 17. – P. 630–637.
43. Pessin M.S., Teal P.A., Caplan L.R. Hemorrhagic infarction: guilt by association // *Am. J. Neuroradiol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 1123–1126.
44. Pexman J.H., Barber P.A., Hill M.D. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke // *Am. J. Neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1534–1542.
45. Rha J., Saver J.L. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 967–973.
46. Rother J., Rosso C., Samson Y. et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 2463–2466.
47. Tanne D., Kasner S.E., Demchuk A.M. et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1679–1685.
48. Tong D.C., Adams A., Moseley M.E. et al. Prediction of hemorrhagic transformation following acute stroke // *Arch. Neurol.* – 2001. – Vol. 58. – P. 587–593.
49. Toni D., Fiorelli M., Bastianello S. et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct // *Neurology.* – 1996. Vol. 46. – P. 341–345.
50. Torvik A. The pathogenesis of watershed infarcts in the brain // *Stroke.* – 1984. – Vol. 15. – P. 221–223.
51. Trouillas P., von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 554–560.
52. von Kummer R., Hacke W. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke // *Stroke.* – 1992. – Vol. 23. – P. 646–652.
53. Warach S., Latour L.L. 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. – Vol. 35. – P. 2659–2661.
54. Wardlaw J.M., Dennis M.S., Lindley R.I. et al. Does early reperfusion of a cerebral infarct influence cerebral infarct swelling in the acute stage or the final clinical outcome? // *Cerebrovasc. Dis.* – 1993. – Vol. 3. – P. 86–93.
55. Wolpert S., Bruckmann H., Greenlee R. et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator // *AJNR.* – 1993. – Vol. 14. – P. 3–13.