

Церебральные микрокровоизлияния у гериатрических пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Черняева М.С.^{1,2,3}, Погодина А.А.⁴, Прохорова Е.А.⁵, Моисеева Е.А.³, Рожкова М.А.⁶, Трифонов М.А.⁷, Егорова Л.А.², Масленникова О.М.², Ломакин Н.В.^{1,8}, Сычев Д.А.¹

¹ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента Российской Федерации. Москва; ³ГБУЗ "Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы". Москва; ⁴ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет). Москва; ⁵ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского". Москва; ⁶ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства". Москва; ⁷ООО "А Медклиник". Москва; ⁸ФГБУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" Управления делами Президента Российской Федерации. Москва, Россия

Цель. Изучить частоту и структуру церебральных микрокровоизлияний (ЦМК) у пациентов ≥ 80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике.

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов (медиана возраста 83 (81; 86) лет, 72,5% женщин). Всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга на аппарате MAGNETOM Skyra 3 Тесла (Siemens) при первичном обследовании и повторно, через год.

Результаты. При первичном осмотре частота выявления ЦМК составила 48,8% и значимо не различалась в зависимости от принимаемого прямого орального антикоагулянта ($p=0,738$). Количество ЦМК составило 161 у 39 пациентов, в среднем на одного пациента — $4,1 \pm 3,6$ ЦМК. При повторном обследовании новые ЦМК возникли у 21,6%. В структуре ЦМК при первичном осмотре преобладала смешанная локализация (43,6%), преимущественно в лобной доле (25,5%). При повторном осмотре — лобарная локализация (54,5%) и также преимущественно в лобной доле (43,5%).

Заключение. Высокая частота выявления ЦМК у пациентов ≥ 80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий, как при первичном осмотре, так и через год, особенно в лобарной локализации, свидетельствует о высоком риске развития внутричерепного кро-

воизлияния, для профилактики которого необходим мультидисциплинарный подход к ведению таких пациентов.

Ключевые слова: церебральное микрокровоизлияние, фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, пожилой пациент, профилактика кровотечения, внутричерепное кровоизлияние.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/01-2025

Рецензия получена 27/01-2025

Принята к публикации 17/02-2025



Для цитирования: Черняева М.С., Погодина А.А., Прохорова Е.А., Моисеева Е.А., Рожкова М.А., Трифонов М.А., Егорова Л.А., Масленникова О.М., Ломакин Н.В., Сычев Д.А. Церебральные микрокровоизлияния у гериатрических пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(5):4328. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4328. EDN RDLIHW

Cerebral microbleeds in geriatric patients with non-valvular atrial fibrillation

Chernyaeva M.S.^{1,2,3}, Pogodina A.A.⁴, Prokhorova E.A.⁵, Moiseeva E.A.³, Rozhkova M.A.⁶, Trifonov M.A.⁷, Egorova L.A.², Maslennikova O.M.², Lomakin N.V.^{1,8}, Sychev D.A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ²Central State Medical Academy. Moscow; ³War Veterans Hospital № 2. Moscow; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ⁵Petrovsky Russian Research Center of Surgery. Moscow;

⁶Federal Research and Clinical Center of Specialized Healthcare and Medical Technologies. Moscow; ⁷ООО А Медклиник. Moscow; ⁸Central Clinical Hospital with a Polyclinic. Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence and structure of cerebral microbleeds (CMBs) in patients ≥ 80 years old with non-valvular atrial fibrillation in real-world practice.

Material and methods. Eighty patients were examined (median age 83 (81; 86) years, 72,5% women). All patients underwent brain magnetic resonance imaging using a MAGNETOM Skyra system

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: doctor@chernyaeva.ru

[Черняева М.С.* — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины, зав. отделением гериатрии, главный внештатный специалист по гериатрии ДЗМ в ЮВАО г. Москвы, ORCID: 0000-0003-3091-7904, Погодина А.А. — студент 6 курса, ORCID: 0009-0009-2933-637X, Прохорова Е.А. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии Научно-клинического центра, ORCID: 0000-0001-9788-5666, Моисеева Е.А. — врач-терапевт консультативного отделения, ORCID: 0009-0004-5050-4220, Рожкова М.А. — врач-терапевт, ORCID: 0009-0001-9329-7477, Трифонов М.И. — врач-гериатр, зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0009-0005-5042-8288, Егорова Л.А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и профилактической медицины, ORCID: 0000-0001-9777-3832, Масленникова О.М. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней и профилактической медицины, ORCID: 0000-0001-9599-7381, Ломакин Н.В. — д.м.н., зав. кафедрой кардиологии, зав. кардиологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0001-8830-7231, Сычев Д.А. — д.м.н., профессор, профессор РАН, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала, ORCID: 0000-0002-4496-3680].

3 Tesla (Siemens) during the initial examination and again one year later.

Results. During the initial examination, the detection rate of CMBs was 48,8% and did not differ significantly depending on the direct oral anticoagulant taken ($p=0,738$). There were 161 CMBs in 39 patients (an average of $4,1 \pm 3,6$ CMBs per patient). During the repeated examination, newly detected CMBs were in 21,6% of patients. In the initial examination, mixed location of CMBs prevailed (43,6%), mainly in the frontal lobe (25,5%), while in reexamination, lobar location (54,5%) and also mainly in the frontal lobe (43,5%).

Conclusion. The high detection rate of CMBs in patients ≥ 80 years with non-valvular atrial fibrillation, both at the initial examination and after one year, especially in the lobar location, indicates a high risk of intracranial hemorrhage. Its prevention requires a multidisciplinary approach to the management of such patients.

Keywords: cerebral microbleeds, atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, elderly patient, bleeding prevention, intracranial hemorrhage.

Relationships and Activities: none.

Chernyaeva M. S.* ORCID: 0000-0003-3091-7904, Pogodina A. A. ORCID: 0009-0009-2933-637X, Prokhorova E. A. ORCID: 0000-0001-

9788-5666, Moiseeva E. A. ORCID: 0009-0004-5050-4220, Rozhkova M. A. ORCID: 0009-0001-9329-7477, Trifonov M. A. ORCID: 0009-0005-5042-8288, Egorova L. A. ORCID: 0000-0001-9777-3832, Maslennikova O. M. ORCID: 0000-0001-9599-7381, Lomakin N. V. ORCID: 0000-0001-8830-7231, Sychev D. A. ORCID: 0000-0002-4496-3680.

*Corresponding author:
doctor@cherniaeva.ru

Received: 17/01-2025

Revision Received: 27/01-2025

Accepted: 17/02-2025

For citation: Chernyaeva M. S., Pogodina A. A., Prokhorova E. A., Moiseeva E. A., Rozhkova M. A., Trifonov M. A., Egorova L. A., Maslennikova O. M., Lomakin N. V., Sychev D. A. Cerebral microbleeds in geriatric patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(5):4328. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4328. EDN RDLIHV

ABK — антагонист витамина К, ВЧК — внутричерепное кровоизлияние, ГМ — головной мозг, гЦМА — гипертоническая церебральная микроангиопатия, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ЛС — лекарственное(-ые) средство(-а), МРТ — магнитно-резонансная томография, ОАК — оральные антикоагулянты, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямой (-ые) оральные(-ые) антикоагулянты(-ы), ФП — фибрилляция предсердий, ЦАА — церебральная амилоидная ангиопатия, ЦМК — церебральное микрокровоизлияние, CHA₂DS₂-VASc — Congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years (2 points), diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism (2 points), vascular disease, age 65-74 years, sex category, HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (score).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Применение оральных антикоагулянтов у герiatricких пациентов может быть связано с повышенным риском кровотечений.
- Церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) можно считать нейровизуализационным маркером внутричерепного кровоизлияния.
- Частота встречаемости ЦМК у герiatricких пациентов с фибрилляцией предсердий, регулярно принимающих прямые оральные антикоагулянты изучена недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- Работа является первым наблюдательным исследованием по изучению частоты встречаемости и анатомического расположения ЦМК у пациентов ≥ 80 лет с фибрилляцией предсердий, регулярно принимающих прямые оральные антикоагулянты.
- Высокая частота встречаемости ЦМК в лобарной локализации при первичном осмотре и через год, свидетельствует о высоком риске развития внутричерепного кровоизлияния в данной когорте пациентов.
- Ведение пациентов герiatricкого профиля требует мультидисциплинарного подхода с включением врача лучевой диагностики для осуществления мониторинга появления новых ЦМК и определения их локализации.

Key messages

What is already known about the subject?

- The use of oral anticoagulants in geriatric patients may be associated with an increased bleeding risk.
- Cerebral microbleeds (CMBs) can be considered a neuroimaging marker of intracranial hemorrhage.
- The incidence of CMBs in geriatric patients with atrial fibrillation regularly taking direct oral anticoagulants has not been adequately studied.

What might this study add?

- The work is the first observational study to examine the incidence and anatomical location of CMBs in patients with atrial fibrillation aged ≥ 80 years regularly taking direct oral anticoagulants.
- The high incidence of lobar CMBs at the initial examination and after one year indicates a high risk of intracranial hemorrhage in this cohort of patients.
- The management of geriatric patients requires a multidisciplinary approach with the inclusion of a radiologist to monitor newly detected CMBs and determine their location.

Введение

В настоящее время предполагаемая распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет от 2 до 4%, а среди пациентов в возрасте 80 лет — от 5 до 15%, что позволяет назвать ФП одной из наиболее часто встречаемых сердечных аритмий в мире. Высокие цифры выявляемости ФП обусловлены увеличением средней продолжительности жизни, а также появлением сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к ФП [1, 2]. ФП является основным фактором риска острого ишемического инсульта (ИИ), для профилактики которого используются оральные антикоагулянты (ОАК) [1, 2]. Однако их применение может быть связано с риском возникновения кровотечений, особенно у пациентов старшего возраста, что связано с полиморбидностью, полипрагматизацией и снижением скорости элиминации лекарственных средств (ЛС) [3].

Одним из серьезных кровотечений является внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) — жизнеугрожающее осложнение, приводящее к инвалидизации и летальному исходу. У пациентов старшего возраста в силу развития церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) или гипертензивной церебральной микроангиопатии (гЦМА) риск развития ВЧК более высок [4]. Причем, существует настороженность научного сообщества в отношении возобновления приема ОАК у пациентов после ВЧК, связанного с ЦАА [1, 5]. В настоящее время одними из основных маркеров ЦАА и гЦМА являются церебральные микрокровоизлияния (ЦМК), которые представляют собой скопление гемосидерина вокруг сосудов головного мозга (ГМ) вследствие нарушения их проницаемости [5]. Изменения гемостаза, происходящие на фоне приема ОАК в сочетании с вышеуказанными ангиопатиями, повышают риск развития новых ЦМК. Таким образом, ЦМК могут предсказывать риск ВЧК у пациентов с ФП на фоне ОАК, что подтверждается данными ряда исследований [6–17].

Различие в патогенезе ЦАА и гЦМА обуславливают локализацию ЦМК для каждой патологии. Ведущую роль в развитии гЦМА играет повышение артериального давления, в результате чего гипертрофируются крупные пиальные (от лат. *pia* — мягкий) сосуды мягкой мозговой оболочки. Однако сосуды более мелкого калибра — пенетрирующие и отходящие от них паренхиматозные сосуды — архитектонически не изменяются, потому испытывают повышенную нагрузку, что вызывает ослабление контакта между эндотелиальными клетками и проявляется возникновением ЦМК в глубоких отделах ГМ. При ЦАА в пиальных сосудах происходит отложение амилоида, вследствие чего происходит некроз и, в дальнейшем, микроразрыв некротизированной стенки, что проявляется лобарно

(поверхностно) расположенными ЦМК. Согласно результатам ряда исследований, лобарное расположение ЦМК ассоциировано с большим риском развития ВЧК [18–22]. Значение имеет и количество ЦМК; в нескольких исследованиях риск ВЧК повышался с ростом количества ЦМК [23, 24].

Известно, что распространенность ЦМК на фоне ОАК у пациентов с ФП варьирует от 17,1 до 30% [6, 8, 13, 15, 16, 25], а у пациентов с ФП и ИИ на фоне ОАК — от 21 до 25% [7, 10, 14], с наибольшими значениями для обеих выборок по данным метаанализов [13–15]. Однако в большинстве исследований [6–14, 25] представлены данные о пациентах на фоне ОАК, включающей либо смешанную терапию антагонистами витамина К (АВК) и прямыми ОАК (ПОАК), либо терапию только АВК, что свидетельствует о недостаточной изученности вопроса распространенности ЦМК у пациентов, принимающих только ПОАК. Кроме того, возраст пациентов в исследованиях варьировал от 72,6±9,7 до 78,1±9,2 лет при известных данных о том, что пожилой возраст является ведущим фактором риска для возникновения ЦМК [23] и ФП [1, 2].

Таким образом, цель настоящего исследования — изучить частоту и структуру ЦМК у пациентов ≥80 лет с неклапанной ФП в реальной клинической практике.

Материал и методы

Это наблюдательное проспективное исследование в рамках реальной клинической практики 80 пациентов ≥80 лет с неклапанной ФП (медиана возраста 83 (81; 86) лет, 72,5% женщин), набранных с января 2020г по декабрь 2023г. Для профилактики тромбоэмболических осложнений все пациенты принимали ПОАК (ривароксабан 57,5%, апиксабан 35% и дабигатрана этексилат 7,5%). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента РФ (Протокол № 1-Л/19 от 05.02.2019) и оно было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и соблюдением правил надлежащей клинической практики. Устное и письменное информированное согласие было получено от всех участников, включенных в исследование.

Исследование проведено на клинической базе кафедр клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Москва). Пациенты находились на лечении в многопрофильном стационаре г. Москвы, а в дальнейшем под наблюдением врача кардиолога/общей врачебной практики в поликлиниках Юго-Восточного административного округа г. Москвы. Пациенты были последовательно включены в исследование, если они соответствовали критериям включения.

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты с неклапанной ФП обоего пола;
- 2) возраст на момент включения в исследование ≥80 лет;
- 3) регулярный прием ПОАК с продолжительностью не <1 года от момента включения в исследование;

Таблица 1

Базовая характеристика участников исследования

Показатель	Все пациенты, n=80	Нет ЦМК, n=41	Есть ЦМК, n=39	p*
Женщины, n (%)	58 (72,5)	30 (73,2)	28 (71,8)	0,890
Возраст (лет), M±SD	83,8±3,3	83,4±3,2	84,2±3,5	0,325
Ривароксабан, n (%)	46 (57,5)	24 (58,5)	22 (56,4)	0,848
Апиксабан, n (%)	28 (35)	15 (36,6)	13 (33,3)	0,761
Дабигатрана этексилат, n (%)	6 (7,5)	2 (4,9)	4 (10,3)	0,426
Индекс массы тела (кг/м ²), M±SD	29,2±5	28,7±4,9	29,7±5,2	0,554
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы), M±SD	5,2±1,1	5,2±1,1	5,3±1,2	0,964
HAS-BLED (баллы), M±SD	1,9±0,9	1,9±0,9	1,9±0,9	0,661
HAS-BLED ≥3, n (%)	16 (20)	9 (22)	7 (17,9)	0,655
Индекс Charlson, M±SD	9,1±1,7	9±1,5	9,3±2	0,503
Количество ЛС, принимаемых одновременно, M±SD	7,4±1,9	7,4±1,9	7,5±1,9	0,837
≥5 ЛС, принимаемых одновременно, n (%)	75 (93,8)	38 (92,7)	37 (94,9)	>0,999
≥10 ЛС, принимаемых одновременно, n (%)	11 (13,8)	5 (12,2)	6 (15,4)	0,679
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	53 (66,3)	27 (65,9)	26 (66,7)	0,939
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	80 (100)	41 (100)	39 (100)	—
Хроническая сердечная недостаточность >2А стадии в анамнезе, n (%)	70 (87,5)	38 (92,7)	32 (82,1)	0,188
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	12 (15)	5 (12,2)	7 (17,9)	0,471
ОНМК в анамнезе, n (%)	14 (17,5)	6 (14,6)	8 (20,5)	0,489
Сахарный диабет 2 типа в анамнезе, n (%)	18 (22,5)	10 (24,4)	8 (20,5)	0,678
Хроническая болезнь почек в анамнезе, n (%)	56 (70)	30 (73,2)	26 (66,7)	0,526
Злокачественные новообразования в анамнезе, n (%)	5 (6,3)	1 (2,4)	4 (10,3)	0,195
Статус курения: не курит, n (%)	69 (86,3)	34 (82,9)	35 (89,7)	0,738
Статус курения: курил, но бросил, n (%)	9 (11,3)	6 (14,6)	3 (7,7)	
Статус курения: курит, n (%)	2 (2,5)	1 (2,4)	1 (2,6)	
Уровень систолического артериального давления (мм рт.ст.), M±SD	131,5±19,8	130,4±21,8	132,6±17,6	0,563
Уровень диастолического артериального давления (мм рт.ст.), M±SD	80,7±12,5	80,1±13,6	81,3±11,3	0,644
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	99,5±32,1	99,1±32,8	100±31,9	0,904
Тромбоциты (×10 ⁹ /л), M±SD	192,3±53,3	193,7±49,2	190,7±57,9	0,897
Наличие очаговых изменений белого вещества ГМ по шкале Фазекас, n (%)	54 (67,5)	26 (63,4)	28 (71,8)	0,424
Шкала Фазекас: нет очаговых изменений белого вещества ГМ, n (%)	26 (32,5)	15 (36,6)	11 (28,2)	0,7
Шкала Фазекас: 1 ст., n (%)	15 (18,8)	6 (14,6)	9 (23,1)	
Шкала Фазекас: 2 ст., n (%)	34 (42,5)	18 (43,9)	16 (41)	
Шкала Фазекас: 3 ст., n (%)	5 (6,3)	2 (4,9)	3 (7,7)	

Примечание: * — p — значимость различий между группой пациентов с ЦМК в сравнении с группой пациентов без ЦМК, ГМ — головной мозг, ЛС — лекарственное(-ые) средство(-а), ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ЦМК — церебральное микрокровоизлияние; CHA₂DS₂-VASc — Congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years (2 points), diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism (2 points), vascular disease, age 65-74 years, sex category, HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (score), M±SD — среднее±стандартное отклонение.

4) отсутствие противопоказаний для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ);

5) подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Основные критерии не включения:

1) возраст <80 лет;

2) клинически значимые заболевания сердца, в т.ч. кардиогенный шок, недавно перенесенный (<1 мес. назад) инфаркт миокарда с осложнениями, атриовентри-

кулярная блокада III ст. без искусственного водителя ритма, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженный аортальный и митральный стеноз; выраженные заболевания печени, в т.ч. цирроз печени с асцитом; пациенты, получающие заместительную почечную терапию (программный гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки в анамнезе); клинически значимое иммунологическое заболевание; неврологические заболевания, в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения

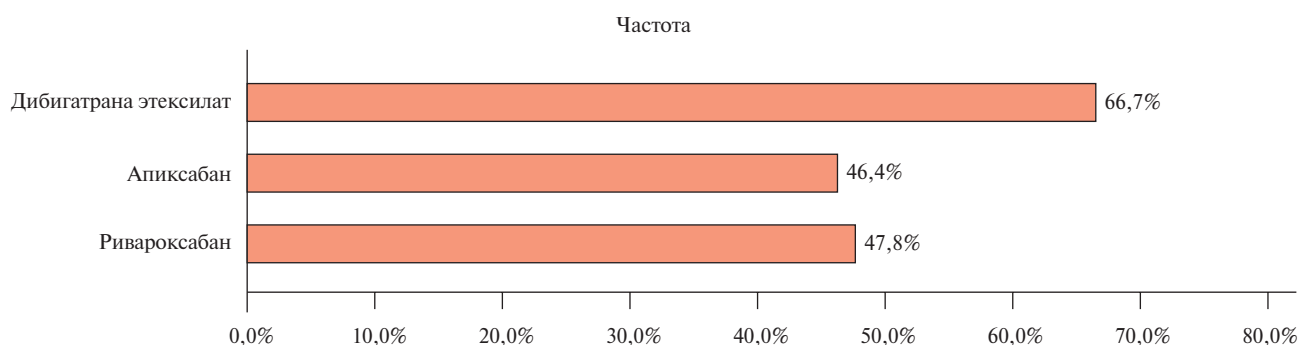


Рис. 1 Частота выявления ЦМК в зависимости от принимаемого ПОАК при первичном осмотре (n=80).
Примечание: ЦМК — церебральное микрокровоизлияние, ПОАК — прямой оральные антикоагулянт.

Таблица 2

Характеристика ЦМК по данным МРТ ГМ при первичном осмотре (n=39)

Показатель	Характеристика
Количество пациентов с ЦМК, n	39
Количество всех ЦМК, n	161
Среднее количество ЦМК на 1 пациента, M±SD	4,1±3,6
Количество пациентов с глубокими ЦМК, n (%)	8/39 (20,5)
Количество глубоких ЦМК, n (%)	16/161 (9,9)
Среднее количество глубоких ЦМК на 1 пациента, M±SD	2±1,4
Анатомическое расположение глубоких ЦМК	
Глубокое перивентрикулярное вещество ГМ, n (%), M±SD на 1 пациента	4/8 (50) 1,8±1
Таламус, n (%), M±SD на 1 пациента	3/8 (37,5) 1±1
Ствол ГМ, M±SD на 1 пациента	2/8 (25) 1,5±0,7
Базальные ганглии, n (%)	0/8 (0)
Инсула, n (%)	0/8 (0)
Внешняя капсула, n (%)	0/8 (0)
Мозжечок, n (%)	1/8 (12,5)
Количество пациентов с лобарными ЦМК, n (%)	14/39 (35,9)
Количество глубоких ЦМК, n (%)	42/161 (26,1)
Среднее количество лобарных ЦМК на 1 пациента, M±SD	3±2,5
Анатомическое расположение лобарных ЦМК	
Височная доля, n (%)	4/14 (28,6)
Лобная доля, n (%), M±SD на 1 пациента	9/14 (64,3) 1,9±1,7
Теменная доля, n (%), M±SD на 1 пациента	5/14 (35,7) 1,4±0,9
Затылочная доля, n (%), M±SD на 1 пациента	5/14 (35,7) 2±0,7
Количество пациентов со смешанными ЦМК, n (%)	17/39 (43,6)
Количество смешанных ЦМК, n (%)	103/161 (64)
Среднее количество смешанных ЦМК на 1 пациента, M±SD	6,1±4,1
Анатомическое расположение смешанных ЦМК	
Глубокое перивентрикулярное вещество ГМ, n (%), M±SD на 1 пациента	3/17 (17,6) 2,7±1,2
Таламус, n (%), M±SD на 1 пациента	7/17 (41,2%) 2,1±1,2
Ствол ГМ, n (%)	1/17 (5,9)
Базальные ганглии, n (%)	4/17 (23,5)
Инсула, n (%)	1/17 (5,9)
Внешняя капсула, n (%)	2/17 (11,8)
Мозжечок, n (%), M±SD на 1 пациента	10/17 (58,8%) 1,5±1
Височная доля, n (%), M±SD на 1 пациента	8/17 (47,1) 1,9±1,1
Лобная доля, n (%), M±SD на 1 пациента	14/17 (82,4) 1,7±1,6
Теменная доля, n (%), M±SD на 1 пациента	4/17 (23,5) 2,8±1,5
Затылочная доля, n (%), M±SD на 1 пациента	5/17 (29,4) 1,4±0,5

Примечание: ГМ — головной мозг, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦМК — церебральное микрокровоизлияние, M±SD — среднее±стандартное отклонение.

(ОНМК) и транзиторная ишемическая атака в анамнезе <3 мес. назад;

3) хирургическая операция (за исключением стоматологических или косметических операций), травмы, переломы в течение предыдущих 3 мес.;

4) наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования;

5) нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения;

6) появление у пациента противопоказаний для проведения МРТ;

7) отказ пациента от участия в исследовании и отзыв информированного согласия.

Оценивались основные популяционные параметры (половой и возрастной состав групп, индекс массы тела), риск развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years (2 points), diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism (2 points), vascular disease, age 65-74 years, sex category), риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (score), сопутствующая патология, индекс коморбидности Charlson, количество принимаемых ЛС.

Для оценки частоты и структуры ЦМК всем пациентам было выполнена МРТ ГМ на аппарате MAGNETOM Skyra 3 Тесла (Siemens) в отделении лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 3 Клинического Центра Сеченовского Университета при первичном обследовании и повторно, через год (МРТ ГМ было выполнено при поддержке исследовательского Гранта компании "Пфайзер").

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, среднего±стандартного отклонения ($M \pm SD$) для количественных переменных. Для сравнения групп в отношении категориальных показателей использовались тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности <5). Для сравнения двух групп в отношении количественных и порядковых показателей использовался тест Манна-Уитни. 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для биномиальных пропорций оценивались с использованием модифицированного метода Уилсона.

Результаты

По данным МРТ ГМ при первичном осмотре частота выявления ЦМК в исследуемой когорте составила 48,8%, 95% ДИ: 37,2-60,3. Группа пациентов с ЦМК в сравнении с группой пациентов без ЦМК были сопоставимы по основным базовым характеристикам (таблица 1). Статистически значимых различий по частоте выявления ЦМК в зависимости от принимаемого ПОАК не обна-

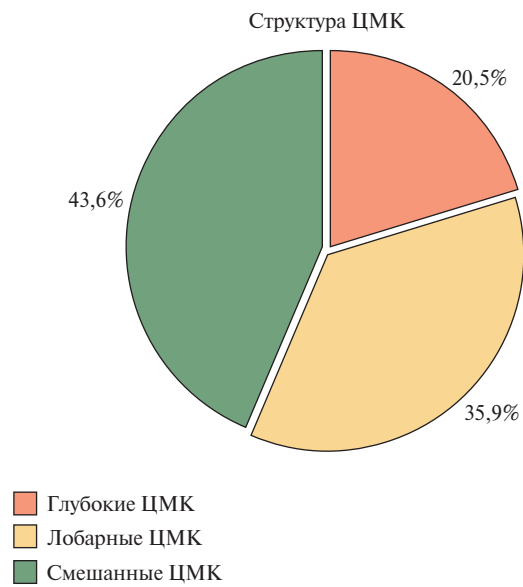


Рис. 2 Структура ЦМК по данным МРТ ГМ при первичном осмотре среди пациентов (n=39).

Примечание: ГМ — головной мозг, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦМК — церебральное микрокровоизлияние.

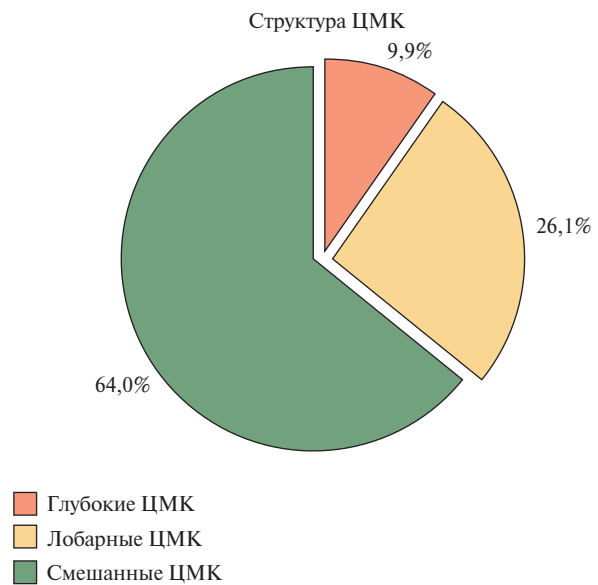


Рис. 3 Структура ЦМК по данным МРТ ГМ при первичном осмотре среди всех ЦМК (n=161).

Примечание: ГМ — головной мозг, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦМК — церебральное микрокровоизлияние.

ружено: ЦМК были выявлены у 47,8% пациентов, принимавших ривароксабан, у 46,4% пациентов, принимавших апиксабан, и у 66,7% пациентов, принимавших дабигатрана этексилат ($p=0,738$) (рисунок 1). Количество ЦМК составило 161 у 39 пациентов, в среднем на одного пациента приходилось $4,1 \pm 3,6$ ЦМК (таблица 2). При анализе структуры ЦМК было выявлено, что в большинстве случаев у пациентов имели место смешанные ЦМК — у 43,6% пациентов, чуть реже — лобарные

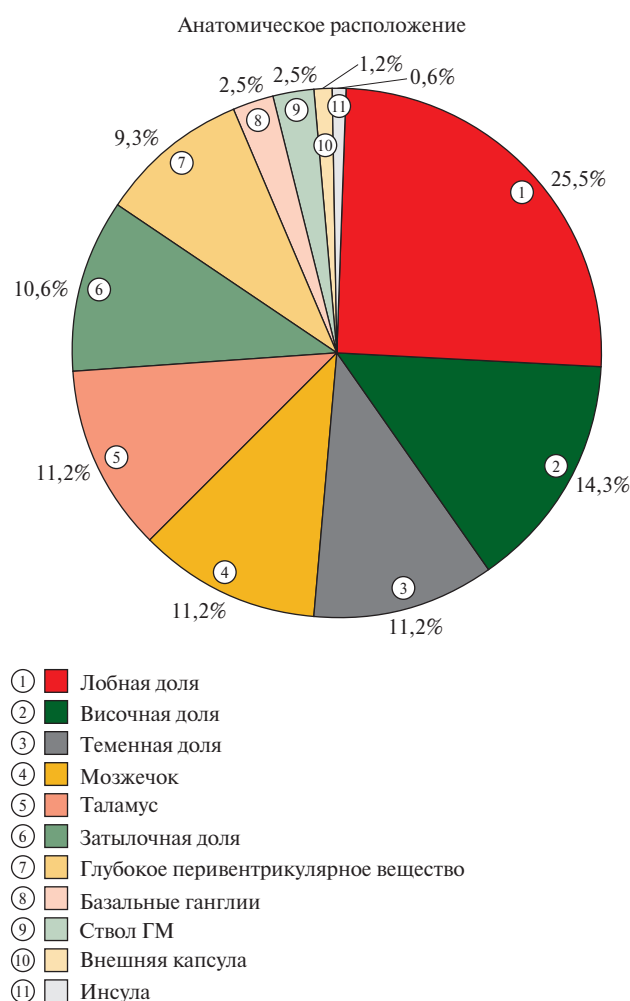


Рис. 4 Анатомическое расположение ЦМК по данным МРТ ГМ при первичном осмотре (n=161).

Примечание: ГМ — головной мозг, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПВВ — перивентрикулярное вещество, ЦМК — церебральное микрокровоизлияние.

ЦМК — у 35,9% пациентов и меньше всего у пациентов возникли глубокие ЦМК — у 20,5% пациентов (таблица 2, рисунок 2). Среди всех ЦМК, преобладающее число было также смешанной локализации — 64% (103/161), меньше — лобарной 26% и реже всего встречались ЦМК глубокой локализации — 10% ЦМК) (таблица 2, рисунок 3). При анализе анатомического расположения ЦМК, было выявлено, что наиболее часто встречающаяся локализация ЦМК — лобная доля 25,5%, реже ЦМК встречались в височной доле 14,3%, а с одинаковой частотой 11,2% — в теменной доле, мозжечке и таламусе (таблица 2, рисунок 4).

Повторная МРТ ГМ через 1 год выполнена 63,7% пациентам. Выбывание пациентов из исследования может объясняться особенностью изучаемой выборки, критериями отбора которой были пожилой возраст (>80 лет) и наличие неклапанной ФП на фоне ПОАК. Наиболее частой причиной выбывания пациентов из исследования

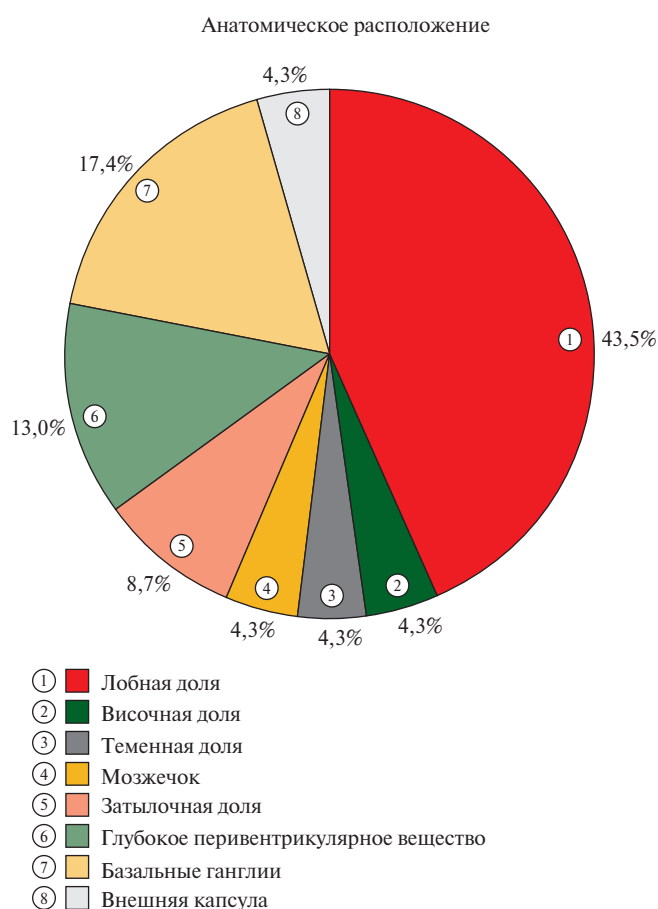


Рис. 5 Анатомическое расположение новых ЦМК по данным МРТ ГМ при повторном осмотре через 1 год (n=23).

Примечание: ГМ — головной мозг, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПВВ — перивентрикулярное вещество, ЦМК — церебральное микрокровоизлияние.

был отказ от исследования для 48,3% пациентов, реже — смерть для 20,7% и неизвестные факторы для 13,8% (таблица 3). Среди пациентов, которым была выполнена повторная МРТ ГМ через 1 год — 66,7% принимали ривароксабан, 25,5% — апиксабан и 7,8% дабигатрана этексилат. Причем, новые ЦМК возникли у 23,5% пациентов на фоне приема ривароксабан, у 23,1% пациентов на фоне приема апиксабан, на фоне приема дабигатрана этексилат новые ЦМК обнаружены не были ($p=0,752$). Эти результаты свидетельствуют об отсутствии влияния типа ПОАК на развитие ЦМК.

По данным МРТ ГМ при повторном осмотре через 1 год было выявлено 107 ЦМК у 36 пациентов, в среднем на одного пациента приходилось $3 \pm 2,7$ ЦМК. Новые ЦМК возникли у 21,6% пациентов, были ЦМК и остались у 49% пациентов и у 29,4% пациентов ЦМК не было и не появились. Количество новых ЦМК составило 23 у 11 пациентов, из них в среднем на одного пациента приходилось $2,1 \pm 1,5$ ЦМК. При анализе структуры ЦМК среди пациентов было выявлено, что в большинстве случаев встречались лобарные и смешанные ЦМК

Таблица 3

Структура причин выбывания пациентов из исследования через 1 год (n=80)

Характеристика причин, n (%)	Все пациенты, n=80	Нет ЦМК, n=41	Есть ЦМК, n=39	p*
Прошел исследование	51 (63,7)	26 (63,4)	25 (64,1)	0,949
Не посмотрели повторно	29 (36,3)	15 (36,6)	14 (35,9)	0,949
Умер	6/29 (20,7)	3/15 (20,0)	3/14 (21,4)	>0,999
Установка электрокардиостимулятора	2/29 (6,9)	2/15 (13,3)	0/14 (0)	0,483
Отмена прямого орального антикоагулянта	1/29 (3,4)	1/15 (6,7)	0/14 (0)	>0,999
Отказ от исследования	14/29 (48,3)	7/15 (46,7)	7/14 (50)	0,858
Невозможность выполнить исследование по тяжести состояния	2/29 (6,9)	1/15 (6,7)	1/14 (7,1)	>0,999
Неизвестно	4/29 (13,8)	1/15 (6,7)	3/14 (21,4)	0,330

Примечание: * — p — значимость различий между группой пациентов с ЦМК в сравнении с группой пациентов без ЦМК, ЦМК — церебральное микрокровоизлияние.

Таблица 4

Характеристика новых ЦМК по данным МРТ ГМ при повторном осмотре через 1 год

Характеристика	Пациенты	ЦМК
Новые ЦМК, n	11	23
Среднее количество ЦМК на 1 пациента, M±SD	2,1±1,5	—
Глубокие ЦМК, n (%)	1/11 (9,1)	2/23 (8,7)
Лобарные ЦМК, n (%)	6/11 (54,5)	7/23 (30,4)
Смешанные ЦМК, n (%)	4/11 (36,4)	14/23 (60,9)

Примечание: ГМ — головной мозг, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦМК — церебральное микрокровоизлияние, M±SD — среднее±стандартное отклонение.

и меньше всего у пациентов возникли глубокие ЦМК. В то же время анализ структуры всех новых ЦМК показал, что преобладающее число ЦМК имело смешанную и лобарную локализацию, а самой редкой локализацией являлась глубокая (таблица 4). При анализе анатомического расположения новых ЦМК по данным МРТ ГМ при повторном осмотре через 1 год было выявлено, что 43,5% от общего числа ЦМК локализовалось в лобной доле, 17,4% ЦМК локализовались в базальных ганглиях, а 13% ЦМК — в глубоком перивентрикулярном веществе ГМ (рисунок 5).

Обсуждение

Изучение частоты ЦМК у пациентов ≥80 лет с неклапанной ФП показало достаточно высокую встречаемость: по данным МРТ ГМ при первичном осмотре ЦМК имел каждый второй пациент, а при повторном осмотре через 1 год новые ЦМК, по данным МРТ, возникли у каждого пятого пациента. В структуре ЦМК на МРТ у пациентов при первичном осмотре преобладала смешанная локализация (лобарная и глубокая), в то время как на МРТ при повторном осмотре через 1 год преобладала лобарная локализация. При этом на МРТ при первичном осмотре анализ анатомического расположения выявил большее количество ЦМК в лобной, височной, теменной долях, мозжечке и таламусе. В то же время новые ЦМК на МРТ при повторном осмотре

через 1 год располагались в лобной доле, базальных ганглиях и глубоком перивентрикулярном веществе ГМ. Преимущественно лобарное расположение ЦМК у наших пациентов как при первичном осмотре, так и при повторном осмотре через 1 год, свидетельствует о высоком риске развития ВЧК в данной когорте пациентов.

Полученные нами результаты отличаются от результатов других исследований. Так, в наблюдательном проспективном одноцентровом исследовании STRAT-AF study (Stratification of cerebral bleeding risk in AF) [25], включившем 170 пациентов (средний возраст 77,7±6,8 лет, 34,7% женщин) с ФП на фоне ОАК (ПОАК — 69,4%, АВК — 30,6%), частота ЦМК составила 17,1%. В крупном многоцентровом наблюдательном исследовании CROMIS-2 (Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke) [10], которое включало в себя 1447 пациентов (средний возраст 76±10 лет, женщины 42%) с ФП и ИИ или транзиторной ишемической атакой на фоне ОАК (ПОАК — 37%, АВК — 62%), частота ЦМК достигала 21%, из них глубокой локализации у 38,6% (120/311) пациентов, лобарной локализации у 37,3% пациентов и смешанной у 24,1%.

По данным одноцентрового когортного исследования, выполненного Choi H, et al. [7] в когорте 1742 пациентов (средний возраст 72,6±9,7 лет) с ФП и острым ИИ в анамнезе на фоне ОАК (ПОАК — 31,6%, АВК — 68,4%), частота ЦМК со-

ставила 22,6%, из них 1 ЦМК было выявлено у 10,7%, от 2 до 4 ЦМК у 8,6%, ≥ 5 ЦМК у 3,2% пациентов. Распределение ЦМК по структуре характеризовалось следующим образом: строго лобарной локализации у 56,7% пациентов, строго глубокой у 21,1% и смешанной у 22,1%.

В наблюдательном исследовании Umemura T, et al. [8] у 81 пациента (средний возраст $73,2 \pm 8,2$ года, 46,7% женщин) с ФП и кардиоэмболическим инсультом на фоне приема ОАК (55,5% — ПОАК, 44,4% — АВК) была выявлена исходная частота ЦМК у 23,5% пациентов, при этом 1 ЦМК было обнаружено у 16% пациентов, а ≥ 2 ЦМК у 7,4% пациентов. Среднее количество исходных ЦМК составило 1 (диапазон 1-8). Распределение ЦМК по структуре характеризовалось следующим образом: лобарной локализации у 42,1% пациентов, глубокой у 31,6% (6/19) и смешанной у 26,3%. Новые ЦМК при повторном МРТ (Ме интервала между исследованиями 31 (17-50) мес. в группе ПОАК, 37 (20-59) мес. в группе АВК) появились у 22,2% пациентов и были лобарной локализации у 66,7% пациентов, смешанной у 22,2% и глубокой локализации у 11,1% пациентов. Среднее число новых ЦМК среди этих пациентов составило 2 (диапазон 1-3). При последующем наблюдении только 1 ЦМК было выявлено у 13,6% пациентов, а ≥ 2 ЦМК у 21% пациентов.

В другом наблюдательном одноцентровом когортном исследовании, выполненном Wagner B, et al. [6], при анализе 310 пациентов (средний возраст $78,1 \pm 9,2$ лет, 46,1% женщин) с ФП и ИИ на фоне ОАК (ПОАК — 75%, АВК — 25%) частота ЦМК составила 28%. В ретроспективном одноцентровом исследовании Das A, et al. [16], все пациенты которого находились на терапии ПОАК, согласно результатам исследования, изучившего 180 пациентов (средний возраст 76 ± 11 , женщины 40%) на фоне ПОАК, часть из которых с ВЧК в анамнезе, а другая часть — с ФП, частота ЦМК составила 28,3%.

По данным метаанализов ЦМК у пациентов на фоне ОАК встречались несколько чаще. Так, в работе Charidimou A, et al. [14], где проанализировано 4 исследования, включивших 990 пациентов (возраст пациентов варьировал от 69 до 80 лет) с ФП и ИИ на ОАК (3 исследования — АВК; 1 исследование — ПОАК (24%) + варфарин (64%) + переход с ПОАК на варфарин и обратно (12%)). По результатам данного метаанализа частота ЦМК составила 25%, 95% ДИ: 17%-33%. В метаанализе Corica B, et al. [15], включившем 17 исследований и 6978 пациентов (возраст пациентов варьировал от 65,5 до 80,2 лет) с ФП, часть пациентов с ИИ, часть принимала ОАК (данные о типе ОАК недоступны), частота ЦМК составила 28,3%, 95% ДИ: 12,2-52,9. В другом метаанализе Charidimou A, et al. [13] при изучении 9 когорт, включивших 1552 пациентов (возраст

пациентов варьировал от 67 до 80 лет) с ФП на фоне ОАК (5 исследований — только АВК, 4 — смешанная терапия АВК и ПОАК) частота ЦМК составила 30%, 95% ДИ: 25-36, при этом частота ≥ 5 ЦМК — 7%, 95% ДИ: 4-10.

В представленной работе частота выявления ЦМК при первичном МРТ составила 48,8%, что выше, чем клинических исследований (от 17,1 до 28,3%) и чем в метаанализах (от 25 до 30%). Это различие могло быть обусловлено следующими факторами: более старшим возрастом пациентов, которые участвовали в нашем исследовании ($83,8 \pm 3,3$ лет vs максимального среднего возраста $78,1 \pm 9,2$ лет в клинических исследованиях и 80,2 лет в метаанализах), неоднородностью выборки пациентов — в нашем исследовании принимали участие пациенты с ФП, из которых только 17,5% имели в анамнезе перенесенное ОНМК (без уточнения его типа), тогда как в других исследованиях, выборки состояли по большей части из пациентов после перенесенного ОНМК (ишемического или геморрагического), а также разницей в типе используемого ОАК — в нашем исследовании все пациенты принимали ПОАК, тогда как в других исследованиях, пациенты принимали смешанную терапию (АВК и ПОАК).

В проведенном нами исследовании, по данным МРТ ГМ при первичном осмотре в структуре ЦМК преобладало смешанное расположение и имело место у 43,6% пациентов, тогда как в исследованиях других авторов чаще было лобарное расположение и глубокая локализация. Данное различие могло быть обусловлено теми же факторами: возрастом, неоднородностью выборки пациентов и смешанной терапией ОАК.

Тем не менее, в нашем исследовании на МРТ при повторном осмотре через 1 год в структуре новых ЦМК преобладало лобарное расположение и было у 54,5% пациентов, что сопоставимо с наблюдательным исследованием Umemura T, et al. [8].

Заключение

В настоящем исследовании у пациентов >80 лет с неклапанной ФП была выявлена достаточно высокая частота ЦМК, как при первичном осмотре, так и через 1 год. В структуре ЦМК при первичном МРТ преобладала смешанная локализация, при МРТ через 1 год — лобарная, что свидетельствует о высоком риске ВЧК у данной когорты пациентов. С учетом того, что ЦМК можно считать нейровизуализационным маркером ВЧК, раннее выявление ЦМК на МРТ у пациентов с ФП, регулярно принимающих ПОАК, является важным компонентом в профилактике ВЧК. Для таких пациентов необходим более регулярный осмотр с целью выявления и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений, а также работа в мультидисциплинарной команде, с включением

врача лучевой диагностики для осуществления мониторинга появления новых ЦМК и определения их локализации.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176.
2. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
3. Tkacheva ON, Vorobyeva NM, Kotovskaya YuV, et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2847. (In Russ.) Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. и др. Анти тромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2847. doi:10.15829/1728-8800-2021-2847.
4. Martí-Fàbregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, et al. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive long-term oral anticoagulation. *Neurology*. 2019;92(21):e2432-e2443. doi:10.1212/WNL.0000000000007532.
5. Shoamanesh A. Anticoagulation in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Lancet*. 2023;402:1418-9. doi:10.1016/S0140-6736(23)02025-1.
6. Wagner B, Hert L, Polymeris AA, et al. Impact of type of oral anticoagulants in patients with cerebral microbleeds after atrial fibrillation-related ischemic stroke or TIA: Results of the NOACISP-LONGTERM registry. *Front Neurol*. 2022;13:964723. doi:10.3389/fneur.2022.964723.
7. Choi HH, Kim JH, Lee K, et al. Microcirculation and outcome in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation taking anticoagulants. *Stroke*. 2020;51(12):3514-22. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030300.
8. Umemura T, Mashita S, Kawamura T. Oral anticoagulant use and the development of new cerebral microbleeds in cardioembolic stroke patients with atrial fibrillation. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238456. doi:10.1371/journal.pone.0238456.
9. Badi MK, Vilanilam GK, Gupta V, et al. Pharmacotherapy for Patients with Atrial Fibrillation and Cerebral Microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(8):2159-67. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.
10. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):539547. doi:10.1016/S1474-4422(18)30145-5.
11. Cheng Y, Wang Y, Song Q, et al. Use of anticoagulant therapy and cerebral microbleeds: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2021;268(5):1666-79. doi:10.1007/s00415-019-09572-x.
12. Liang Y, Song Q, Jiao Y, et al. Cerebral Microbleeds and the Safety of Anticoagulation in Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Neuropharmacol*. 2018;41(6):202-9. doi:10.1097/WNF.0000000000000306.
13. Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology*. 2017;89(23):2317-26. doi:10.1212/WNL.0000000000004704.
14. Charidimou A, Boulouis G, Shams S, et al. Intracerebral haemorrhage risk in microbleed-positive ischaemic stroke patients with atrial fibrillation: Preliminary meta-analysis of cohorts and anticoagulation decision schema. *J Neurol Sci*. 2017;378:102-9. doi:10.1016/j.jns.2017.04.042.
15. Corica B, Romiti GF, Raparelli V, et al. Epidemiology of cerebral microbleeds and risk of adverse outcomes in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2022;24(9):1395-403. doi:10.1093/europace/euac028.
16. Das AS, Gökçel E, Regenhardt RW, et al. Clinical and neuroimaging risk factors associated with the development of intracerebral hemorrhage while taking direct oral anticoagulants. *J Neurol*. 2022;269(12):6589-96. doi:10.1007/s00415-022-11333-2.
17. Zeng Z, Chen J, Qian J, et al. Risk Factors for Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2023;38(3):812-20. doi:10.1007/s12028-022-01671-4.
18. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, et al. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2004;35(6):1415-20. doi:10.1161/01.STR.0000126807.69758.0e.
19. Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66(2):206-9. doi:10.1212/01.wnl.0000194267.09060.77.
20. Passero S, Burgalassi L, D'Andrea P, et al. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1995;26(7):1189-92. doi:10.1161/01.str.26.7.1189.
21. Neau JP, Ingrand P, Couderq C, et al. Recurrent intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1997;49(1):106-13. doi:10.1212/wnl.49.1.106.
22. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke J Cereb Circ*. 2003;34(7):1710-6. doi:10.1161/01.STR.0000078311.18928.16.
23. Lee J, Song E, Oh E, Lee Ai. Characteristics of Cerebral Microbleeds. *Neurocognition disorder in dementia*. 2018;17(3):73-82. doi:10.12779/dnd.2018.17.3.73.
24. Wilson D, Jäger HR, Werring DJ. Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Patients with Cerebral Microbleeds. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(8):47. doi:10.1007/s11883-015-0524-7.
25. Alfano F, Cesari F, Gori AM, et al. The Role of Extracellular Matrix and Inflammation in the Stratification of Bleeding and Thrombotic Risk of Atrial Fibrillation on Oral Anticoagulant Therapy: Insights from Strat-Af Study. *J Clin Med*. 2023;12(21):6866. doi:10.3390/jcm12216866.