

## Риск развития геморрагических осложнений при анти тромботической терапии: роль церебральных микрокровоизлияний

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.11.96-100>

<sup>1,2</sup>М.А. КУТЛУБАЕВ, <sup>1</sup>Э.Н. ЗАКИРОВА, <sup>2</sup>Л.Р. АХМАДЕЕВА

<sup>1</sup>ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Уфа

Контактная информация: Кутлубаев М.А. E-mail: [mansur.kutlubaev@yahoo.com](mailto:mansur.kutlubaev@yahoo.com)

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМ) широко распространены у лиц с различными сосудистыми факторами риска. ЦМ представляют собой маленькие круглые или овоидные гипointенсивные очаги диаметром менее 10 мм, которые выявляются на сканах, получаемых при магнитно-резонансной томографии в режиме T2 или SWI. Развитие ЦМ может быть связано с гипертонической ангиопатией и амилоидной ангиопатией головного мозга. По некоторым данным, прием анти тромботических препаратов (АТП) может предрасполагать к развитию ЦМ, однако основную роль играют возраст, наличие гипертонической болезни, хронической ишемии мозга и другие факторы. Наличие ЦМ значительно повышает риск развития геморрагического инсульта у пациентов, принимающих АТП. У пациентов с большим числом ЦМ риск развития геморрагического инсульта может превышать пользу от АТП в виде снижения риска развития ишемического инсульта. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли ЦМ в решении вопроса о назначении АТП.

Ключевые слова: церебральные микрокровоизлияния, антиагреганты, антикоагулянты, инсульт, амилоидная ангиопатия головного мозга, осложнения.

## The Risk of Hemorrhagic Complications of Antithrombotic Therapy: the Role of Cerebral Microbleeds

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.11.96-100>

<sup>1,2</sup>М.А. KUTLUBAEV, <sup>1</sup>E.N. ZAKIROVA, <sup>2</sup>L.R. AKHMADEEVA

<sup>1</sup>G.G. Kuvatov's Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia; <sup>2</sup>Bashkiria State Medical University, Ufa, Russia

Contact information: Kutlubaev M.A. E-mail: [mansur.kutlubaev@yahoo.com](mailto:mansur.kutlubaev@yahoo.com)

Cerebral microbleeds (CM) are widely spread among people with different vascular risk factors. They look like small round or ovoid hypointensive foci less than 10 mm in diameter, which can be revealed with T2 and susceptibility-weighted imaging sequences of magnetic resonance imaging (MRI). The development of CM may be associated with hypertensive angiopathy and cerebral amyloid angiopathy. According to some data taking antithrombotic drugs may predispose to the development of CM, however, the main role play to age, presence of arterial hypertension, chronic brain ischemia and other factors. Cerebral microbleeds increases the risk of hemorrhagic stroke in patients taking antithrombotic agents. In patients with high number of CM the risk of hemorrhagic stroke may outweigh the benefit from antithrombotic drugs as agents decreasing the risk of the development of ischemic stroke. Further studies are needed to clarify the place of CM in the process of decision making regarding prescription of antithrombotic drugs.

Key words: cerebral microbleeds; antiaggregants; anticoagulants; stroke; cerebral amyloid angiopathy; complication.

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМ), или микрокровоизлияния, широко распространены у лиц с различными сосудистыми факторами риска (ФР) [1, 2]. ЦМ развиваются в рамках патологии мелких церебральных сосудов и наряду с лейкоареозом, расширением периваскулярных пространств, очагами лакунарной ишемии и атрофией головного мозга (ГМ) являются маркерами хронического сосудистого поражения ГМ [3]. ЦМ могут служить предикторами развития геморрагических инсультов (ГИ) [4].

ЦМ представляют собой маленькие круглые или овоидные гипointенсивные очаги диаметром менее 10 мм, которые выявляются на сканах, получаемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме T2\* (градиентное эхо) или SWI (изображение, взвешенное по чувствительности). По определению разных авторов, размеры ЦМ могут колебаться от 2 до 5—10 мм [5, 6].

В отсутствие сосудистых ФР средняя частота развития ЦМ в популяции относительно низкая и колеблется от 2

до 5% [6, 7]. Распространенность ЦМ находится в прямой зависимости от возраста. По данным популяционных исследований, у лиц в возрасте 40—45 лет частота развития ЦМ составляет 6%, а после 80 лет — уже в 6 раз выше [7]. Однако у пациентов с сосудистыми ФР, требующими назначения анти тромботической терапии (АТТ), т.е. антиагрегантов или антикоагулянтов, частота развития ЦМ значительно выше. Так, у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), она колеблется от 18 до 68% [8]. Частота развития ЦМ у пациентов после первого ишемического инсульта — ИИ (т.е. среди лиц, большинство из которых ранее не принимали АТТ) в среднем составляет 23%; после повторного ИИ она возрастает до 44% [7]. Причем ЦМ чаще встречаются у пациентов, перенесших инсульт, чем у перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [9].

В популяции пациентов, перенесших ОНМК, частота развития ЦМ выше после ГИ, чем после ИИ [10]. В последнем случае частота ЦМ ниже после кардиоэмболических инсультов, чем после атеротромботических и лакунарных инсультов [11—13]. Высока частота развития ЦМ у пациентов с наследственным цереброваскулярным заболеванием — церебральной

аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) [14].

При сравнении пациентов с различной сосудистой патологией было показано, что частота развития ЦМ ниже у пациентов после инфаркта миокарда (4%) и при заболеваниях периферических артерий (13%), но относительно выше после ИИ (26%) [15]. Анализ распределения ЦМ в популяции показал, что у большинства пациентов наблюдается 1–2 ЦМ, в то время как 5 и более ЦМ наблюдаются лишь у 17,4% пациентов [16].

Количество ЦМ может увеличиваться со временем. По данным исследования S.V. Jeon и соавт., при сравнении сканов МРТ головного мозга у пациентов в острейшем периоде ИИ и через 4 дня после этого у 13% были выявлены новые ЦМ [17]. В другом исследовании было показано, что в среднем за 5,6 года у 23% пациентов появились новые очаги ЦМ [18]. В 5-летнем исследовании S.M. Gregoire и соавт. появление новых очагов было связано со средними уровнями систолического артериального давления (АД), а также наличием ЦМ в начале наблюдения [18]. По данным другого подобного исследования, за 2,5 года у 54% пациентов появились новые ЦМ, однако у 13% они исчезли [19]. Недостатком всех перечисленных работ было то, что авторы не регистрировали локализацию ЦМ, а принимали во внимание только их количество.

С патоморфологической точки зрения микрокровоизлияния представляют собой очажки скопления гемосидерина вокруг мелких церебральных сосудов. ЦМ могут развиваться в рамках амилоидной ангиопатии ГМ и гипертонической микроангиопатии. В первом случае происходит скопление  $\beta$ -амилоида вокруг мелких сосудов, что приводит к развитию асептического воспаления и апоптозу гладких мышечных клеток. При гипертонической микроангиопатии наблюдаются фибриноидное набухание, липогиалиноз и артериосклероз [20, 21]. Конечным результатом обоих процессов является нарушение гематоэнцефалического барьера, выход элементов крови за пределы сосудистого русла и формирование ЦМ. Такие ЦМ предлагается обозначать как первичные. По мнению некоторых авторов, ЦМ также могут представлять собой очажки кровоизлияний в микроинфаркты, так называемые геморрагические микроинфаркты [22, 23]. Для таких случаев предлагается термин «вторичные ЦМ». Выделяют также псевдомикрокровоизлияния — скопления гемосидерина без нарушения гематоэнцефалического барьера, например, вследствие высвобождения ионов железа из олигодендроглии в результате ишемии [22]. Возможности повседневно используемых аппаратов МРТ не позволяют дифференцировать различные виды ЦМ [21].

ЦМ могут развиваться в рамках наследственных болезней. Например, их развитие связано с мутацией в гене *NOTCH-2* при ЦАДАСИЛ, мутациями в гене *APP E693Q* и гене *D694N* при голландском и айвовском типах амилоидной ангиопатии ГМ и мутациями в гене *APP* и гене пресенилина при семейной форме болезни Альцгеймера [23]. Однако большинство случаев развития ЦМ — спорадические. Их развитие чаще всего связано с полиморфизмом гена апополипротеина Е (*ApoE*) на 19-й хромосоме. Аллель  $\epsilon 2$  гена *ApoE* связан с фибриноидным некрозом, аллель  $\epsilon 4$  — с большим накоплением  $A\beta$ -амилоида в стенке сосуда, утолщением сосудистой стенки и исчезновением гладких мышечных клеток в ней. Оба аллеля независимо связаны с развитием лобарных ЦМ [24].

ЦМ выявляются с помощью последовательностей T2\* и SWI МРТ. Они, в отличие от классических МРТ-последовательностей,

демонстрируют высокую контрастность между веществом мозга и деоксигемоглобином с выраженными парамагнитными свойствами, гемосидерин с суперпарамагнитными свойствами и кальцием, обладающим диамагнитными свойствами. При использовании последовательности T2\* благодаря дефазированию сигнала даже очаги размерами менее миллиметра проявляются на снимках. Этот феномен носит название «заплывания» изображения («blooming»). Последовательность SWI обеспечивает максимальную чувствительность в отношении эффекта магнитной восприимчивости. Благодаря этому с помощью последовательности SWI выявляется на 50–70% больше микрокровоизлияний, чем с помощью T2\* [25]. В частности, по данным J.D.S. Goos и соавт., с помощью последовательности SWI было выявлено в 2 раза больше ЦМ, чем на сканах в последовательности T2\*. При проведении статистического анализа ЦМ, выявленные с помощью обеих последовательностей, были связаны со схожими клиническими факторами [26].

Частота выявления ЦМ зависит от технических характеристик МРТ. Например, при использовании МРТ с силой магнитного поля 3 Тл по сравнению с МРТ 1,5 Тл выявляется на 30% больше микрокровоизлияний. Однако в то же время при проведении высокопольной МРТ (7 Тл) скопления железа, не связанные с кровоизлияниями, могут напоминать ЦМ [27, 28]. Истинные размеры ЦМ меньше, чем размеры очажков на МРТ-сканах [2, 29].

Для большей наглядности приводим снимки МРТ в режимах T2 и T2\* (см. рисунок, собственное наблюдение) пациента А., 94 лет, с плохо контролируемой гипертонической болезнью, регулярно принимающего ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 100 мг/сут. В данном случае развитие ЦМ, вероятно, связано с длительным повышением АД.

За ЦМ также могут быть приняты старые паренхиматозные кровоизлияния, мелкие артериовенозные мальформации и кавернозные ангиомы небольших размеров, мелкие кортикальные сосуды. Множественные кровоизлияния, связанные с диффузным аксональным поражением ГМ вследствие травмы, могут иметь вид, идентичный хроническим ЦМ [29].

В клинической практике терапевта представляет значительный интерес связь между развитием ЦМ и приемом антитромботических препаратов (АТП), а также использование ЦМ как потенциального маркера риска развития ГИ у пациентов, получающих АТП [4, 30].

**Прием АТП и развитие ЦМ.** Прием АТП может предрасполагать к развитию ЦМ [31–37]. По данным популяционного Роттердамского исследования, у лиц, принимающих различные антиагреганты (отношение шансов — ОШ 1,7 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,21 до 2,41), в частности клопидогрел (ОШ 1,55 при 95% ДИ от 1,01 до 2,37), ЦМ отмечались чаще, чем у пациентов, не принимавших антиагреганты [30, 31]. В одном японском исследовании прием АСК был связан с наличием ЦМ (ОШ 2,160 при 95% ДИ от 1,050 до 4,443), особенно глубоких ЦМ у пациентов с ГИ, но не ИИ [33]. В другой работе была показана связь между приемом АСК и наличием глубоких или инфратенториальных ЦМ у пациентов с хронической ишемией мозга или перенесших ИИ [36]. В то же время некоторые исследователи не нашли связи между наличием ЦМ и АТТ [38–40].

Мета-анализ 1460 случаев ГИ и 3817 случаев ИИ показал более высокую частоту развития ЦМ у пациентов после ГИ, чем после ИИ. У пациентов после ГИ вероятность наличия ЦМ была выше,

чем у пациентов после ИИ, в частности, среди не принимавших АТП — в 2,8 раза (при 95% ДИ от 2,3 до 3,5); у принимавших антиагреганты — в 5,7 (при 95% ДИ от 3,4 до 9,7), а у принимавших антикоагулянты — в 8 раз (при 95% ДИ от 3,5 до 17,8) [41].

По данным нескольких исследований, образование новых ЦМ, вероятно, связано не столько с АТП, сколько с возрастом, наличием ЦМ и других признаков хронической ишемии мозга (таких как лейкоареоз, очажки лакунарной ишемии) и артериальной гипертензией [17–19]. В настоящее время продолжаются несколько исследований, которые должны уточнить влияние АТП на образование новых ЦМ [4].

**ЦМ и риск развития ГИ на фоне приема АТП.** Наличие ЦМ повышает риск развития ГИ у пациентов, принимающих АТП. В частности, по результатам различных исследований, наличие ЦМ повышает в 8,3 раза риск развития ГИ у пациентов, принимающих варфарин [4]. Несмотря на то что ЦМ тесно связаны с развитием ГИ, они также могут служить предиктором тяжести ИИ. Например, по данным Т.-J. Song и соавт., у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ИИ (96,6% принимали варфарин), наличие множественных ЦМ (5 и более) повышало общую смертность примерно в 2 раза, смертность от ИИ в 3,3 раза. Наличие лобарных ЦМ в том же исследовании увеличивало смертность от ГИ примерно в 6 раз [37].

С.Е. Lovelock и соавт. в систематическом обзоре (768 пациентов с ТИА или инсультом в анамнезе, принимавших АТП) показали, что наличие ЦМ повышало в 12 раз риск развития ГИ у пациентов, принимавших АТП. Однако в группе пациентов, принимавших варфарин, такой закономерности не отмечено, что можно объяснить малым числом ГИ в данной группе [41].

Прием АТП может приводить к развитию определенных видов ЦМ. В популяционном Роттердамском исследовании ( $n=3069$ , средняя длительность наблюдения 3,9 года) было показано, что у пациентов, принимавших варфарин, число глубоких и инфратенториальных ЦМ больше, чем у тех, кто не принимал варфарин. Число глубоких и инфратенториальных ЦМ было связано с максимальным значением международного нормализованного отношения, а общее число ЦМ — с вариабельностью международного нормализованного отношения [42]. В настоящее время продолжаются исследования CROMIS-2, IPAC и IPAC-NOAC, в которых исследуется связь между приемом антикоагулянтов (варфарина в первых 2 случаях и новых антикоагулянтов в последнем), наличием ЦМ и развитием ГИ [4].

В другом систематическом обзоре (3067 пациентов с ИИ и ТИА в анамнезе, принимавших АТП) риск развития ГИ был в 8,5 раза выше в группе пациентов с ЦМ. В то же время риск развития повторного ИИ и повторного инсульта в целом в группе пациентов с ЦМ был в 1,5 и 2,5 раза выше, чем в группе пациентов без ЦМ. Примечательно, что при раздельном анализе исследований, проведенных в странах Азии и Европы, выявлено, что в первой группе исследований наличие ЦМ было связано с повышенным риском развития ГИ, а во второй группе наличие ЦМ было связано с повышенным риском развития ИИ [30]. Это может быть обусловлено различным патогенезом ЦМ в различных этнических группах пациентов: у европейских народов в основе развития ЦМ, возможно, чаще лежит кровоизлияние в микроинфаркт (вторичные ЦМ), а у азиатских — первичные ЦМ.

Y.O. Soo и соавт. [43] исследовали соотношение пользы от назначения АТП и риска развития ГИ. Они наблюдали 908 пациентов, из которых 840 получали антиагреганты, 39 — варфарин и 29 переводились с одного препарата на

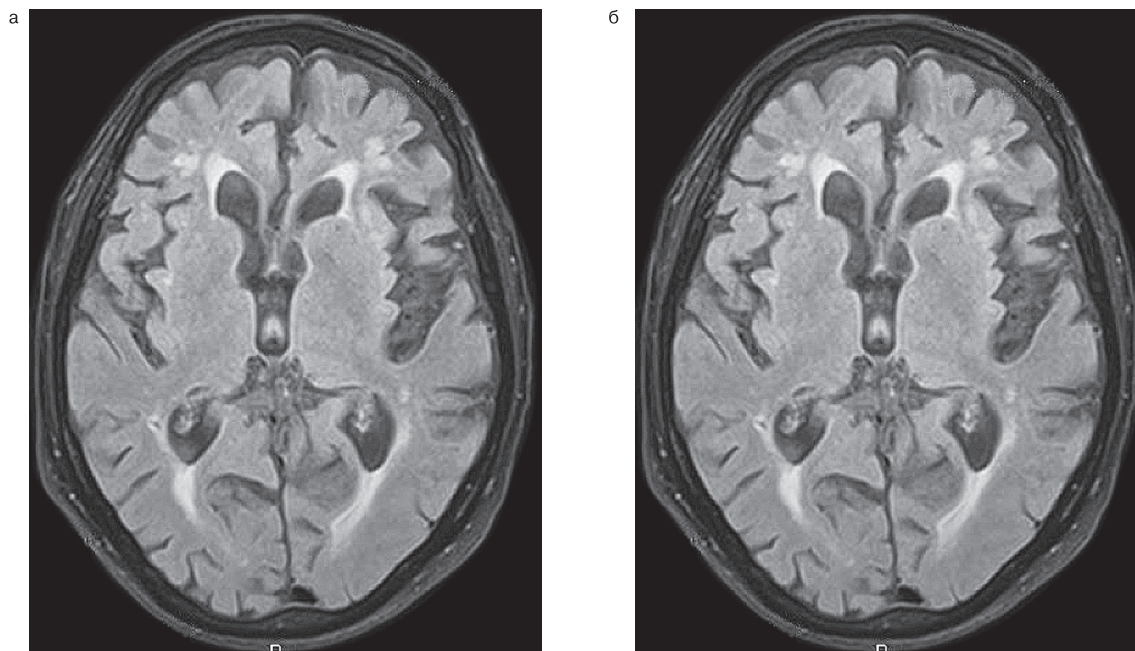


Рис. МРТ головного мозга в режиме T2 (а) и в режиме T2 (б) пациента А., 94 лет.

а — на снимке визуализируются признаки атрофии ГМ — расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств, а также лейкоареоз — сосудистое поражение белого вещества у задних и передних рогов боковых желудочков; б — в области базальных ганглиев слева выявляются единичные ЦМ. ЦМ — церебральные микрокровоизлияния; ГМ — головной мозг.

другой. Наблюдение продолжалось 26 мес. Частота развития ГИ составила 0,4% (4 из 654) среди пациентов без ЦМ, и 4,4% (11 из 252) — среди пациентов с ЦМ ( $p < 0,001$ ). Причем риск развития ГИ повышался прямо пропорционально количеству ЦМ: у пациентов с 1 ЦМ частота развития ГИ составила 1,9%, с 2—4 ЦМ — 4,6%, с 5 и более ЦМ — 7,6% ( $p < 0,001$ ). Такая же закономерность отмечалась в отношении смертности от ГИ: у пациентов без ЦМ она составила 0,6%, с 1 ЦМ — 0,9%, с 2—4 ЦМ — 1,5%, с 5 и более — 3,8% ( $p = 0,054$ ). В то же время авторы не обнаружили связи между количеством ЦМ и частотой развития ИИ: в упомянутых группах она составила 9,6; 5,6; 21,5 и 15,2% соответственно. Если сопоставить эффективность АТТ во вторичной профилактике ИИ (абсолютное снижение риска развития ИИ при применении антиагрегантов 0,69—2,49%, при применении варфарина — 6%) и данные, приведенные выше, можно сделать вывод, что у пациентов с 5 ЦМ и более повышение риска развития ГИ (7,6%) значительно превышает степень снижения риска развития ИИ. Более того, риск смерти от ГИ (3,8%) также превышает риск смерти от ИИ (1,3%).

Анализ принятия решений показал, что если у пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий наличие ЦМ повышает риск развития ГИ в 2 раза, то варфарин будет все же более эффективен, чем антиагреганты, при среднем риске развития тромбоэмболии (4,5% в год). Однако если учесть, что риск ГИ повышается более чем в 16 раз у пациентов с умеренным риском развития тромбоэмболии и в 3,2 раза у пациентов с низким риском развития тромбоэмболии (1,5% в год), то риск развития осложнений от приема антикоагулянтов будет превышать их потенциальную пользу [43]. Проходящее в настоящее время рандомизированное контролируемое исследование PICASSO (Prevention of Cardiovascular Events in iSchemic Stroke Patients With High Risk of Cerebral Hemorrhage) должно дать дополнительную информацию по соотношению пользы от антиагрегантов и риска развития ГИ у пациентов с ЦМ [4].

Учитывая, что ЦМ можно рассматривать как маркер хрупкости сосудов, связанной с гипертонической ангиопатией или с амилоидной ангиопатией ГМ, многие исследователи предлагали рассматривать наличие ЦМ как ФР развития внутримозгового кровоизлияния после тромболиза по поводу ИИ. А. Shoamanesh и соавт. [45] провели мета-анализ 5 исследований, которые включали 790 пациентов. Среди пациентов с

ЦМ ГИ развивались у 10 (7,4%) из 135 после тромболиза, в то время как у пациентов без ЦМ — у 29 (4,4%) из 655. Однако относительный риск составил 1,90 (при 95% ДИ от 0,92 до 3,93;  $p = 0,082$ ), т.е. не достиг статистической значимости. Авторы указывают на многочисленные методологические недостатки включенных работ и необходимость проведения дальнейших исследований, потому что риск развития внутримозгового кровоизлияния может перевесить потенциальную пользу от тромболиза, например, у пациентов с лобарными ЦМ, более характерными для амилоидной ангиопатии ГМ. По данным S. Dannenberg, риск развития внутримозговой гематомы после тромболиза по поводу ИИ выше у пациентов с множественными ЦМ, при этом чем больше ЦМ, тем выше риск [46].

По мнению M. Fisher, пациентам с лобарными ЦМ или с 5 и более глубокими ЦМ не следует назначать варфарин, но можно назначать новые пероральные антикоагулянты, также пациентам с большим количеством ЦМ нежелательно назначение двойной или тройной антиагрегантной терапии [47]. Однако, это мнение ждет своей валидации в больших исследованиях.

## Заключение

В настоящее время многие вопросы по церебральным микрокровоизлияниям и антиромботической терапии остаются открытыми. В частности, неясно, насколько высок риск развития церебральных микрокровоизлияний у пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ровирокабан, апиксабан), комбинацию антиагрегантов (например, клопидогрел и ацетилсалициловая кислота); насколько важна локализация церебральных микрокровоизлияний, какое число церебральных микрокровоизлияний считать критическим для отказа от антикоагулянтной и тромболитической терапии. Перспективным является использование аппаратов магнитно-резонансной терапии с более высоким напряжением магнитного поля для выявления большего числа церебральных микрокровоизлияний и их дифференциации по происхождению (первичные, вторичные, церебральные псевдомикрокровоизлияния). Интерес представляет дальнейшее изучение ценности церебральных микрокровоизлияний в качестве предиктора геморрагического инсульта в различных этнических популяциях.

### Сведения об авторах:

Кутлубаев М.А. - к.м.н., врач-невролог неврологического отделения ГБУЗ Республиканская клиническая больница им.

Г.Г. Куватова, Уфа; к.м.н., ассистент кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Уфа.

Закирова Э.Н. - к.м.н., врач-рентгенолог кабинета МРТ ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа.

Ахмадеева Л.Р. - д.м.н., проф., проф. кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Уфа.

E-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

### Information about the author:

G.G. Kuvatov's Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia

Mansur A. Kutlubaev - MD.

E-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

## Литература/REFERENCES

1. Arablinskii A.V., Makotrova T.A., Levin O.S. Cerebral microbleeds in cerebrovascular and neurodegenerative diseases. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova 2013;113 (7 Pt

2):45–52. Russian (Араблинский А.В., Макострова Т.А., Левин О.С. Церебральные микрокровоизлияния при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях.



- Журн неврол психиат им СС Корсакова 2013;7:45–52).
2. Yates P.A., Villemagne V.L., Ellis K.A., Desmond P.M., Masters C.L., Rowe C.C. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol* 2014;4:205.
  3. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822–838.
  4. Wang Z., Soo Y.O.Y., Mok V.C.T. Cerebral Microbleeds: Is Antithrombotic Therapy Safe to Administer? *Stroke* 2014;45:2811–2817.
  5. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C. et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165–174.
  6. Cordonnier C., Al-Shahi Salman R., Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130(Pt 8):1988–2003.
  7. Chowdhury M.H., Nagai A., Bokura H. et al. Age-related changes in white matter lesions, hippocampal atrophy, and cerebral microbleeds in healthy subjects without major cerebrovascular risk factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:302–309.
  8. Viswanathan A., Chabriet H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 2006;37:550–555.
  9. Werring D.J., Coward L.J., Losseff N.A. et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. *Neurology* 2005;65:1914–8.
  10. Tanaka A., Ueno Y., Nakayama Y. et al. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1999;30:1637–1642.
  11. Naka H., Nomura E., Wakabayashi S. et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2\*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoariosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:714–719.
  12. Kato H., Izumiyama M., Izumiyama K. et al. Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoariosis. *Stroke* 2002;33:1536–1540.
  13. Chatzikonstantinou A., Willmann O., Szabo K., Hennerici M.G. Cerebral microbleeds are uncommon in ischemic stroke associated with nonvalvular atrial fibrillation. *J Neuroimaging* 2011;21:103–107.
  14. Yagi T., Konoeda F., Mizuta I., Mizuno T., Suzuki N. Increasing microbleeds in CADASIL. *Eur Neurol* 2013;69:352–353.
  15. Kwa V.I., Franke C.L., Verbeeten B. Jr, Stam J. Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. Amsterdam Vascular Medicine Group. *Ann Neurol* 1998;44:372–377.
  16. Soo Y.O., Siu D.Y., Abrigo J. et al. Risk of intracerebral hemorrhage in patients with cerebral microbleeds undergoing endovascular intervention. *Stroke* 2012;43:1532–1536.
  17. Jeon S.B., Kang D.W., Cho A.H. et al. Initial microbleeds at MR imaging can predict recurrent intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2007;254:508–512.
  18. Gregoire S.M., Brown M.M., Kallis C. et al. MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow-up study. *Stroke* 2010;41:184–186.
  19. Lee S.H., Lee S.T., Kim B.J. et al. Dynamic Temporal Change of Cerebral Microbleeds: Long-Term Follow-Up MRI Study. *PLoS ONE* 2011;6:e25930.
  20. Salvarani C., Hunder G.G., Morris J.M. et al. A $\beta$ -related angitis: comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology* 2013;81:1596–1603.
  21. Fisher M., French S., Ji P., Kim R.C. Cerebral microbleeds in the elderly: a pathological analysis. *Stroke* 2010;41:2782–2785.
  22. Tanskanen M., Mäkelä M., Myllykangas L. et al. Intracerebral hemorrhage in the oldest-old: a population-based study (Vantaa 851). *Front Neurol* 2012;3:103.
  23. Fisher M. Cerebral microbleeds. Where are we now? *Neurology* Published Ahead of Print on September 3, 2014 as 10.1212/WNL.0000000000000871
  24. Charidimou A., Krishnan A., Werring DJ, Jäger H.R. Cerebral microbleeds: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings. *Neuroradiology* 2013;55:655–674.
  25. Nandigam R.N.K., Viswanathan A., Delgado P. et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:338–343.
  26. Goos J.D.C., van der Flier W.M., Knol D.L. et al. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 2011;42:1894–1900.
  27. Conijn M.M.A., Hoogduin J.M., van der Graaf Y. et al. Microbleeds, lacunar infarcts, white matter lesions and cerebrovascular reactivity — a 7T study. *Neuroimage* 2012;59:950–956.
  28. DeReuck J., Caparros-Lefebvre D., Deramecourt V., Maurage C.A. Hippocampal microbleed on a post-mortem T2\*-weighted gradient-echo 7.0-tesla magnetic resonance imaging? *Case Rep Neurol* 2011;3:223–226.
  29. Kim B.J., Lee S.H. Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications. *J Stroke* 2013;15:153–163.
  30. Charidimou A., Kakar P., Fox Z., Werring D.J. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke* 2013;44:995–1001.
  31. Darweesh S.K., Leening M.J., Akoudad S. et al. Clopidogrel use is associated with an increased prevalence of cerebral microbleeds in a stroke-free population: the Rotterdam study. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000359.
  32. Vernooij M.W., Haag M.D., van der Lugt A. et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol* 2009;66:714–720.
  33. Naka H., Nomura E., Kitamura J. et al. Antiplatelet therapy as a risk factor for microbleeds in intracerebral hemorrhage patients: analysis using specific antiplatelet agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:834–840.
  34. Yamashiro K., Tanaka R., Okuma Y. et al. Associations of durations of antiplatelet use and vascular risk factors with the presence of cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:433–440.
  35. Ge L., Niu G., Han X. et al. Aspirin treatment increases the risk of cerebral microbleeds. *Can J Neurol Sci* 2011;38:863–868.
  36. Nighoghossian N., Hermier M., Adeleine P. et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2\*-weighted brain MRI study. *Stroke* 2002;33:735–742.
  37. Song T.-J., Kim J., Song D. et al. Association of cerebral microbleeds with mortality in stroke patients having atrial fibrillation. *Neurology*. Published online September 3, 2014.
  38. Kim C.K., Kwon H.T., Kwon H.M. No significant association of aspirin use with cerebral microbleeds in the asymptomatic elderly. *J Neurol Sci* 2012;319:56–58.
  39. Nishikawa T., Ueba T., Kajiwara M. et al. Cerebral microbleeds in patients with intracerebral hemorrhage are associated with previous cerebrovascular diseases and white matter hyperintensity, but not with regular use of antiplatelet agents. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009;49:333–338, discussion 338.
  40. Orken D.N., Kenangil G., Uysal E., Forta H. Cerebral microbleeds in ischemic stroke patients on warfarin treatment. *Stroke* 2009;40:3638–3640.
  41. Lovelock C.E., Cordonnier C., Naka H. et al. Edinburgh Stroke Study Group. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010;41:1222–1228.
  42. Akoudad S., Darweesh S.K., Leening M.J. Use of Coumarin Anticoagulants and Cerebral Microbleeds in the General Population. *Stroke*. 2014 Oct 14. pii: STROKEAHA.114.007112. [Epub ahead of print]
  43. Soo Y.O., Yang S.R., Lam W.W. et al. Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol* 2008;255:1679–1686.
  44. Eckman M.H., Wong L.K., Soo Y.O. et al. Patient-specific decision-making for warfarin therapy in nonvalvular atrial fibrillation: how will screening with genetics and imaging help? *Stroke* 2008;39:3308–3315.
  45. Shoamaneh A., Kwok C.S., Lim P.A., Benavente O.R. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2013;8:348–356.
  46. Dannenberg S., Scheitz J.F., Rozanski M. et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2014;45:2900–2905.
  47. Fisher M. MRI screening for chronic anticoagulation in atrial fibrillation. *Front Neurol* 2013;4:137.

Поступила 14.03.15 (Received 14.03.15)