

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Аммосова Л.В.^{1,2}, Чугунова С.А.^{1,2}, Кривых С.К.³¹Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия²«Республиканская больница №2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия³Клиника медицинского института «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия**Резюме**

Введение. Определение особенностей клинических характеристик ишемического инсульта (ИИ) у онкологических больных сопряжено с трудностями в связи с наличием в патогенезе инсульта как традиционных, так и ассоциированных с раком механизмов. На сегодняшний день отсутствуют четкие диагностические критерии рак-ассоциированного инсульта, который нередко является одним из первых клинических проявлений онкологического процесса.

Цель исследования: изучение особенностей клинических проявлений ишемического инсульта, ассоциированного со злокачественным новообразованием (ЗНО).

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ 84 случаев ИИ на фоне сопутствующего ЗНО (основная группа) и 239 случаев ИИ без ЗНО (группа сравнения). У всех пациентов оценивалась тяжесть ИИ по шкале NIHSS, подтип инсульта по TOAST, исход заболевания, локализация и размер очага инфаркта мозга по данным нейровизуализации; наличие геморрагической трансформации. Оценивались показатели коагуляционного гемостаза (международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, количество тромбоцитов) при поступлении в стационар. Катамнез пациентов в основной группе исследовался по данным амбулаторных карт в системе РТМиС, методом телефонного опроса больных и их родственников через 3 месяца и 1 год после перенесенного инсульта.

Результаты. За период наблюдения госпитализировано 2027 пациентов с ИИ, из них у 84 пациентов (основная группа) был установлен сопутствующий диагноз рака в активной стадии (4,14%). В основной группе у 20 пациентов (23,8%) ЗНО было диагностировано в период госпитализации в Региональный сосудистый центр по поводу ИИ. Наиболее частой локализацией ЗНО был рак толстой кишки (19,04%). Рак легких диагностирован в 13,1%, мочевого пузыря — в 10,7%. По гистологической картине наиболее часто выявлялись аденокарцинома — в 35 случаях (41,6%). Медиана возраста в основной группе составила 69 лет [65;75], в группе сравнения — 65 лет [58;72] ($p < 0,001$). В основной группе статистически значимо реже, чем в группе сравнения диагностировались атеротромботический (14,3% против 43,1%, $p < 0,001$) и кардиоэмболический подтипы инсульта (14,3% против 30,5%, $p = 0,004$). В основной группе чаще диагностировался подтипа ИИ другой установленной этиологии (13,1% против 3,8%, $p = 0,003$) и неустановленной этиологии по TOAST (47,6% против 8,8%, $p < 0,001$). В основной группе пациентов статистически значимо чаще диагностировались многоочаговые инфаркты, развившиеся одновременно в обоих каротидных бассейнах (9,5% против 2,5%, $p = 0,011$; ОШ = 4,09, 95% ДИ: 1,37-12,15). При поступлении пациентов в стационар значения ПТИ были выше в основной группе пациентов по сравнению с группой без ЗНО (102,5 [84,0; 111,0] против 87,7 [72,4; 99,0], $p = 0,003$). У пациентов с ИИ, которым ЗНО диагностировали в стационаре, отмечались более высокие показатели фибриногена и тромбоцитов ($p = 0,022$ и $p = 0,008$). Летальность в основной группе в течение 3 месяцев составила 21,4% (18 пациентов), в течение года — 42,9% (36 пациентов).

Заключение. Рак-ассоциированная коагулопатия, вероятно, играет ведущую роль в развитии ИИ на фоне злокачественного процесса.

Ключевые слова: ишемический инсульт, злокачественные новообразования, коагулопатия, гемостаз

Для цитирования: Аммосова Л.В., Чугунова С.А., Кривых С.К. Особенности клинических проявлений ишемического инсульта на фоне злокачественных новообразований. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(3):13–22. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-3-13-22

Для корреспонденции: Аммосова Л.В., e-mail: l_v_d@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Аммосова Л.В., e-mail: l_v_d@mail.ru

Чугунова С.А., <https://orcid.org/0000-0002-2019-2455>; e-mail: sa.chugunova@mail.ru

Кривых С.К., e-mail: Sardana_95@mail.ru

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF ISCHEMIC STROKE IN CANCER

Ammosova L.V.^{1,2}, Chugunova S.A.^{1,2}, Krivykh S.K.³

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

²Republican Hospital №2 — Emergency Medical Care Center, Yakutsk, Russia

³Clinic of the Medical Institute “M.K. Ammosov North-Eastern Federal University”, Yakutsk, Russia

Abstract

Determination of clinical characteristics of ischemic stroke (IS) in cancer patients is difficult due to the involvement of both traditional and cancer-associated mechanisms in stroke pathogenesis. To date, there are no clear diagnostic criteria for cancer-associated stroke, which is often one of the first clinical manifestations of the oncological process.

The aim of the study — to research the clinical manifestations of ischemic stroke associated with cancer.

Material and methods. A comparative analysis of 84 cases of IS with concomitant cancer (main group) and 239 cases of IS without cancer (comparison group) was performed. All patients were assessed for the severity of IS according to the NIHSS scale, stroke subtype according to TOAST, disease outcome, localization and size of the cerebral infarction territory according to neuroimaging data; presence of hemorrhagic transformation. The parameters of coagulation hemostasis (international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin index (PTI), fibrinogen, platelet count) were assessed at the time of admission to the hospital. The follow-up of patients in the main group was studied based on the data from outpatient cards in the RTMIS system, using a telephone survey of patients and their relatives 3 months and 1 year after the stroke.

Results. During the observation period, 2027 patients with ischemic stroke were hospitalized, of which 84 patients (the main group) were diagnosed with active stage cancer (4.14%). In the main group, 20 patients (23.8%) were diagnosed with cancer during hospitalization at the Regional Vascular Center due to ischemic stroke. The most common localization in the study group was colon cancer (19.04%). Lung cancer was diagnosed in 13.1%, bladder cancer — in 10.7%. According to the histological type, adenocarcinomas were most often detected — in 35 cases (41.6%). The median age in the main group was 69 years [65;75], in the comparison group — 65 years [58;72] ($p < 0.001$). In the main group of diseases, large-artery atherosclerosis (14.3% vs. 43.1%, respectively, $p < 0.001$) and cardioembolic stroke subtypes (14.3% vs. 30.5%, respectively, $p = 0.004$) were diagnosed less frequently. In the main group, there was a more frequent diagnosis of the IS subtype of other determined etiology (13.1% vs. 3.8%, respectively; $p = 0.003$) and of undetermined etiology according to TOAST (47.6% vs. 8.8%, respectively; $p < 0.001$). In the main group, in patients, compared with the consequence without cancer, multifocal infarctions that developed simultaneously in both carotid basins were more often diagnosed (9.5% vs. 2.5%, respectively, $p = 0.011$; OR = 4.09, 95% CI: 1.37–12.15). Upon admission to the hospital, the PTI values were higher in the main group of patients compared to patients without cancer (102.5 [84.0; 111.0] versus 87.7 [72.4; 99.0], $p = 0.003$). In patients with ischemic stroke, who were diagnosed with cancer in the RVC, higher fibrinogen and platelet levels were noted ($p = 0.022$ and $p = 0.008$). Mortality within 3 months after the suffered ischemic stroke in the group was 21.4% (18 patients), within a year — 42.9% (36 patients).

Conclusion. Cancer-associated coagulopathy probably plays a leading role in the development of ischemic stroke in cancer.

Key words: ischemic stroke, cancer, coagulopathy, hemostasis

For citation: Ammosova L.V., Chugunova S.A., Krivykh S.K. Features of clinical manifestations of ischemic stroke in cancer. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(3):13–22. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-3-13-22

For correspondence: Ammosova L.V., e-mail: l_v_d@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Ammosova L.V., e-mail: l_v_d@mail.ru

Chugunova S.A., <https://orcid.org/0000-0002-2019-2455>; e-mail: sa.chugunova@mail.ru

Krivykh S.K., e-mail: Sardana_95@mail.ru

Received 07.06.2025

Accepted 17.06.2025

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЗНО-злокачественные новообразования; РСЦ — региональный сосудистый центр; DWI МРТ — диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; ТЛТ — тромболитическая терапия; ПХТ — паллиативная химиотерапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) связаны с повышенным риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [1]. Повышение риска развития ишемического инсульта (ИИ) начинается за 5 мес. до официальной диагностики рака и достигает пика за 1 мес. до постановки диагноза [2, 5]. Интервал времени от диагностики рака до проявления инсульта значительно варьирует и зависит от типа рака [1].

ИИ при ЗНО может развиваться по нескольким патогенетическим механизмам, включая прямое

воздействие опухоли, нарушения в системе гемостаза, сопутствующие инфекционные заболевания или осложнения противоопухолевой терапии. Одной из наиболее распространенных причин ИИ является ассоциированная с раком коагулопатия [2].

Ранее предполагалось, что основным этиологическим фактором рак-ассоциированного ИИ является небактериальный тромботический эндокардит [3], однако в последние годы наиболее частой причиной развития церебральной ишемии признается внутрисосудистая коагулопатия *in situ* [2].

Патогенез артериальных тромботических событий при ЗНО сложен и включает в себя образование опухоль-ассоциированных прокоагулянтных факторов, таких как тканевой фактор и раковый прокоагулянт, а также высвобождение воспалительных цитокинов и фактора роста эндотелия сосудов, различные изменения в функции тромбоцитов, повреждение и дисфункция эндотелия, которые в совокупности приводят к гиперкоагуляции [1].

Синдром Труссо является вариантом паранеопластического синдрома, характеризующегося состоянием гиперкоагуляции с развитием тромбозов, предшествующих диагностике ЗНО или развивающихся одновременно с ним [4].

Определение особенностей клинических характеристик ИИ у онкологических больных сопряжено с трудностями в связи с участием в патогенезе инсульта как традиционных, так и ассоциированных с раком механизмов [2]. Более того, во многих случаях остается нерешенным вопрос определения причины развития ИИ: воздействие самого злокачественного процесса и осложнений или его лечения [1]. На сегодняшний день отсутствуют четкие диагностические критерии рак-ассоциированного инсульта, который нередко является одним из первых клинических проявлений онкологического процесса [6].

Цель исследования. Изучение особенностей клинических проявлений ишемического инсульта, ассоциированного со злокачественным новообразованием.

Материал и методы. В группу исследования вошли 84 пациента с установленным диагнозом ИИ и сопутствующим диагнозом ЗНО (основная группа) и 239 пациентов с ИИ без онкологического анамнеза (группа сравнения), госпитализированных в Региональный сосудистый центр (РСЦ). в период с 01.01.2022 по 31.12.2024.

Критерии включения в группу сравнения: диагноз ИИ в остром периоде, установленный на основании клинического обследования; диагноз ЗНО, установленный онкологом на основании клинического исследования; возраст старше 18 лет. Критерии невключения в исследование: геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака.

Оценивались такие параметры как возраст; пол; тяжесть неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института США (NIHSS) при поступлении в стационар и при выписке; патогенетический подтип ИИ согласно критериям

международной классификации TOAST; количество проведенных койко-дней; наличие тромбоза глубоких вен нижних конечностей по данным ультразвуковых исследований; исход заболевания (летальный/нелетальный), оценка по шкале Рэнкин у выживших пациентов. По результатам нейровизуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга) учитывались: локализация инфаркта мозга; размер очага инфаркта по данным МРТ (в режиме DWI); наличие множественных очагов инфаркта мозга; наличие геморрагической трансформации инфаркта мозга. Оценивались показатели коагуляционного гемостаза (международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, количество тромбоцитов) на момент поступления в стационар. Стадия онкологического процесса устанавливалась согласно восьмой редакции международной классификации TNM.

Катамнез пациентов после выписки из стационара исследовался по данным амбулаторных карт в системе РТМиС методом телефонного опроса больных и их родственников; исследовались периоды 3 месяца и 1 год после перенесенного инсульта.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.26. Количественные параметры представлены в виде медианы и квартилей (Q1 и Q3). В анализе применялись методы непараметрической статистики (тест Манна-Уитни). Категориальные параметры анализировались с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Определялись отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты. За период наблюдения госпитализировано 2027 пациентов с ИИ, из них у 84 пациентов (основная группа) был установлен сопутствующий диагноз рака в активной стадии (4,14%). В основной группе у 20 пациентов (23,8%) ЗНО было диагностировано в период госпитализации в РСЦ по поводу ИИ. Распределение по локализации и гистологической картине онкологического процесса у пациентов с ИИ представлено в табл. 1. Наиболее частой локализацией ЗНО был рак толстой кишки (19,04%); рак легких диагностирован в 13,1%, мочевого пузыря — в 10,7%.

По гистологической картине наиболее часто выявлялись аденокарцинома — в 35 (41,6%) случаях, уротелиальная карцинома — в 9 (10,7%) случаях и светлоклеточная почечноклеточная карцинома — в 7 (8,33%) случаях.

Диагноз ЗНО первой стадии T1 был установлен у 17 (20,2%) пациентов, второй стадии T2 — у 22 (26,2%) пациентов, T3 — у 24 (28,6%) пациентов, T4 — у 15 (17,9%) пациентов и у 6 (7,1%) пациентов стадия онкологического процесса не была установлена. Более половины пациентов ($n = 45$; 53,6%) перенесли оперативное вмешательство по поводу ЗНО до развития инсульта. Двенадцать (14,3%) пациентов до развития инсульта получили лучевую терапию, 35 (41,6%) пациентов — лекарственную терапию,

Таблица 1

Локализация и гистологические типы злокачественных новообразований в группе пациентов с ишемическим инсультом

Локализация	n (%)	Гистологический тип	n (%)
Желудочно-кишечный тракт			
толстая кишка	16 (19,04)	Аденокарцинома	16 (19,04)
желудок	5 (5,95)	Аденокарцинома	5 (5,95)
пищевод	1 (1,19)	Аденокарцинома	1 (1,19)
печень	7 (8,33)	Гепатоцеллюлярная карцинома Холангиокарцинома	5 (5,95) 2 (2,38)
поджелудочная железа	2 (2,38)	Аденокарцинома	2 (2,38)
забрюшинное пространство	1 (1,19)	Липосаркома	1 (1,19)
Мочеполовая система			
мочевой пузырь	9 (10,7)	Уротелиальная карцинома	9 (10,7)
почки	7 (8,33)	Светлоклеточная почечноклеточная карцинома	7 (8,33)
предстательная железа	2 (2,38)	Аденокарцинома	2 (2,38)
яичко	1 (1,19)	Семинома	1 (1,19)
молочная железа	4 (4,76)	Инфильтрирующая аденокарцинома	4 (4,76)
эндометрий матки	1 (1,19)	Аденокарцинома	1 (1,19)
шейка матки	1 (1,19)	Плоскоклеточная карцинома	1 (1,19)
яичник	1 (1,19)	Аденокарцинома	1 (1,19)
Дыхательная система			
легкие	11 (13,1)	Мелкоклеточный рак Аденокарцинома Немелкоклеточный рак Плоскоклеточная карцинома Типичный карциноид	2 (2,38) 3 (3,57) 3 (3,57) 2 (2,38) 1 (1,19)
головной мозг	2 (2,38)	Глиобластома	2 (2,38)
решетчатая пазуха	1 (1,19)	Данных гистологической картины нет	1 (1,19)
слюнная железа	1 (1,19)	Данных гистологической картины нет	1 (1,19)
язык	1 (1,19)	Плоскоклеточная карцинома	1 (1,19)
слизистая оболочка мягкого нёба	1 (1,19)	Плоскоклеточная карцинома	1 (1,19)
кожные покровы	4 (4,76)	Базальноклеточный рак Меланома	2 (2,38) 2 (2,38)
мягкие ткани голени	1 (1,19)	Саркома Капоши	1 (1,19)
мягкие ткани подчелюстной области	1 (1,19)	Гистиоцитарная саркома	1 (1,19)
костная ткань (лопатка)	1 (1,19)	Остеомиосаркома	1 (1,19)
В-клеточная лимфома	1 (1,19)	В-крупноклеточная лимфома	1 (1,19)

включая паллиативную химиотерапию (ПХТ) и гормональную терапию.

Клинические характеристики обследованных групп представлены в табл. 2. Медиана возраста в основной группе составила 69 лет [65;75], в группе сравнения — 65 лет [58;72] ($p < 0,001$). В обеих группах преобладали лица мужского пола — 66,7% и 61,5%, соответственно ($p = 0,400$). Между группами

Table 1

Location and histological types of cancer in the ischemic stroke group

Location	n (%)	Histological type	n (%)
Gastrointestinal tract			
large intestine	16 (19.04)	Adenocarcinoma	16 (19.04)
stomach	5 (5.95)	Adenocarcinoma	5 (5.95)
esophagus	1 (1.19)	Adenocarcinoma	1 (1.19)
liver	7 (8.33)	Hepatocellular carcinoma Cholangiocarcinoma	5 (5.95) 2 (2.38)
pancreas	2 (2.38)	Adenocarcinoma	2 (2.38)
retroperitoneal space	1 (1.19)	Liposarcoma	1 (1.19)
Genitourinary system			
bladder	9 (10.7)	Urothelial carcinoma	9 (10.7)
kidneys	7 (8.33)	Clear cell renal cell carcinoma	7 (8.33)
prostate	2 (2.38)	Adenocarcinoma	2 (2.38)
testicle	1 (1.19)	Seminoma	1 (1.19)
mammary gland	4 (4.76)	Infiltrating adenocarcinoma	4 (4.76)
endometrium	1 (1.19)	Adenocarcinoma	1 (1.19)
cervix	1 (1.19)	Squamous cell carcinoma	1 (1.19)
ovary	1 (1.19)	Adenocarcinoma	1 (1.19)
Respiratory system			
lungs	11 (13.1)	Small cell carcinoma Adenocarcinoma Non-small cell lung cancer Squamous cell carcinoma Typical carcinoid	2 (2.38) 3 (3.57) 3 (3.57) 2 (2.38) 1 (1.19)
brain	2 (2.38)	Glioblastoma	2 (2.38)
ethmoid sinus	1 (1.19)	No histological data	1 (1.19)
salivary gland	1 (1.19)	No histological data	1 (1.19)
tongue	1 (1.19)	Squamous cell carcinoma	1 (1.19)
soft palate	1 (1.19)	Squamous cell carcinoma	1 (1.19)
skin	4 (4.76)	Basal Cell Carcinoma Melanoma	2 (2.38) 2 (2.38)
soft tissues (lower leg)	1 (1.19)	Kaposi sarcoma	1 (1.19)
soft tissues (submandibular region)	1 (1.19)	Histiocytic sarcoma	1 (1.19)
bone tissue (Scapula)	1 (1.19)	Osteogenic sarcoma	1 (1.19)
B-cell lymphoma	1 (1.19)	Large B-cell lymphoma	1 (1.19)

не установлено статистически значимых различий в частоте артериальной гипертензии ($p = 0,806$), сахарного диабета ($p = 0,250$) и фибрилляции предсердий ($p = 0,540$).

Не установлено статистически значимых различий в степени тяжести инсульта по шкале NIHSS на момент поступления в стационар ($p = 0,305$) и при выписке у выживших пациентов ($p = 0,197$). Медиана количества койко-дней в стационаре составила 15 дней в обеих группах ($p = 0,261$).

Не установлено статистически значимых различий в частоте геморрагической трансформации инфаркта мозга в основной группе и в группе сравнения (12,1% против 7,1%, соответственно, $p = 0,206$), а также в распространенности тромбоза глубоких вен нижних конечностей (10,7% против 9,2%) ($p = 0,687$) (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с ишемическим инсультом с/без злокачественного новообразования

Параметр	Основная группа <i>n</i> = 84	Группа сравнения <i>n</i> = 239	<i>p</i>
Возраст, лет	69 [65;76]	65 [58;72]	< 0,001
Мужской пол, <i>n</i> (%)	56 (66,7)	147 (61,5)	0,400
Артериальная гипертония, <i>n</i> (%)	81 (96,4)	229 (95,8)	0,806
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	25 (29,8)	56 (23,4)	0,250
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	22 (26,2)	71 (29,7)	0,540
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, <i>n</i> (%)	9 (10,7)	22 (9,2)	0,687
Баллы по шкале NIHSS при поступлении	5 [2;12]	5 [2;11]	0,305
Геморрагическая трансформация инфаркта мозга, <i>n</i> (%)	6 (7,1)	29 (12,1)	0,206
Многоочаговое поражение, <i>n</i> (%)	16 (19,0)	42 (17,6)	0,762
Койко-день, <i>n</i>	15 [10;18]	15 [12;19]	0,261
Баллы по шкале NIHSS при выписке	4 [1;9]	3 [1;6]	0,664
Баллы по шкале Рэнкин при выписке	3 [2; 4]	2,5 [1; 4]	0,197
Летальный исход, <i>n</i> (%)	7 (8,3)	14 (5,8)	0,429

Table 2

Clinical characteristics of patients with ischemic stroke with/without cancer

Parameter	Main group <i>n</i> = 84	Comparison group <i>n</i> = 239	<i>p</i>
Age, years	69 [65;76]	65 [58;72]	< 0.001
Male, <i>n</i> (%)	56 (66.7)	147 (61.5)	0.400
Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	81 (96.4)	229 (95.8)	0.806
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	25 (29.8)	56 (23.4)	0.250
Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	22 (26.2)	71 (29.7)	0.540
Deep vein thrombosis, <i>n</i> (%)	9 (10.7)	22 (9.2)	0.687
NIHSS scores on admission	5 [2;12]	5 [2;11]	0.305
Hemorrhagic transformation, <i>n</i> (%)	6 (7.1)	29 (12.1)	0.206
Multifocal lesion, <i>n</i> (%)	16 (19.0)	42 (17.6)	0.762
Duration of hospitalization, <i>n</i>	15 [10;18]	15 [12;19]	0.261
NIHSS scores on discharge	4 [1;9]	3 [1;6]	0.664
Rankin scale scores on discharge	3 [2; 4]	2.5 [1; 4]	0.197
Fatal outcome, <i>n</i> (%)	7 (8.3)	14 (5.8)	0.429

Распределение подтипов ИИ по классификации TOAST представлено в табл. 3. В основной группе в сравнении с группой сравнения статистически значимо реже диагностировались атеротромботический (14,3% против 43,1%, соответственно, $p < 0,001$) и кардиоэмболический подтипы инсульта (14,3% против 30,5%, соответственно, $p = 0,004$). При этом в основной группе отмечалась более частая диагностика подтипа ИИ другой установленной этиологии (13,1% против 3,8%, соответственно; $p = 0,003$) и неустановленной этиологии (47,6% против 8,8%, соответственно; $p < 0,001$).

Множественные очаги инфарктов головного мозга (два и более) по данным нейровизуализации диагностированы в 19,0% случаев в основной группе и в 17,6% случаев в группе сравнения ($p = 0,762$). Локализация очагов ишемии в обеих группах представлена в табл. 4. В основной группе пациентов по сравнению с группой без ЗНО, статистически значимо чаще диагностировались многоочаговые инфаркты, развившиеся одновременно в обоих каротидных бассейнах (9,5% против 2,5%, соответственно, $p = 0,011$; ОШ = 4,09, 95% ДИ: 1,37–12,15), при этом частота вовлечения трех сосудистых бассейнов не имела

статистически значимых различий между обследуемыми группами ($p = 0,724$).

Множественные очаги инфаркта мозга небольшого диаметра (до 2 см) статистически незначимо чаще диагностировались в основной группе по сравнению с группой ИИ без ЗНО (43,75% против 30,95%, соответственно) ($p = 0,373$).

При поступлении пациентов в стационар значения ПТИ были выше в основной группе пациентов по сравнению с группой без ЗНО (102,5 [84,0; 111,0] против 87,7 [72,4; 99,0], $p = 0,003$). Не установлено значимых различий в показателях МНО, АЧТВ, фибриногена, количестве тромбоцитов между обеими группами (табл. 5).

Группа пациентов с ИИ в сочетании с ЗНО была разделена на две подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты с установленным диагнозом ЗНО на момент развития первых симптомов ИИ; вторую подгруппу составили пациенты, которым диагноз ЗНО был выставлен уже после поступления в РСЦ. На основании данных табл. 6 отмечено, что у пациентов с ИИ второй подгруппы отмечались более высокие показатели фибриногена и тромбоцитов ($p = 0,022$ и $p = 0,008$).

Подтипы ишемического инсульта по классификации TOAST

Подтип TOAST	Основная группа <i>n</i> = 84	Группа сравнения <i>n</i> = 239	<i>p</i> ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Атеротромботический, <i>n</i> (%)	12 (14,3)	103 (43,1)	< 0,001 0,22 (0,11–0,43)
Кардиоэмболический, <i>n</i> (%)	12 (14,3)	73 (30,5)	0,004 0,38 (0,19–0,74)
Лакунарный, <i>n</i> (%)	9 (10,7)	33 (13,8)	0,469
Другой установленной этиологии, <i>n</i> (%)	11 (13,1)	9 (3,8)	0,003 3,88 (1,55–9,74)
Неустановленной этиологии, <i>n</i> (%)	40 (47,6)	21 (8,8)	< 0,001 9,44 (5,08–17,54)

Table 3

Subtypes of ischemic stroke according to the TOAST classification in the examined group

TOAST subtype	Main group <i>n</i> = 84	Comparison group <i>n</i> = 239	<i>p</i> OR (95% CI) for significant differences
Large-artery atherosclerosis, <i>n</i> (%)	12 (14.3)	103 (43.1)	< 0.001 0.22 (0.11–0.43)
Cardioembolism, <i>n</i> (%)	12 (14.3)	73 (30.5)	0.004 0.38 (0.19–0.74)
Small-vessel occlusion, <i>n</i> (%)	9 (10.7)	33 (13.8)	0.469
Stroke of other determined etiology, <i>n</i> (%)	11 (13.1)	9 (3.8)	0.003 3.88 (1.55–9.74)
Stroke of undetermined etiology, <i>n</i> (%)	40 (47.6)	21 (8.8)	< 0.001 9.44 (5.08–17.54)

Таблица 4

Локализация ишемического инсульта в обследованных группах пациентов

Сосудистый бассейн	Основная группа, <i>n</i> = 84	Группа сравнения, <i>n</i> = 239	<i>p</i> ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Средняя мозговая артерия, <i>n</i> (%)	47 (56,0)	137 (57,3)	0,828
Передняя мозговая артерия, <i>n</i> (%)	2 (2,4)	2 (0,8)	0,278
Вертебро-базиллярный бассейн, <i>n</i> (%)	19 (22,6)	58 (24,3)	0,761
Множественные очаги			
Средняя и передняя мозговые артерии, <i>n</i> (%)	0 (0)	8 (3,4)	0,118
Каротидный бассейн и вертебро-базиллярный бассейн, <i>n</i> (%)	5 (6,0)	21 (8,8)	0,412
Оба каротидных бассейна, <i>n</i> (%)	8 (9,5)	6 (2,5)	0,011 4,09 (1,37–12,15)
Оба каротидных бассейна и вертебро-базиллярный бассейн, <i>n</i> (%)	3 (3,6)	7 (2,9)	0,724

Table 4

Localization of ischemic stroke in the examined groups

Vascular territory	Main group <i>n</i> = 84	Comparison group <i>n</i> = 239	<i>p</i> OR (95% CI) for significant differences
Middle cerebral artery, <i>n</i> (%)	47 (56.0)	137 (57.3)	0.828
Anterior cerebral artery, <i>n</i> (%)	2 (2.4)	2 (0.8)	0.278
Vertebrobasilar arterial system, <i>n</i> (%)	19 (22.6)	58 (24.3)	0.761
Multiple vascular territories			
Middle and anterior cerebral arteries, <i>n</i> (%)	0 (0)	8 (3.4)	0.118
Carotid and vertebrobasilar arterial systems, <i>n</i> (%)	5 (6.0)	21 (8.8)	0.412
Both carotid arterial systems, <i>n</i> (%)	8 (9.5)	6 (2.5)	0.011 4.09 (1.37–12.15)
Both carotid and vertebrobasilar arterial systems, <i>n</i> (%)	3 (3.6)	7 (2.9)	0.724

Стоит отметить, что в группе пациентов с ИИ на фоне ЗНО реперфузионное лечение ИИ применялось лишь в 3 (4,7%) случаях: проведена

1 механическая тромбэкстракция из левой задней мозговой артерии у пациента с раком легкого T1cN0M0 с полным восстановлением кровотока

Таблица 5

Показатели системы гемостаза

Показатель	Основная группа, n = 84	Группа сравнения, n = 239	p
МНО	1,04 [0,95; 1,14]	1,05 [0,96; 1,17]	0,617
АЧТВ, сек.	27,2 [23,5; 31,4]	26,1 [23,7; 30,2]	0,325
Фибриноген, г/л	4,25 [3,52; 5,14]	4,06 [3,30; 4,80]	0,211
ПТИ, %	102,5 [84,0; 111,0]	87,7 [72,4; 99,0]	0,003
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	265,5 [187,2; 316,7]	248,5 [199,5; 295,5]	0,511

Table 5

Laboratory values of hemostasis

	Main group n = 84	Comparison group n = 239	p
INR	1.04 [0.95; 1.14]	1.05 [0.96; 1.17]	0.617
APTT, sec.	27.2 [23.5; 31.4]	26.1 [23.7; 30.2]	0.325
Fibrinogen, g/l	4.25 [3.52; 5.14]	4.06 [3.30; 4.80]	0.211
Prothrombin index, %	102.5 [84.0; 111.0]	87.7 [72.4; 99.0]	0.003
Platelets, 10 ⁹ /l	265.5 [187.2; 316.7]	248.5 [199.5; 295.5]	0.511

Таблица 6

Показатели системы гемостаза у пациентов со злокачественными новообразованиями

Показатели	1-я подгруппа, n = 64	2-я подгруппа, n = 20	p
МНО	1,04 [0,95; 1,18]	1,02 [0,98; 1,12]	0,749
АЧТВ, с	26,4 [23,4; 31,6]	28,4 [24,8; 31,1]	0,505
Фибриноген, г/л	4,00 [3,42; 4,80]	4,90 [4,20; 5,55]	0,022
ПТИ, %	85,2 [68,4; 101,0]	92,3 [76,0; 98,9]	0,565
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	243,9 [161,5; 299,5]	288,5 [253,7; 420,0]	0,008

Table 6

Hemostasis system parameters in patients with cancer

	1st subgroup n = 64	2nd subgroup n = 20	p
INR	1.04 [0.95; 1.18]	1.02 [0.98; 1.12]	0.749
APTT, sec.	26.4 [23.4; 31.6]	28.4 [24.8; 31.1]	0.505
Fibrinogen, g/l	4.00 [3.42; 4.80]	4.90 [4.20; 5.55]	0.022
Prothrombin index, %	85.2 [68.4; 101.0]	92.3 [76.0; 98.9]	0.565
Platelets, 10 ⁹ /l	243.9 [161.5; 299.5]	288.5 [253.7; 420.0]	0.008

по шкале TICI3, а также были проведены 2 процедуры системной тромболитической терапии (ТЛТ) препаратом алтеплаза. В обоих случаях проведенной ТЛТ инфаркт мозга локализовался в бассейне средней мозговой артерии, при этом у одного пациента на момент принятия решения о проведении тромболитической не был выставлен диагноз ЗНО. Осложнений после проведения реперфузионной терапии отмечено не было, все три пациента были выписаны с улучшением, с оценкой по модифицированной шкале Рэнкин 3 балла.

Как следует из табл. 7, стадия онкологического процесса, наличие проведенного специализированного лечения по поводу ЗНО, наличие геморрагической трансформации и множественных очагов инфаркта мозга, не были ассоциированы с летальным

Таблица 7

Исходы ишемического инсульта у пациентов со злокачественными новообразованиями

Показатели	Летальный исход, n = 7	Нелетальный исход, n = 77	p
Стадии T3-T4, n (%)	5 (71.4)	35 (45.4)	0.249
Лекарственная терапия, n (%)	3 (42.8)	32 (41.5)	0.999
Лучевая терапия, n (%)	1 (14.3)	11 (14.3)	0.999
Оперативное лечение, n (%)	5 (71.4)	40 (51.9)	0.442
Геморрагическая трансформация, n (%)	1 (14.3)	5 (6.5)	0.417
Множественные очаги инфаркта мозга, n (%)	2 (28.6)	14 (18.2)	0.613
NIHSS при поступлении, баллы	15 [6;22]	5 [2;10.75]	0.027

Table 7

Outcomes of ischemic stroke in patients with cancer

	Fatal outcome, n = 7	Non-fatal outcome, n = 77	p
Stages T3-T4, n (%)	5 (71.4)	35 (45.4)	0.249
Drug therapy, n (%)	3 (42.8)	32 (41.5)	0.999
Radiation therapy, n (%)	1 (14.3)	11 (14.3)	0.999
Surgical treatment, n (%)	5 (71.4)	40 (51.9)	0.442
Hemorrhagic transformation, n (%)	1 (14.3)	5 (6.5)	0.417
Multiple vascular territories of cerebral infarction, n (%)	2 (28.6)	14 (18.2)	0.613
NIHSS at admission, points	15 [6;22]	5 [2;10.75]	0.027

исходом, в отличие от тяжести неврологического дефицита при поступлении ($p = 0,027$).

Была изучена частота рецидивов инсульта в течение года у пациентов с ИИ и ЗНО, а также частота летальных исходов от всех причин в течение 3 месяцев и одного года в этой группе пациентов. Повторный ИИ в течение года после первого ИИ на фоне ЗНО зарегистрирован в 6,0% случаев (5 пациентов). Летальность в течение 3 мес. после перенесенного ИИ составила 21,4% (18 пациентов), в течение года — 42,9% (36 пациентов).

Обсуждение. По данным литературы [22, 24, 25], общая распространенность рака в активной стадии у пациентов с ИИ составляет 4–10%, что согласуется с результатами нашего исследования (4,14%).

Пациенты с ИИ на фоне ЗНО были старше, чем пациенты с инсультом без ЗНО. Так, возраст пациентов с ИИ с ЗНО составил 69 [65; 76] лет, а пациентов с ИИ без ЗНО — 65 [58; 72] лет ($p < 0,001$). Летальность у пациентов с ИИ и ЗНО в течение года после развития инсульта составила 42,9%, что согласуется с данными других исследований, в которых показана высокая летальность в течение 1 года после перенесенного ИИ среди данной категории больных [7, 8, 23–25]. Показатели летальности в долгосрочном периоде в этих исследованиях сильно варьируют в зависимости от активности онкологического процесса и от времени постановки диагноза ЗНО. Так,

в исследовании, проведенном в Японии, летальность после ИИ на фоне уже установленного диагноза рака, составила 22,7% с медианой наблюдения 241 день [23]. В исследовании, проведенном в Швейцарии, у пациентов со скрытым ЗНО, диагностированным во время госпитализации с ИИ и в течение года после выписки, летальность составила 70% и 63%, соответственно с медианой наблюдения 406 дней. Авторы пришли к выводу о связи более ранней диагностики рака с длительной выживаемостью пациентов [24].

Несмотря на полученные в нашей работе данные о высокой летальности пациентов с ИИ и ЗНО в долгосрочном периоде, результаты нашего анализа не подтверждают сведений о более тяжелом течении ИИ в сочетании с ЗНО, полученные в проведенных ранее исследованиях [7, 8, 22]. Так, в ретроспективном когортном исследовании, проведенном Lee К.Р., Huang Н.С. и соавт., у пациентов с рак-ассоциированным инсультом отмечены статистически значимо более высокие показатели летальности в остром периоде ИИ (17,9%), через 90 дней (35,9%) и в течение года после перенесенного инсульта (43,6%), а также более низкий показатель функциональной независимости (15,4%) по сравнению с пациентами с ИИ без рака [7]. Исследование, проведенное в Южной Корее, также продемонстрировало более высокий показатель летальности в течение одного года (43,4%), высокую частоту рецидивов (13,5%), а также более высокий показатель по шкале NIHSS при инсульте, ассоциированном с раковой коагулопатией [8].

Нами не было выявлено значимых различий ни в степени развившегося неврологического дефицита ($p = 0,305$), ни в показателях летальности в остром периоде в двух сравниваемых группах ($p = 0,429$).

Считается, что наиболее часто ИИ развивается на фоне рака легких, злокачественного процесса в ЖКТ, поджелудочной железы, молочной и предстательной желез [1, 7, 9, 10]. В целом, результаты нашего исследования подтверждают высокую распространенность колоректального рака и рака легких среди всех других типов ЗНО у пациентов с ИИ, при этом обращает на себя внимание высокая доля уротелиальной карциномы мочевого пузыря в обследованной нами группе (10,7%), которая ранее редко упоминалась в исследованиях. Например, в исследовании Lee M.G., Chung J.W. и соавт. 268 пациентов с ИИ и активным раком, наиболее распространенными типами ЗНО являлись рак легких (39,2%), рак желудка (11,9%) и гепатобилиарной системы (11,6%), а рак мочеполовой системы наблюдался лишь в 5,2% случаев [25].

Результаты нашего исследования подтверждают данные о том, что наиболее часто встречающимся гистологическим подтипом рака при ИИ является аденокарцинома [2, 19, 20, 25]. Вероятно, это связано с повышенной секрецией аденокарциномами высокомолекулярных частиц муцина, который взаимодействуя с молекулами клеточной адгезии приводит к нарушению коагуляции и формированию микротромбов [1, 19].

Согласно ранее опубликованным исследованиям, для рак-ассоциированного инсульта характерен мультифокальный паттерн поражения. Более того, высказывались предположения, что вовлечение трех сосудистых бассейнов с высокой долей вероятности является патогномоничным для синдрома Труссо [10–15]. Результаты нашей работы, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы между обследованными группами в распространенности мультисосудистого поражения в целом и вовлечения трех сосудистых бассейнов, в частности, продемонстрировали статистически значимо более частое формирование очагов инфаркта головного мозга одновременно в обоих каротидных бассейнах у пациентов с ЗНО. Также согласуются с данными других авторов [14, 21] полученные нами сведения о более частом формировании мелких очагов ишемии (до 2 см) на фоне онкопроцесса, свидетельствующие о развитии ИИ по механизму коагулопатии *in situ*.

В группе пациентов с ИИ и ЗНО диагностирована высокая доля двух патогенетических подтипов TOAST (другой установленной этиологии и неустановленной этиологии), что согласуется с результатами других исследований [2] и отражает наличие различных патогенетических механизмов развития инсульта в данной когорте, включая коагулопатию *in situ*.

Ранее были опубликованы сведения, что определенные показатели коагуляции и гемостатической активности могут являться предикторами скрытых злокачественных новообразований [16–18]. Более высокие показатели ПТИ в основной группе, по данным нашего исследования, свидетельствуют о состоянии гиперкоагуляции у пациентов с ИИ в сочетании с ЗНО. В рамках данного исследования мы выявили статистически значимое повышение уровня фибриногена и тромбоцитов у пациентов со скрытым течением злокачественной опухоли по сравнению с теми пациентами, которым диагноз ЗНО был выставлен до развития симптомов ИИ. Вероятно, полученные данные свидетельствуют о выраженности раковой коагулопатии при ИИ, как проявления синдрома Труссо, в сравнении с ИИ, развившемся у пациентов, уже получающих специфическую противоопухолевую терапию. Вероятно, гиперкоагуляция при раке тесно связана с активностью и размером основной опухоли и играет весомую роль в рецидивах цереброваскулярных событий [20]. Эти результаты демонстрируют не только информативность показателей рутинной коагулограммы в отношении наличия скрытого ЗНО при ИИ, но и подчеркивают важность проведения терапии, направленной на снижение активности ЗНО.

Заключение. В госпитальной структуре ИИ доля пациентов с ЗНО составляет 4,14%. Их возраст старше, чем у пациентов с ИИ без ЗНО. Наиболее часто ИИ развивался на фоне рака толстой кишки, рака легких и рака мочевого пузыря. Самым частым гистологическим типом ЗНО при ИИ являлась аденокарцинома. ИИ, ассоциированный с ЗНО, характеризуется

более частым развитием многоочаговых инфарктов в обоих каротидных бассейнах. У пациентов с ЗНО, не получавших специфического лечения, ИИ развивается на фоне более высоких показателей фибриногена и тромбоцитов, чем у пациентов, получавших какое-либо противоопухолевое лечение. Рак-ассоциированная коагулопатия, вероятно, играет ведущую роль в развитии ИИ на фоне злокачественного процесса. Летальные исходы у пациентов с ИИ в сочетании с ЗНО наступают в 42,9% случаев в течение года после развития инсульта.

Соблюдение прав человека: проведение данного исследования соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено Локальным Этическим Комитетом Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, Libra M, Kyritsis AP, Brotis AG, Aschner M, Gozes I, Bogdanos DP, Spandidos DA, Mitsias PD, Tsatsakis A. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. 2019;54(3):779–796. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4669>
2. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Seo WK, Kim GM, Ahn MJ. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J Stroke*. 2020;22(1):1–10. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02278>
3. Gaus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(1):16–35. <https://doi.org/10.1097/00005792-198501000-00002>
4. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-053736>
5. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Tagawa ST, Panageas KS, DeAngelis LM. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2019;133(8):781–789. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-860874>
6. Taccone FS, Jeanette SM, Blecic SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(4):169–74. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.007>
7. Lee KP, Huang HC, Tsai JY, Hsu LC. Effects of cancer on stroke recurrence and mortality: A single-center retrospective cohort study. *eNeurologicalSci*. 2023;32:100474. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2023.100474>
8. Kim H, Kim JT, Lee JS, Kim BJ, Kang J, Lee KJ, Park JM, Kang K, Lee SJ, Kim JG, Cha JK, Kim DH, Park TH, Lee KB, Lee J, Hong KS, Cho YJ, Park HK, Lee BC, Yu KH, Oh MS, Kim DE, Ryu WS, Choi JC, Kwon JH, Kim WJ, Shin DI, Yum KS, Sohn SI, Hong JH, Lee SH, Park MS, Choi KH, Lee J, Bae HJ. Stroke of Other Determined Etiology: Results From the Nationwide Multicenter Stroke Registry. *Stroke*. 2022;53(8):2597–2606. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.037582>
9. Bao L, Zhang S, Gong X, Cui G. Trousseau Syndrome Related Cerebral Infarction: Clinical Manifestations, Laboratory Findings and Radiological Features. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(9):104891. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104891>
10. Nouh AM, Staff I, Finelli PF. Three Territory Sign: An MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome). *Neurol Clin Pract*. 2019;9(2):124–128. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000603>
11. Ling Y, Li Y, Zhang X, Dong L, Wang J. Clinical features of Trousseau's syndrome with multiple acute ischemic strokes. *Neurol Sci*. 2022;43(4):2405–2411. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05619-y>
12. Guo L, Wang L, Liu W. Ability of the number of territories involved on DWI-MRI to predict occult systemic malignancy in cryptogenic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(7):104823. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104823>
13. Tsushima M, Metoki N, Hagii J, Saito S, Shiroto H, Yasujima M, Kato T, Kudo N, Toyama Y, Yokono Y, Nozaka M, Kawamura Y, Nakata M, Tomita H. D-dimer and C-reactive Protein as Potential Biomarkers for Diagnosis of Trousseau's Syndrome in Patients with Cerebral Embolism. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(2):104534. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104534>
14. Finelli PF, Nouh A. Three-Territory DWI Acute Infarcts: Diagnostic Value in Cancer-Associated Hypercoagulation Stroke (Trousseau Syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(11):2033–2036. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4846>
15. Wang JY, Zhang GJ, Zhuo SX, Wang K, Hu XP, Zhang H, Qu LD. D-dimer > 2.785 µg/ml and multiple infarcts ≥ 3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients. *Neurol Res*. 2018;40(11):948–954. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1504179>
16. Liu M, Ellis D, Duncan A, Belagaje S, Belair T, Henriquez L, Rangaraju S, Nahab F. The Utility of the Markers of Coagulation and Hemostatic Activation Profile in the Management of Embolic Strokes of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(3):105592. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105592>
17. Ellis D, Rangaraju S, Duncan A, Hoskins M, Raza SA, Rahman H, Winningham M, Belagaje S, Bianchi N, Mohamed GA, Obideen M, Sharashidze V, Belair T, Henriquez L, Nahab F. Coagulation markers and echocardiography predict atrial fibrillation, malignancy or recurrent stroke after cryptogenic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13830. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013830>
18. Nahab F, Sharashidze V, Liu M, Rathakrishnan P, El Jamal S, Duncan A, Hoskins M, Marmarchi F, Belagaje S, Bianchi N, Belair T, Henriquez L, Monah K, Rangaraju S. Markers of coagulation and hemostatic activation aid in identifying causes of cryptogenic stroke. *Neurology*. 2020;94(18):e1892–e1899. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009365>
19. Salazar-Camelo RA, Moreno-Vargas EA, Cardona AF, Bayona-Ortiz HF. Ischemic stroke: A paradoxical manifestation of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157:103181. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103181>
20. Costamagna G, Navi BB, Beyeler M, Hottinger AF, Alberio L, Michel P. Ischemic Stroke in Cancer: Mechanisms, Biomarkers, and Implications for Treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50(3):342–359. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1771270>
21. Chi X, Zhao R, Pei H, Xing A, Hu S, Chen J, Mao Y, Zheng X. Diffusion-weighted imaging-documented bilateral small embolic stroke involving multiple vascular territories may indicate occult cancer: A retrospective case series and a brief review of the literature. *Ageing Med (Milton)*. 2020;3(1):53–59. <https://doi.org/10.1002/agm2.12105>
22. Grazioli S, Paciaroni M, Agnelli G, Acciarresi M, Alberti A, D'Amore C, Caso V, Venti M, Guasti L, Ageno W, Squizzato A. Cancer-associated ischemic stroke: A retrospective multicenter cohort study. *Thromb Res*. 2018;165:33–37. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.03.011>
23. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Naito H, Torii T, Kurashige T, Sugiura T, Kuzume D, Morimoto Y, Yoshida T, Yagita Y, Oyama N, Eto F, Shiga Y, Kinoshita N, Kamimura T, Ueno H, Ohshita T, Maruyama H. Short-term or long-term outcomes for stroke pa-

- tients with cancer according to biological markers. *J Neurol Sci.* 2022;436:120246. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120246>
24. Göcmen J, Steinauer F, Kielkopf M, Branca M, Kurmann CC, Mujanovic A, Clénin L, Silimon N, Boronylo A, Scutelnic A, Meinel T, Kaesmacher J, Bücke P, Seiffge D, Costamagna G, Michel P, Fischer U, Arnold M, Navi BB, Pabst T, Berger MD, Jung S, Beyeler M. Mortality in acute ischemic stroke patients with new cancer diagnosed during the index hospitalization versus after discharge. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33(10):107899. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107899>
25. Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, Kim S, Seok JM, Jang HM, Kim GM, Chung CS, Lee KH, Bang OY. Hypercoagulability and Mortality of Patients with Stroke and Active Cancer: The OASIS-CANCER Study. *J Stroke.* 2017;19(1):77–87. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00570>

Поступила 07.06.2025
Принята к печати 17.06.2025
