

Онкологические заболевания как фактор риска криптогенного инсульта

Г.Р. Рамазанов¹, Э.А. Ковалева¹ ✉, Н.А. Шамалов²

Учебный отдел

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России

Российская Федерация, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

✉ **Контактная информация:** Ковалева Элла Александровна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: kovalevaea@sklif.mos.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острые нарушения мозгового кровообращения в целом, и ишемический инсульт (ИИ) в частности, являются мультифакториальными заболеваниями с чрезвычайно гетерогенными и многочисленными факторами риска. В настоящее время, несмотря на развитие диагностических технологий, приблизительно у 25% пациентов с ИИ не удается установить причины и механизм развития такого (так называемый криптогенный инсульт (КИ)), в результате чего остается неясной оптимальная антитромботическая терапия в качестве вторичной профилактики в этой группе пациентов. Установлено, что у 10–20% пациентов с КИ при детальном обследовании выявляют онкологическое заболевание (ОЗ). Весьма вероятно, что распространенность ИИ, связанного с ОЗ, будет увеличиваться. Национальный онкологический регистр США показал снижение летальности у пациентов с наиболее распространенными формами ОЗ (рак легких, груди и простаты). Активное ОЗ является доказанным фактором риска как ИИ, так и других тромботических событий. Тем не менее около 50% ИИ у пациентов с ОЗ классифицируют как криптогенные, что значительно превышает данный показатель у пациентов без онкологической патологии. Это связано со сложностями прижизненной диагностики патогенетического механизма ИИ у больных с ОЗ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение информированности врачей-неврологов о причинах, патогенетических механизмах развития и методах диагностики ИИ у пациентов с ОЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты научных исследований, посвященных ОЗ как фактору риска КИ. Поиск литературы проводили в электронных поисковых системах *Scopus*, *eLibrary*, *PubMed* по ключевым словам: ишемический инсульт, криптогенный инсульт, онкологическое заболевание, патогенез ишемического инсульта. Для анализа были отобраны научные статьи, опубликованные в период с 1856 по 2021 год. 45% проанализированных работ, посвященных теме КИ, опубликованы не более 5 лет назад.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причиной развития ишемического инсульта может быть как сам онкологический процесс, так и средства и методы лечения такового. Несмотря на то что у 10–20% пациентов с криптогенным инсультом выявляют онкологическое заболевание, в настоящее время остается открытым вопрос, должны ли пациенты с криптогенным ишемическим инсультом проходить скрининг на скрытую онкологическую патологию, и если да, то в каком объеме. Типичными радиологическими паттернами ишемического инсульта у больных с онкологическими заболеваниями являются множественные очаги острой церебральной ишемии в разных сосудистых бассейнах, которые могут указывать на кардиоэмболическую природу и в частности небактериальный тромботический эндокардит. Прижизненная диагностика причин криптогенного инсульта у пациентов с онкологической патологией крайне сложна. Так как одной из ведущих причин криптогенного инсульта на фоне онкологического заболевания является небактериальный тромботический эндокардит, целесообразно выполнение чреспищеводной эхокардиографии в связи с низкой чувствительностью трансторакальной эхокардиографии.

Ключевые слова:

ишемический инсульт, криптогенный инсульт, онкологическое заболевание, патогенез

Ссылка для цитирования

Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Шамалов Н.А. Онкологические заболевания как фактор риска криптогенного инсульта. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2021;10(4):778–786. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-778-786>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АСК — ацетилсалициловая кислота
 ИИ — ишемический инсульт
 ИМ — инфаркт миокарда
 КИ — криптогенный инсульт
 НБТЭ — небактериальный тромботический эндокардит
 ОЗ — онкологическое заболевание
 ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ООО — открытое овальное окно
 ТГВ — тромбоз глубоких вен
 ЭхоКГ — эхокардиография
 ESUS — (*Embolic Stroke of Undetermined Source*) критерии постановки диагноза криптогенного инсульта
 TOAST — классификация патогенетических подтипов ишемического инсульта

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в целом и ишемический инсульт (ИИ) в частности являются мультифакториальными заболеваниями с чрезвычайно гетерогенными и многочисленными факторами риска. В настоящее время, несмотря на развитие диагностических технологий, приблизительно у 25% пациентов с ИИ (так называемый криптогенный инсульт (КИ)) не удается установить причины и механизм развития такового, остается неясной оптимальная антитромботическая терапия в качестве вторичной профилактики в этой группе пациентов [1]. Поскольку понятие «криптогенный инсульт» является весьма общим, в 2014 году были предложены так называемые критерии *ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source* — эмболический инсульт из неустановленного источника) [1]. Несмотря на то что у большинства пациентов с КИ, соответствующих критериям *ESUS*, при обследовании выявляют факторы кардиоэмболии среднего риска по классификации *TOAST* [1], данная когорта больных далеко не гомогенна, в связи с чем унифицированные подходы к антитромботической терапии вряд ли применимы. Очередным подтверждением этому явились результаты двух исследований (*NAVIGATE ESUS* и *RESPECT ESUS*), целью которых явилось изучение безопасности и эффективности пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов, удовлетворяющих критериям *ESUS* [3, 4]. Результаты исследований показали, что частота кровотечений в группах больных, получавших ривароксабан и дабигатран, выше по сравнению с АСК, а эффективность в отношении предотвращения повторных ИИ и/или системной эмболии не превосходит таковые у АСК [3, 4]. В настоящее время продолжается включение пациентов в исследования *ARCADIA* и *ATTICUS*, целью которых является изучение преимуществ апиксабана над АСК у пациентов с КИ [5, 6].

Во многом течение, функциональные и клинические исходы ИИ, а главное — вторичная профилактика повторного ОНМК обусловлены патогенетическим вариантом развившегося КИ. Наряду с такими причинами КИ как открытое овальное окно (ООО), неатеросклеротическая васкулопатия и нестенозирующий атеросклероз, актуальным является изучение связи онкологических заболеваний (ОЗ) с развитием ИИ.

Установлено, что у 10–20% пациентов с КИ при детальном обследовании выявляют ОЗ [7, 8]. Тромбоэмболические осложнения, в том числе ИИ, диагностируют у 7% больных с ОЗ прижизненно и у 15% по данным аутопсии [9]. У пациентов с активным онкологическим процессом значительно чаще диагностируют КИ по сравнению с пациентами без такового (47% против 12%) [10]. По данным *P.C. Chen et al.* (2011), частота развития инсульта у пациентов с онкологическими заболеваниями в 1,5 раза выше, чем в популяции в целом [11]. Частота повторных ОНМК у пациентов с КИ на фоне ОЗ колеблется от 14 до 29%, что в 3 раза выше по сравнению с пациентами с КИ без онкологического процесса [12].

Весьма вероятно, что распространенность ИИ, связанного с ОЗ, будет увеличиваться. Национальный онкологический регистр США показал снижение летальности у пациентов с наиболее распространенными формами ОЗ (рак легких, груди и простаты) [13]. Так, 2-летняя выживаемость у мужчин с немелкоклеточным раком легких увеличилась с 26% в 2001 году до 35% в 2014 году, что может быть связано с применением таргетной и иммунотерапии у данной когорты больных, а также снижением числа курящего населения [14].

Активное ОЗ является доказанным фактором риска как ИИ, так и других тромботических событий [15, 16]. Тем не менее около 50% ИИ у пациентов с ОЗ классифицируют как криптогенные, что значительно превышает таковой показатель у пациентов без онкологической патологии [17, 18]. Это связано со сложностями прижизненной диагностики патогенетического механизма ИИ у больных с ОЗ. Риск инсульта максимально высок в течение первых 6 месяцев от момента установления диагноза ОЗ, а также у пациентов с отдаленными метастазами. Также установлено, что риск развития ИИ зависит от типа ОЗ, а самый высокий он у пациентов с раком легких и поджелудочной железы, риск венозных тромбоэмболических осложнений при которых максимален [17].

Следует отметить, что КИ может быть первым проявлением онкологического заболевания [19–21]. Так, в исследовании *B.B. Navi et al.* (2019) было установлено, что риск развития ИИ превышал 59% за 12 месяцев до установления ОЗ [22]. Также было показано, что риск артериальных тромбоэмболических событий начинает увеличиваться за 150 дней до даты верификации диагноза ОЗ у пациентов старше 67 лет и достигает своего пика за 30 дней до этого [22]. Исследования показали, что у 2–10% больных с КИ в течение последующих 12 месяцев диагностируют ОЗ [23–25]. КИ связан со снижением выживаемости у пациентов с активным ОЗ независимо от возраста и наличия отдаленных метастазов [26]. Так, медиана выживаемости у пациентов с КИ и ОЗ составила 55 дней против 147 дней у больных с установленным патогенетическим вариантом ИИ и ОЗ [26].

В настоящее время выявлено несколько патогенетических механизмов развития ИИ у пациентов с онкологической патологией [27]. К ним относят непосредственную церебральную эмболию опухолевыми клетками (солидные опухоли сердца или легких, а также внутрисосудистая лимфома), небактериальный тромботический эндокардит (НБТЭ), внутрисосудистое свертывание крови (тромбоз *in situ*), ускорение атеросклероза на фоне химиотерапии, а также коагулопатию, которая может быть связана непосредственно с ОЗ либо быть осложнением лечения ОЗ [27]. Парадоксальная эмболия также должна быть рассмотрена как один из факторов риска ИИ у пациентов с онкологической патологией, так как у одного пациента со злокачественным новообразованием из четырех

присутствует открытое овальное окно (ООО), а у 1 из 5 больных — тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей [28–30]. Одной из причин инсульта у пациентов с ОЗ является антрациклиновая кардиомиопатия, которая развивается на фоне неoadъювантной химиотерапии злокачественных новообразований [31]. Данные патогенетические механизмы сложно диагностировать прижизненно, что в результате приводит к увеличению количества пациентов с КИ [9]. Это подтверждают статистические данные о распространенности КИ у пациентов с онкологической патологией — у 40–50% больных с ОЗ и ИИ диагностируют КИ, что в среднем в 2,5 раза превышает таковой показатель у пациентов с ИИ без ОЗ [17, 32–34].

Возможные механизмы КИ у пациентов с ОЗ можно разделить на две группы — связанные и не связанные с гиперкоагуляцией [12]. К первой относят церебральное внутрисосудистое свертывание, НБТЭ и парадоксальную эмболию. К не связанным с гиперкоагуляцией механизмам КИ у больных с ОЗ относят атерому дуги аорты, нестенозирующий атеросклероз, предсердную кардиопатию, антрациклиновую кардиомиопатию, васкулиты, а также эмболию опухолевыми клетками (солидные опухоли сердца или легких, а также внутрисосудистая лимфома) [12].

Одной из доминирующих теорий тромбоза является триада Вирхова, которая как нельзя лучше может быть продемонстрирована на примере больных с ОЗ [35]. У больных с ОЗ присутствует замедление кровотока (стаз) ввиду повышения вязкости плазмы крови и/или ограничения подвижности пациента [36, 37]. Также имеет место гиперкоагуляция, которая проявляется повышенной активацией и агрегацией тромбоцитов, увеличением концентрации *P*-селектина и бета-тромбоглобулина, ракового прокоагулянта, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена-1, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора при одновременном снижении тканевого активатора плазминогена. Наблюдается повреждение или дисфункция эндотелия в виде повышенного содержания растворимого *E*-селектина, растворимого тромбомодулина, а также ангиогенез в виде измененного высвобождения факторов роста и ответа на них [38].

Синдром гиперкоагуляции, связанный с ОЗ, опосредован целым рядом факторов. Уровень факторов свертывания крови, включая тромбопластин, повышается на фоне ОЗ. Подтверждением этому служит тот факт, что более чем у 10% больных с ОЗ верифицируют венозные тромбозомболические события, а также повышение концентрации *D*-димера — неспецифического маркера гиперкоагуляции [33, 39]. Так, в исследовании *C.J. Schwarzbach et al.* (2012) концентрация *D*-димера в плазме крови была достоверно выше у пациентов с КИ на фоне ОЗ, чем у больных с ОЗ и ИИ с традиционными факторами риска (8,39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ против 3,91 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $p < 0,05$). Также было установлено, что у больных с ИИ и ОЗ с метастазами концентрация в крови *D*-димера выше по сравнению с пациентами с ИИ и онкологическим процессом без метастатического поражения (8,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ против 2,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $p < 0,01$). Частота венозотромботических осложнений (ТГВ и тромбозомболия легочной артерии) была достоверно выше у пациентов с криптогенным ИИ и ОЗ, чем у больных с ОЗ и ИИ на фоне традиционных факторов риска (15% против 1%, $p < 0,01$) [33].

Еще одним фактором, приводящим к гиперкоагуляции, является увеличение количества внеклеточных

везикул, продуцируемых раковыми клетками. В исследовании *OASIS-CANCER* было установлено, что у больных с КИ и ОЗ концентрация внеклеточных везикул значительно выше по сравнению с пациентами с ОЗ и инсультом на фоне традиционных факторов риска, только с ОЗ или только с ИИ. Концентрация внеклеточных везикул в крови коррелировала с концентрацией *D*-димера [40]. У пациентов с раком легких установлено, что концентрация циркулирующих в крови внеклеточных везикул, а также проявления коагулопатии максимально выражены при аденокарциноме [41]. Также у пациентов с ОЗ происходит повышение образования внеклеточных ловушек нейтрофилов, являющихся частью врожденного иммунного ответа, что способствует активации тромбоцитов и факторов свертывания крови [42]. Было установлено, что у больных с ИИ на фоне ОЗ повышена концентрация внеклеточных ловушек нейтрофилов, а также связанных с этим активности комплекса тромбин-антитромбин и *P*-селектина, которые в свою очередь являются маркерами активности тромбоцитов [42]. Еще одним подтверждением повышения агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ИИ на фоне ОЗ являются результаты гистопатологического исследования состава интракраниальных тромбов, удаленных эндоваскулярно [43]. Было показано, что у больных с ИИ на фоне ОЗ в составе тромба преобладают тромбоциты, а эритроциты составляют меньшую часть (тромбоциты — 43,2%, эритроциты — 3,4%), в то время как у больных с ИИ без ОЗ в составе тромба преобладали эритроциты (тромбоциты — 14,1%, эритроциты — 40,7%) [43]. Еще одной особенностью ОЗ является повреждение эндотелия и усиленная адгезия тромбоцитов. Подтверждением этому служит снижение эндотелиального тромбомодулина при одновременном повышении концентрации растворимого тромбомодулина [38]. При ОЗ увеличивается концентрация фактора фон Виллебранда, что приводит к увеличению адгезивной способности тромбоцитов к клеткам эндотелия [38]. В исследовании *MOST-CANCER* было установлено повышение концентрации трех маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИИ на фоне ОЗ (тромбомодулин, внутриклеточная молекула адгезии-1, молекула адгезии эндотелия-1) [29]. Канцер-опосредованная гиперкоагуляция может быть связана с экспрессией опухолевыми клетками ингибиторов фибринолиза и воспалительных цитокинов, а также с активацией внутреннего пути свертывания крови [44].

Очередным доказательством того, что ИИ у пациентов с ОЗ — особая форма ОНМК, являются результаты исследования *B.B. Navi et al.* (2019), где было установлено свыше 400 различий экспрессии генов у пациентов с ОЗ и ИИ в отличие от больных только с ИИ [45]. Особенностью пациентов с ИИ на фоне ОЗ явилась активация генов, регулирующих передачу сигналов аутофагии, иммунный ответ и воспаление, эксцизионную репарацию оснований, образование фагосом, а также передачу сигналов триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках [45].

Множественные очаги острой церебральной ишемии, расположенные в разных сосудистых бассейнах головного мозга, являются характерным радиологическим паттерном, который позволяет заподозрить ОЗ у пациента с КИ. Так, в исследовании *Gon Yasufumi et al.* (2016) подобные изменения достоверно чаще выявляли у больных с ИИ на фоне ОЗ по сравнению с пациен-

тами с ИИ без ОЗ (71% против 16%, $p < 0,001$) [10]. Также было показано, что у пациентов с КИ по сравнению с больными с установленной причиной инсульта на фоне ОЗ достоверно чаще выявляются множественные очаги острой церебральной ишемии, расположенные в разных сосудистых бассейнах (71% против 40%, $p < 0,001$ соответственно), при этом пациенты с КИ были моложе, а индекс массы тела, концентрация тромбоцитов, гемоглобина и лимфоцитов в периферической крови у них были ниже [10].

Развитие ИИ может быть связано не только с наличием ОЗ, но и с проводимой терапией по поводу такового. Подтверждением этому служит тот факт, что частота химиотерапии и/или лучевой терапии выше у больных с КИ на фоне ОЗ, чем у пациентов с ОЗ и ИИ с установленным патогенетическим вариантом (40% против 9%, $p < 0,001$) [10]. Согласно данным *M. Volkova et al.* (2012), частота развития антрациклиновой кардиомиопатии после проведения неoadьювантной химиотерапии варьирует от 1 до 5% [31]. Несмотря на то, что по данным *Gon Yasufumi et al.* (2016) у пациентов с КИ, ассоциированным с ОЗ, выраженность атеросклероза и других традиционных факторов риска ИИ была значительно меньше, чем у пациентов с КИ без онкопатологии, необходимо иметь в виду, что как само ОЗ, так и его лечение могут ускорять прогрессирование атеросклероза и формирование внутрисердечных тромбов [10].

Несмотря на то что при поступлении в стационар тяжесть неврологического дефицита у пациентов с ИИ на фоне ОЗ достоверно не отличается от таковой у больных с ИИ без онкологического процесса, функциональные и клинические исходы заболевания у больных с инсультом на фоне ОЗ значительно хуже, кроме того, для таких пациентов характерно большее среднее время пребывания в палате интенсивной терапии [39].

НБТЭ характеризуется отложением фибрина и тромбовцитов на створках ранее неповрежденных клапанов сердца при отсутствии инфекции в системном кровотоке. В исследовании *Y. Joonsang et al.* (2020) частота выявления НБТЭ у пациентов с ИИ на фоне онкопатологии составила 8,2% [46]. Однако в аутопсийном исследовании *F. Graus et al.* (1985) частота верификации НБТЭ у больных с ИИ была в 2 раза выше и составила 16,4%, что указывает на сложности прижизненной диагностики данного состояния [9]. Весьма вероятно, что распространенность НБТЭ у пациентов с ИИ и ОЗ еще выше. К данному заключению приводят результаты исследования *J.M. Seok et al.* (2010), в котором при помощи транскраниальной доплерографии билатеральные микроэмболические сигналы были зарегистрированы у 57,9% пациентов с ИИ на фоне ОЗ [47]. Летальность при развитии инсульта у пациентов с ОЗ и НБТЭ может достигать 80% [46]. Так как трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), как правило, не позволяет верифицировать диагноз НБТЭ, необходимо выполнение чреспищеводной ЭхоКГ [48]. Со времени первого описания в 1888 году *R. Zeigler* стерильных вегетаций на створках сердечных клапанов, НБТЭ описан у пациентов с системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом и ОЗ, что необходимо учитывать при выявлении данной патологии [49]. Обнаружение вегетаций на клапанном аппарате у пациентов с ОЗ и ИИ никак не исключает инфекционную природу данных изменений, тем более

что лечение ОЗ предрасполагает к их развитию. Более того, больные онкологической патологией нередко получают иммуносупрессивную терапию и являются носителями венозных катетеров, следовательно, находятся в группе риска развития инфекционного эндокардита [50]. *A.A. Milta et al.* (2016) описан клинический случай полного регресса НБТЭ у пациента с немелкоклеточным раком легких и развившимся ИИ на фоне таргетной терапии эрлотинибом и антикоагулянтной терапии эноксапарином [51]. Тем не менее в настоящее время оптимальная антитромботическая терапия в отношении профилактики повторных цереброваскулярных событий у данных пациентов неясна.

Инсулинорезистентность, сахарный диабет, курение, ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия индуцируют воспаление, являющееся объединяющим механизмом кардиоваскулярных и ОЗ [52–57]. Более того, лучевая терапия, которая входит в схемы лечения ОЗ, ускоряет атеросклероз коронарных и брахиоцефальных артерий, что может стать причиной развития ИИ [58]. В сочетании с провоспалительными эффектами лучевая терапия в течение нескольких месяцев может дестабилизировать существующие атеросклеротические бляшки, которые могут явиться источником острой церебральной ишемии [59]. Кроме артерий лучевая терапия может вызывать повреждение миокарда и перикарда, а иммунотерапия может быть причиной миокардита и васкулита и тем самым приводить к возникновению ИИ [60].

Учитывая значительную роль провоспалительных цитокинов в формировании реакции воспаления сосудистой стенки и, как следствие, цереброваскулярных и кардиоваскулярных событий, особый интерес представляет таргетная терапия [57]. Так, в исследовании *CANTOS* с целью снижения риска фатальных и нефатальных ИИ и инфарктов миокарда (ИМ) у пациентов, перенесших ИМ с наличием высоких значений С-реактивного белка, применяли моноклональное антитело к интерлейкину-1 β (канакинумаб) [61]. Было установлено, что применение канакинумаба в дозе 150 мг каждые 3 месяца приводит к значительному снижению риска повторных кардиоваскулярных событий независимо от снижения уровня холестерина [61]. Результаты данного исследования могут явиться отправной точкой поиска новых терапевтических стратегий предотвращения цереброваскулярных и кардиоваскулярных событий у пациентов с ИИ на фоне ОЗ.

Кроме того, что ОЗ являются независимым фактором риска ИИ, злокачественные новообразования увеличивают риск развития фибрилляции предсердий, что необходимо учитывать во время лечения больных с ИИ на фоне ОЗ [50]. В настоящее время остается неясным вопрос выбора оптимальной антитромботической терапии в качестве вторичной профилактики у больных с ИИ на фоне ОЗ. В исследовании *J.M. Seok et al.* (2010) у пациентов с возникшим инсультом на фоне ОЗ применение антикоагулянтов сопровождалось снижением уровня D-димера в крови [47]. Показатель выживаемости больных с ИИ и ОЗ в исследовании *OASIS-CANCER* был значительно лучше в случае снижения показателя D-димера на фоне применения антикоагулянтной терапии [62]. В настоящее время два исследования показали безопасность и эффективность ингибиторов Ха-фактора (эдоксабан и аписксабан) в отношении предотвращения венозных тромбозов эмболических событий у пациентов с онкологической

патологией [63, 64]. Однако подобные исследования у пациентов с ИИ на фоне ОЗ отсутствуют. Так как тромбы, извлеченные эндovasкулярно из крупных артерий головного мозга у пациентов с ОЗ, на 47% состоят из тромбоцитов, антитромбоцитарные препараты могут быть эффективны в качестве профилактики повторных цереброваскулярных событий в данной группе больных [43]. В настоящее время продолжается исследование ENCHASE, целью которого является сравнение эффективности и безопасности перорального применения эдоксабана с инъекционным введением энноксапарина у больных с КИ на фоне онкопатологии [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, причиной развития ишемического инсульта могут быть как сам онкологический процесс, так и средства и методы лечения такового. Несмотря на то что у 10–20% пациентов с криптогенным инсультом выявляют онкологические заболевания, в настоящее время остается открытым вопрос, должны ли пациенты с криптогенным ишемическим инсультом проходить скрининг на скрытую онкологическую патологию и если да, то в каком объеме [7, 8]. Например, скрининг при помощи компьютерной томографии всего тела на «скрытую онкологию» у пациентов с веноз-

ным тромбоэмболическим синдромом дал результат только в 4,5% случаев, что статистически значимо не превысило диагностической значимости стандартного обследования с показателем 3,2% ($p=0,2$) [66]. Типичными радиологическими паттернами ишемического инсульта у больных с онкологическими заболеваниями являются множественные очаги острой церебральной ишемии в разных сосудистых бассейнах, которые могут указывать на кардиоэмболическую природу и в частности небактериальный тромботический эндокардит. Прижизненная диагностика причин криптогенного инсульта у пациентов с онкологической патологией крайне сложна. Так как одной из ведущих причин криптогенного инсульта на фоне онкологического заболевания является небактериальный тромботический эндокардит, целесообразно выполнение чреспищеводной эхокардиографии в связи с низкой чувствительностью трансторакальной эхокардиографии. Приведенные причины создают предпосылки острой необходимости проведения исследований в направлении поиска оптимальных средств вторичной профилактики ишемического инсульта и других тромботических событий у пациентов с онкологическими заболеваниями.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–438. PMID: 24646875 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7)
- Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35–41. PMID: 7678184 <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- Harloff A, Schlachetzki F. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018;379(10):986–987. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>
- Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1906–1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>
- ATrial cardiopathy and antithrombotic drugs in prevention after cryptogenic stroke (ARCADIA). 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03192215>. [Accessed Jul 09,2021]
- Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source (ATTICUS). 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427126> [Accessed Jul 09,2021]
- Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, et al. Prevalence and overlap of potential embolic sources in patients with embolic stroke of undetermined source. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012858. PMID: 31364451 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012858>
- Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS One.* 2012;(9):7:e44959. PMID: 22984594 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044959>
- Graus F, Rogers LR, Posner JM. Cerebrovascular complication in patients with cancer. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(1):16–35. PMID: 3965856 <https://doi.org/10.1097/00005792-198501000-00002>
- Gon Y, Okazaki S, Terasaki Y, Sasaki T, Yoshimine T, Sakaguchi M, et al. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(4):280–287. PMID: 27081658 <https://doi.org/10.1002/acn3.291>
- Chen PC, Muo CH, Lee YT, Yu YH, Sung FC. Lung cancer and incidence of stroke: a population-based cohort study. *Stroke.* 2011;42(11):3034–3039. PMID: 21903961 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.615534>
- Navi BB, Kasner SE, Elkind MSV, Cushman M, Bang OY, DeAngelis LM. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2021;52(3):1121–1130. PMID: 33504187 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032002>
- Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic signatures in cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1378–1386. PMID: 31577882 <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1905447>
- Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640–649. PMID: 32786189 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>
- Navi BB, Howard G, Howard VJ, Zhao H, Judd SE, Elkind MSV, et al. New diagnosis of cancer and the risk of subsequent cerebrovascular events. *Neurology.* 2018;90(23):e2025–e2033. PMID: 29728524 <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005636>
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):926–938. PMID: 28818202 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.047>
- Navi BB, Singer S, Merkler AE, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, et al. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45(8):2292–2297. PMID: 24994717 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005784>
- Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke.* 2017;48(4):867–872. PMID: 28265016 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>
- Navi BB, DeAngelis LM, Segal AZ. Multifocal strokes as the presentation of occult lung cancer. *J Neurooncol.* 2007;85(3):307–309. PMID: 17611718 <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9419-y>
- Navi BB, Kawaguchi K, Hriljac I, Lavi E, DeAngelis LM, Jamieson DG. Multifocal stroke from tumor emboli. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1174–1175. PMID: 19752313 <https://doi.org/10.1001/archneur.2009.172>
- Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand.* 2009;119(1):1–16. PMID: 18616624 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01059.x>
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Tagawa ST, et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood.* 2019;133(8):781–789. PMID: 30578253 <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-860874>
- Selvik HA, Bjerkreim AT, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Kvistad CE. When to screen ischaemic stroke patients for cancer. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(1-2):42–47. PMID: 29402826 <https://doi.org/10.1159/000484668>
- Gon Y, Sakaguchi M, Takasugi J, Kawano T, Kanki H, Watanabe A, et al. Plasma D-dimer levels and ischaemic lesions in multiple vascular regions can predict occult cancer in patients with cryptogenic stroke. *Eur J Neurol.* 2017;24(3):503–508. PMID: 28026909 <https://doi.org/10.1111/ene.13234>
- Cocho D, Gendre J, Boltes A, Espinosa J, Ricciardi AC, Pons J, et al. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(6):1324–1328. PMID: 25881772 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.006>
- Navi BB, Singer S, Merkler AE, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, et al. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45(8):2292–2297. PMID: 24994717 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005784>
- Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Seo WK, Kim GM, Ahn MJ, et al. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *Stroke.* 2020;22(1):1–10 PMID: 32027788 <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02278>

51. Mitma AA, Varghese JG, Witt D, Zarich SW. Stroke and a valvular lesion in a patient with stage IV non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016215317. PMID: 27247207 <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215317>
52. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860–867. PMID: 12490959 <https://doi.org/10.1038/nature01322>
53. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S140–146. PMID: 18240538 <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x>
54. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96(9):939–949. PMID: 15890981 <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163635.62927.34>
55. Frayn K, Bernard S, Spalding K, Arner P. Adipocyte triglyceride turnover is independently associated with atherogenic dyslipidemia. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e003467. PMID: 23516323 <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003467>
56. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Johnson RJ. The immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27(11):1327–1337. PMID: 25150828 <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu142>
57. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002;106(16):2067–2072. PMID: 12379575 <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034509.14906.ae>
58. Campen CJ, Kranick SM, Kasner SE, Kessler SK, Zimmerman RA, Lustig R, et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors. *Stroke.* 2012;43:3035–3040. PMID: 22968468 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.661561>
59. Xu J, Cao Y. Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol.* 2014;2(4):183–192. PMID: 25337087 <https://doi.org/10.1159/000363068>
60. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):38. PMID: 32382051 <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>
61. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J.* 2017;377(12):1119–1131. PMID: 28845751 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
62. Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, Kim S, Seok JM, Jang HM, et al. Hypercoagulability and mortality of patients with stroke and active cancer: the OASIS-CANCER study. *J Stroke.* 2017;19(1):77–87. PMID: 28030894 <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00570>
63. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378:615–624. PMID: 29231094 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>
64. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599–1607. PMID: 32223112 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>
65. Edoxaban for the treatment of coagulopathy in patients with active cancer and acute ischemic stroke: a pilot study. (ENCHASE Study) (ENCHASE). 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03570281> [Accessed Jul 09, 2021]
66. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015; 373:697–704. PMID: 26095467 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506623>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рамазанов Ганипа Рамазанович

кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>, ramazanovgr@sklif.mos.ru;

45%: поиск и анализ данных литературы, обобщение результатов, написание рабочего варианта рукописи, форматирование текстового материала

Ковалева Элла Александровна

кандидат медицинских наук, старший преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>, kovalevaea@sklif.mos.ru;

30%: поиск и анализ данных литературы, написание рабочего варианта рукописи

Шамалов Николай Анатольевич

доктор медицинских наук, директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, главный внештатный невролог Департамента здравоохранения г. Москвы;

<https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>, shamalovn@gmail.com;

25%: обобщение результатов, редактирование текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Oncologic Diseases as a Risk Factor for Cryptogenic Stroke

G.R. Ramazanov¹, E.A. Kovaleva¹ ✉, N.A. Shamalov²

Educational Department

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russian Federation

² Federal Center of Brain and Neurotechnologies FMBA of Russia

1, bld. 10 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russian Federation

✉ **Contacts:** Ella A. Kovaleva, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Educational Department, Neurologist of the Neurological Department for Patients With Acute Cerebrovascular Accidents and Resuscitation and Intensive Care Unit of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: kovalevaea@sklif.mos.ru

BACKGROUND Acute cerebrovascular accidents in general, and ischemic stroke (IS) in particular, are multifactorial diseases with extremely heterogeneous and numerous risk factors. Currently, despite the development of diagnostic technologies, in approximately 25% of patients with IS, it is not possible to establish the causes and mechanism of its development (the so-called cryptogenic stroke (CS)). As a result, the optimal antithrombotic therapy as a secondary prevention in this group of patients remains unclear. It was found that in 10–20% of patients with CS, a detailed examination reveals oncological disease (OD). It is highly likely that the prevalence of OD-related IS will increase. The US National Cancer Registry has shown a decrease in mortality in patients with the most common forms of OD (lung, breast and prostate cancer). Active OD is a proven risk factor for both IS and other thrombotic events. Nevertheless, about 50% of IS in patients with OD are classified as cryptogenic, which significantly exceeds this indicator in patients without OD. This is associated with the difficulties of intravital diagnosis of the pathogenetic mechanism of IS in patients with OD.

AIM OF STUDY Raising the awareness of neurologists about the causes, pathogenetic mechanisms of development and methods of diagnosing IS in patients with OD.

MATERIAL AND METHODS To achieve this goal, the results of scientific research on OD as a risk factor for CS were analyzed. The literature search was carried out in electronic search engines Scopus, eLibrary, PubMed by keywords: ischemic stroke, cryptogenic stroke, cancer, pathogenesis of ischemic stroke. Scientific articles published between 1856 and 2021 were selected for analysis, 45% of the analyzed papers on the topic of CS were published not earlier than 5 years ago.

CONCLUSION The cause of the development of ischemic stroke can be both the oncological process itself and the means and methods of treating it. Despite the fact that in 10–20% of patients with cryptogenic stroke OD is diagnosed, the question remains whether patients with cryptogenic ischemic stroke should be screened for latent oncological pathology, and if so, how full should the screening be. Typical radiological patterns of ischemic stroke in patients with OD are multiple foci of acute cerebral ischemia in different vascular areas, which may indicate a cardioembolic nature and, in particular, non-bacterial thrombotic endocarditis. Lifetime diagnosis of the causes of cryptogenic stroke in patients with OD is extremely difficult. Since nonbacterial thrombotic endocarditis is one of the leading causes of cryptogenic stroke in the setting of cancer, it is advisable to perform transthoracic echocardiography due to the low sensitivity of transthoracic echocardiography.

Keywords: ischemic stroke, cryptogenic stroke, oncologic disease, pathogenesis of ischemic stroke

For citation Ramazanov GR, Kovaleva EA, Shamalov NA. Oncologic Diseases as a Risk Factor for Cryptogenic Stroke. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(4):778–786. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-778-786> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Ganipa R. Ramazanov	Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6824-4114 , ramazanovgr@sklif.mos.ru; 45%, search and analysis of literature data, generalization of results, writing a working version of a manuscript, formatting text material
Ella A. Kovaleva	Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Educational Department, Neurologist of the Neurological Department for Patients With Acute Cerebrovascular Accidents, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-8490-1417 , kovalevaea@sklif.mos.ru; 30%, search and analysis of literature data, writing a working version of a manuscript
Nikolay A. Shamalov	Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Cerebrovascular Disorders and Stroke, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Chief Freelance Neurologist of the Moscow Department of Health; https://orcid.org/0000-0001-6250-0762 , shamalovn@gmail.com; 25%, generalization of results, editing of a manuscript

Received on 22.07.2021

Review completed on 31.08.2021

Accepted on 28.09.2021

Поступила в редакцию 22.07.2021

Рецензирование завершено 31.08.2021

Принята к печати 28.09.2021