

## — КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 616.831-005.4

DOI 10.25587/SVFU.2023.50.87.001

*Л.В. Аммосова, С.А. Чугунова***ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА  
ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

*Аннотация.* Злокачественные новообразования ассоциированы с повышенным риском развития острых нарушений мозгового кровообращения. В данной статье приведен обзор литературы о нарушениях гемостаза при онкологических процессах у пациентов с ишемическим инсультом. Рак-ассоциированный инсульт может развиваться по нескольким причинам, включая прямое воздействие опухоли, а также опосредованно через развитие нарушений коагуляции крови, сопутствующих инфекционных заболеваний или осложнений противоопухолевой терапии. Одним из наиболее распространенных патогенетических механизмов является ассоциированная с раком коагулопатия. Синдром Труссо является вариантом паранеопластического синдрома, характеризующийся состоянием гиперкоагуляции с развитием тромбозов, предшествующих диагностике злокачественного новообразования или развивающихся одновременно с ним. Для церебральной ишемии при синдроме Труссо характерен мультифокальный паттерн поражения по данным нейровизуализации. На сегодняшний день отсутствуют четкие диагностические критерии рак-ассоциированного инсульта, который нередко является одним из первых клинических проявлений онкологического процесса. По данным различных исследований, лабораторные маркеры гиперкоагуляции могут служить предикторами недиагностированного ранее злокачественного новообразования у пациентов с криптогенным ишемическим инсультом. В настоящее время предпринимается все больше попыток разработки диагностических шкал, основанных на клинических и нейровизуализационных характеристиках инсульта, для выявления скрытого онкологического процесса. Другой важной стороной вопроса остается отсутствие научно обоснованных рекомендаций по лечению ишемического инсульта, ассоциированного с раком. Учитывая распространенность инсульта у онкологических пациентов, потенциально неблагоприятные функциональные прогнозы, более высокие показатели постинсультной смертности и высокую частоту рецидивов, требуются дальнейшие исследования данной проблемы.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт, злокачественные новообразования, гиперкоагуляция, коагулопатия, синдром Труссо, паранеопластический синдром.

---

*АММОСОВА Лия Васильевна* – аспирант кафедры «Неврология и психиатрия» медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Адрес: Россия, г. Якутск. Контакт. тел: 8-964-4153301. E-mail: l\_v\_d@mail.ru

*АММОСОВА Лия Васильевна* – post-graduate student, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia. E-mail: l\_v\_d@mail.ru

*ЧУГУНОВА Саргылана Афанасьевна* – канд. мед. наук, доцент кафедры «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» ФПОВ, медицинского института, СВФУ им. М.К. Аммосова. Адрес: Россия, Якутск. E-mail: sa.chugunova@mail.ru

*CHUGUNOVA Sargylana Afanasievna* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Education of Doctors, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia. E-mail: sa.chugunova@mail.ru

*L. V. Ammosova, S. A. Chugunova*

## ISCHEMIC STROKE AND HEMOSTASIS DISORDERS IN ONCOLOGICAL PROCESS: A LITERATURE REVIEW

*Abstract.* Malignant neoplasms are associated with an increased risk of developing acute cerebrovascular accidents. This article provides a review of the literature on hemostatic disorders during oncological processes in patients with ischemic stroke. Cancer-associated stroke can develop for several reasons, including direct effects of the tumor, as well as indirectly through the development of blood coagulation disorders, concomitant infectious diseases, or complications of antitumor therapy. One of the most common pathogenetic mechanisms is cancer-associated coagulopathy. Trousseau syndrome is a variant of paraneoplastic syndrome, characterized by a state of hypercoagulability with the development of thrombosis that precedes the diagnosis of a malignant neoplasm or develops simultaneously with it. Cerebral ischemia in Trousseau's syndrome is characterized by a multifocal pattern of lesions according to neuroimaging data. 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. According to various studies, laboratory markers of hypercoagulability can serve as predictors of previously undiagnosed malignancy in patients with cryptogenic ischemic stroke. Currently, more and more attempts are being made to develop diagnostic scales based on clinical and neuroimaging characteristics of stroke to identify hidden oncological processes. Another important aspect of the issue remains the lack of evidence-based recommendations for the treatment of ischemic stroke associated with cancer. Given the prevalence of stroke in cancer patients, potentially poor functional prognoses, higher rates of post-stroke mortality and high relapse rates, further research into this issue is required.

*Keywords:* ischemic stroke, cancer, hypercoagulability, coagulopathy, Trousseau's syndrome, paraneoplastic syndrome.

### **Введение.**

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются актуальной медико-социальной проблемой [1 – 3]. Инсульт занимает ведущие позиции в структуре причин смертности и инвалидизации во всем мире [1, 3 – 5]. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость данной патологией составляет от 76 до 119 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от территории [5]. В Российской Федерации распространенность ОНМК составляет 2,5 – 3,5 случаев на 1000 населения в год [6]. При этом на долю ишемических инсультов (ИИ) приходится до 85 % от всех ОНМК [1,4].

Церебральный инсульт является мультифакторным заболеванием [3]. Гиперкоагуляционные нарушения являются одной из возможных причин эмболического инсульта из неустановленного источника [7]. По данным литературы, распространенность таких инсультов в структуре острых нарушений мозгового кровообращения составляет до 21 % [8]. При этом примерно четверть всех ишемических инсультов являются криптогенными [9], а у молодых лиц их частота достигает 40 % [10].

Большая распространенность криптогенного ИИ и коагулопатий неуточненного генеза при ИИ в молодом возрасте при малом количестве исследований системы гемостаза обосновывает необходимость ее комплексного исследования, включая тромбоцитарно-сосудистое звено, свертывающую и фибринолитическую системы, показатели воспаления и гомоцистеина, усиливающие протромботический потенциал [11].

Известен факт, что пациенты со злокачественными новообразованиями (ЗНО) подвержены повышенному риску развития ИИ после постановки диагноза [12] и, наоборот, ИИ вследствие рак-ассоциированной гиперкоагуляции может быть первым проявлением онкологического процесса [13, 14].

**Цель исследования:** анализ литературы о нарушениях гемостаза при онкологических процессах у пациентов с ишемическим инсультом.

**Методы исследования.**

Проведен поиск литературы в базах Pubmed за период 2017 – 2023 гг. по следующим ключевым словам: «инсульт», «ишемический инсульт», «злокачественное новообразование», «синдром Труссо», «коагулопатия», «гиперкоагуляция», «паранеопластический синдром».

**Результаты и обсуждение.**

*Патогенетические механизмы развития рак-ассоциированного инсульта.* Многие виды злокачественных новообразований могут быть ассоциированы с развитием как ишемических, так и геморрагических инсультов. ЗНО могут быть причиной инсульта вследствие прямого воздействия опухоли (например инвазии артерий и венозных синусов, эмболии, сдавления кровеносных сосудов, отека головного мозга, кровоизлияния в опухоль) или опосредованно через нарушения коагуляции крови, а также вследствие развития сопутствующих инфекционных осложнений [15].

Риск развития ИИ у пациентов с ЗНО повышается не только в связи с рак-ассоциированной коагулопатией, но и на фоне проводимой комбинированной противоопухолевой терапии и септического эндокардита вследствие сопутствующей инфекции. Тем не менее во многих случаях остается сложной задачей установить, вызван ли инсульт самим раком и его осложнениями или его лечением [15].

Ранее предполагалось, что основной этиологической причиной ИИ при ЗНО является небактериальный тромботический эндокардит [16], однако в последние годы, по данным большого количества исследований, наиболее частой причиной развития церебральной ишемии признается внутрисосудистая коагулопатия *in situ* [12].

Патогенез артериальных тромботических событий при раке сложен и включает в себя образование опухоль-ассоциированных прокоагулянтных факторов, таких как тканевой фактор (связывается с фактором VII) и раковый прокоагулянт, а также высвобождение воспалительных цитокинов и фактора роста эндотелия сосудов, различные изменения в функции тромбоцитов, повреждение и дисфункцию эндотелия, которые в совокупности приводят к гиперкоагуляции. [12, 15].

Состояние гиперкоагуляции у пациентов с ЗНО возникает в результате активации опухолевыми клетками каскада свертывания крови. Опухолевые клетки вырабатывают цитокины, которые способствуют свертыванию крови и подавляют антикоагулянтную активность, тем самым вызывая инсульт у онкологических больных. Головной мозг является органом-мишенью при развитии диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии (ДВС-синдрома) у онкологических больных [17].

*Особенности клинических проявлений инсульта при злокачественных новообразованиях.* Стоит отметить, что определение клинических характеристик инсульта у онкологических больных сопряжено с трудностями в связи с участием в патогенезе инсульта как традиционных, так и ассоциированных с раком механизмов [12]. Криптогенный подтип инсульта у данной категории больных может достигать до 53 % и превышает таковой в общей популяции. При этом выявить скрытую злокачественную опухоль у пациентов с криптогенным инсультом остается сложной задачей из-за отсутствия четких системных проявлений, очевидных клинических данных и эффективных методов [18].

Последнее крупномасштабное популяционное исследование показало, что повышенный риск артериальных тромбоэмболических событий начинается за 5 месяцев до официальной диагностики рака и достигает пика за 1 месяц до постановки диагноза [19]. Интервал времени от диагностики рака до проявления инсульта значительно варьирует и зависит также от типа рака [15]. Поскольку развитие инсульта существенно влияет на прогноз онкологического заболевания, раннее обнаружение ЗНО у таких пациентов является критически важной задачей [15].

Наиболее распространенным типом ЗНО у пациентов с рак-ассоциированным ИИ, по данным ряда авторов, является рак легких [18, 20, 21]. Другие проведенные исследования

показали, что рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак молочной и предстательной железы также сопряжены с высоким риском развития инсульта [15].

В недавних исследованиях было продемонстрировано, что пациенты с активным раком имеют более высокий показатель постинсультной смертности в краткосрочном и долгосрочном периодах, что согласуется с более ранними работами [22, 23]. В исследовании К.Р. Lee, Н.С. Huang и соавт. также была выявлена более высокая частота рецидивов инсульта у онкологических пациентов [22].

Диагностика рак-ассоциированного ишемического инсульта у пациентов с ЗНО требует дифференциального диагноза с другими паранеопластическими синдромами. Известны случаи, когда под маской острого цереброваскулярного события у больных со злокачественными новообразованиями скрывалась паранеопластическая мозжечковая дегенерация [24]. Паранеопластические синдромы представляют собой иммунно-опосредованные последствия отдаленного рака в результате выработки аутоантител против антигенов, экспрессируемых опухолью. К паранеопластическим синдромам центральной нервной системы (ЦНС), ассоциированных с онконейрональными антителами относятся, например, лимбический энцефалит, подострая мозжечковая дегенерация [25]. В исследовании группы из 24 пациентов с паранеопластической мозжечковой дегенерацией, проведенном А. Vogrig, А. Bernardini и соавт., нистагм и атаксия в 8 % случаев имели внезапное начало и имитировали клиническую картину ишемического инсульта в вертебро-базилярном бассейне [24]. Авторы также изучили другие случаи установленной паранеопластической мозжечковой дегенерации со сверхострым началом. Из 12 таких зарегистрированных случаев ни в одном не было нейровизуализационных признаков острого нарушения мозгового кровообращения [24].

Таким образом, данные нейровизуализации, а также определение онконейрональных антител в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) имеют определяющее значение в диагностике паранеопластических неврологических синдромов [25].

В настоящее время состояние гиперкоагуляции, приводящего к необъяснимым тромботическим событиям, которые либо предшествуют диагностике злокачественного новообразования, либо возникают вместе с ним, описывают как синдром Труссо (Trousseau's syndrome) [26]. Синдром Труссо является паранеопластическим синдромом, вызванным отдаленными последствиями рака [17].

Данные многочисленных исследований показывают, что для церебральной ишемии при синдроме Труссо характерен мультифокальный паттерн поражения по данным нейровизуализации [18, 20, 21, 27-29].

А.М. Nouh, I. Staff и соавт. [18] показали, что вовлечение трех территорий сосудистого русла головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме DWI с высокой специфичностью обнаруживалось у пациентов с синдромом Труссо, а также наблюдалось у каждого четвертого пациента со злокачественной опухолью. Полученный показатель в 6 раз превосходил таковой у пациентов с ИИ и фибрилляцией предсердий (ФП), у которых доминировали поражения только в двух очагах [18].

В исследовании L.Guo, L.Wang и соавт. [27] было продемонстрировано, что среди 12 пациентов с криптогенным инсультом и впоследствии диагностированным в течение 6 месяцев после выписки из стационара злокачественным новообразованием, у 11 пациентов был ИИ с вовлечением более чем одного сосудистого бассейна головного мозга, причем наиболее часто выявлялась МР-картина ишемии в двух зонах. Учитывая, что инфаркты как минимум двух территорий предполагают также кардиогенный источник эмболии, авторы исследования сделали вывод о том, что характеристики инфаркта мозга на МРТ при синдроме Труссо нельзя назвать уникальными [27].

В исследовании L. Вао и соавт., проведенном среди 31 пациентов с синдромом Труссо и церебральным ишемическим инсультом, наиболее часто наблюдались рак желудка (29,0 %) и рак

легких (22,6 %) [30]. Другие локализации ЗНО включали: рак толстой кишки (9,6 %), яичников (9,6 %), желчного пузыря (6,5 %), поджелудочной железы (6,5 %), пищевода (6,5 %), шейки матки (6,5 %), щитовидной железы (3,2 %) [30].

*Диагностические критерии.* Растет количество исследований, подтверждающих высокие показатели Д-димера у больных с синдромом Труссо [20, 21, 27, 28]. Высказываются предположения о его прогностической роли в краткосрочной и долгосрочной перспективах.

В нескольких исследованиях повышенный уровень раннего Д-димера был независимо ассоциирован со смертностью и плохим функциональным исходом у пациентов с активным раком, перенесших инсульт [31, 32].

Имеются данные о влиянии на долгосрочный прогноз у этой группы пациентов уровня сывороточного альбумина [31, 33]. Хотя результаты проведенных анализов свидетельствуют также о повышении СРБ [20, 28] и снижении уровня фибриногена [21, 28], неясно, обладают ли они прогностической значимостью в отношении исходов инсульта, ассоциированного с ЗНО. При этом Д-димер остается единственным достоверным биомаркером, связанным с рецидивом ИИ у больных с активным солидным раком [34].

Тем не менее в настоящее время связь гемореологических изменений и нарушений микроциркуляции с клинической картиной ишемического инсульта остается во многом неясной [35].

В ряде исследований были продемонстрированы более высокие риски рецидива ИИ у больных с повышенным уровнем Д-димера [36, 37]. Высокие показатели данного маркера так же были ассоциированы с плохим функциональным исходом и высокой летальностью [37-40].

По результатам мета-анализа 9 исследований, проведенного Jing Zhang, Lin Liu и соавт. [37], повышенный уровень Д-димера, установленный в первые 24 часа после артериального ИИ, был связан с рецидивом инсульта по данным диффузионно-взвешенной МРТ в период 5 суток, повышенным уровнем смертности в период 30 суток, плохим функциональным исходом как на 30-й, так и на 90-й день заболевания [37].

Пациенты с повышенными уровнями нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (NLR), ферритина, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена также имеют более высокий риск инсульта и потенциально худшие клинические исходы. Указанные риски приравниваются к традиционным факторам риска, таким как курение, сахарный диабет, инфаркт миокарда и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [41, 42].

По данным нескольких исследований, маркеры коагуляции и гемостатической активности крови (т.н. профиль МОСНА) могут являться лабораторными предикторами скрытых злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов с криптогенным подтипом ИИ [7, 43, 44]. Исследования профиля МОСНА включают определение уровней Д-димера в сыворотке крови, фрагмента протромбина 1,2, комплекса тромбин-антитромбин и мономер фибрина [44].

Так, в обсервационном исследовании D. Ellis, S. Rangaraju и соавт. [43] показали, что у пациентов с эмболическим инсультом из неустановленного источника (ESUS) наличие аномалии более двух показателей профиля МОСНА наблюдались у 55 % испытуемых. При этом в этой группе пациентов по сравнению с группой без отклонений в показателях более часто диагностировались ФП (26 % против 0 %), рецидив инсульта (26 % против 0 %) и злокачественные новообразования (17 % против 0 %) с медианой наблюдения 1,4 года [43].

В более позднем исследовании M. Liu, D. Ellis и соавт. [7] сообщили, что из 236 пациентов с эмболическим инсультом из неустановленного источника у 104 человек (44 %) были выявлены аномалии более двух показателей профиля МОСНА. При этом в группе больных с аномальной панелью с медианой наблюдения в 10 месяцев значительно чаще диагностировались злокачественные новообразования, гиперкоагуляционные состояния и венозные тромбэмболические события (ВТЭ) (13 % против 1 %; 7 % против 0 %; 5 % против 0 % соответственно). Примечательно, что в отличие от предшествующего исследования, в этом исследовании фибрилляция предсердий не была ассоциирована с отклонениями в профиле МОСНА [7].

К схожим результатам пришли F. Nahab, V. Sharashidze и соавт. [44] в анализе панели МОСНА у 132 пациентов с криптогенным инсультом, в котором у 40 % пациентов наблюдались повышения двух или более маркеров. Как и в вышеописанном исследовании, аномалии показателей МОСНА были значимо связаны со скрытым злокачественным новообразованием (21 % против 0 %), ВТЭ, гиперкоагуляционными состояниями, но не с ФП. Медиана наблюдения составила 10 месяцев [44].

Y. Hasegawa и T. Setoguchi [45] разработали шкалу для выявления инсульта, ассоциированного с раком, и назвали ее оценкой Труссо. Согласно данной шкале, при высокой концентрации Д-димера и множественном характере поражений при нейровизуализации головного мозга насчитывалось 2 балла, по 1 баллу засчитывалось при наличии активного рака, количестве тромбоцитов менее 150 и женском поле пациента. Оценка по шкале Труссо равная и превышающая 3 балла свидетельствовала о рак-ассоциированном инсульте с вероятностью 50,3 % с общей выживаемостью 50 дней [45].

*Лечение инсульта, влияющее на гемостаз, и ЗНО.* Учитывая неблагоприятные функциональные исходы и низкую выживаемость у больных с рак-ассоциированным инсультом, чрезвычайно важной является проблема адекватной терапии у этих пациентов. Хотя количество публикаций об инсульте, связанном с раком, продолжает расти, научно обоснованных рекомендаций по лечению рак-ассоциированного инсульта не существует [15]. Согласно текущим рекомендациям активный рак не должен рассматриваться как противопоказание к внутривенному тромболизису и эндоваскулярной тромбэктомии [12].

Применение нефракционированного гепарина более предпочтительно по сравнению с варфаринном с целью снижения частоты тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями и, следовательно, частоты ишемических инсультов [15]. Однако недавнее рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее эффекты нефракционированного гепарина (НМГ) и пероральных антикоагулянтов (ПОАК), показало, что их эффективность является сопоставимой и ПОАК могут быть альтернативным вариантом лечения онкологических больных для профилактики ВТЭ [46].

### **Выводы.**

Таким образом, проблема рак-ассоциированного инсульта является актуальной вследствие тяжести течения заболевания, отсутствия в настоящее время хорошо обоснованных диагностических критериев. Основным патогенетическим механизмом острых нарушений мозгового кровообращения на фоне злокачественных новообразований является коагулопатия *in situ*.

Инсульт, ассоциированный с раком, характеризуется мультифокальным поражением, изменениями в лабораторных показателях, в частности таких как уровень Д-димера, количество тромбоцитов и других. Для неврологов целесообразно применять в клинической практике такие диагностические тесты, как панель МОСНА и шкала Труссо для выявления рак-ассоциированного инсульта, особенно у пациентов с эмболическим инсультом из неустановленного источника (ESUS).

### **Литература**

1. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта / Н.А. Шамалов, Л.В. Стаховская, О.А. Клочихина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, вып. 3. – С. 5 – 10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190325>
2. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, вып. 1. – С. 4 – 10. DOI:10.17116/profmed20182114-10

3. Ишемический инсульт как комплексное полигенное заболевание / Б.В. Титов, Н.А. Матвеева, М.Ю. Мартынов, О.О. Фаворова // Молекулярная биология. – 2015. – Т.49, вып. 2. – С. 224 – 248. DOI: 10.7868/S0026898415020135
4. Хасанова Л.Т. Генетические факторы развития инсульта / Л.Т. Хасанова // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т. 3, вып. 7. – С. 34 – 36.
5. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина в России / Н.А. Супонева, Д.Г. Юсупова, Е.С. Жирова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, вып. 4. – С. 36 – 39. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-36-39>
6. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России / П.А. Мачинский, Н. А. Плотнокова, В. Е. Ульянкин [и др.] // Медицинские науки. Патологическая анатомия. – 2019. – Т. 3, вып. 50. – С. 112 – 132. DOI 10.21685/2072-3032-2019-2-11
7. Liu, M., Ellis, D. et al. (2021), “The Utility of the Markers of Coagulation and Hemostatic Activation Profile in the Management of Embolic Strokes of Undetermined Source”, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*[Online], Vol. 30, no. 3, p. 105592. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105592>
8. Bushnell, C.D. and Goldstein, L.B. (2000), “Diagnostic Testing for Coagulopathies in Patients With Ischemic Stroke”, *Stroke* [Online], Vol. 31, no. 12, P. 3067-78. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.12.3067>
9. Salehi Omran, S., Hartman, A., Zakai, N.A. and Navi, B.B. (2021), “Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What?”, *Stroke* [Online], Vol. 52, no. 5. P. 1874–1884. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360>
10. Alakbarzade, V., Taylor, A. et al. (2018), “Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke and TIA”, *Stroke Vasc Neurol.* [Online], Vol. 3, no.4, P.231–236. DOI: 10.1136/svn-2018-000169
11. Показатели гемостаза, воспаления и гомоцистеин при ишемическом инсульте в молодом возрасте / Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, А.А. Шабалина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, вып. 12. – С. 25 – 33. DOI: 10.17116/jnevro201711712225-33
12. Bang, O.Y., Chung, J.W. et al. (2020), “Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms”, *Journal of Stroke* [Online], Vol. 22, no. 1, pp. 1 – 10. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02278>.
13. Kim, S.J., Park, J.H. et al. (2012), “Clues to Occult Cancer in Patients with Ischemic Stroke” // *PLoS One* [Online], Vol. 7, no. 9, P. e44959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044959>
14. Taccone, F.S., Jeanette, S.M. and Bleicic, S.A. (2008), “First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer”, *Journal of Stroke&Cerebrovascular Diseases*[Online], Vol. 17, no. 4, pp. 169 – 174. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.007>
15. Dardiotis, E., Aloizou, A. M. et al. (2019), “Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review)”, *International Journal of Oncology* [Online], Vol.54, no.3, pp. 779 – 796. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4669>
16. Graus, F., Rogers, L.R. and Posner, J.B. (1985), “Cerebrovascular complications in patients with cancer”, *Medicine* [Online], Vol. 64, no. 1, pp. 16 – 35. <https://doi.org/10.1097/00005792-198501000-00002>
17. Terashi, H., Uchiyama, S. and Iwata, M. (2008), “Stroke in cancer patients”, *Brain Nerve* [Online], vol. 60, no.2, pp. 143 – 147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18306662/>
18. Nouh, A.M., Staff, I. and Finelli P.F. (2019), “Three Territory Sign: An MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome)”, *Neurology Clinical Practice* [Online], Vol. 9, no. 2, pp. 124 – 128. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000603>
19. Navi, B.B., Reiner, A.S. et al. (2019), “Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons”, *Blood* [Online], Vol. 133, no. 8, pp. 781 – 789. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-860874>
20. Ling, Y., Li, Y. et al. (2022), “Clinical features of Trousseau’s syndrome with multiple acute ischemic strokes”, *Neurological Sciences*[Online], Vol. 43, no. 4, pp. 2405 – 241. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05619-y>
21. Wang, J.Y., Zhang, G.J. et al. (2018), “D-dimer >2.785 µg/ml and multiple infarcts ≥3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients”, *Neurological Research* [Online], Vol. 40, no. 11, pp. 948 – 954. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1504179>

22. Lee, K.P., Huang, H.C., Tsai, J.Y. and Hsu, L.C. (2019), «Effects of cancer on stroke recurrence and mortality: A single-center retrospective cohort study», *eNeurologicalSci* [Online], Vol. 32. P. 100474. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2023.100474>
23. Kim, H., Kim, J.T. et al. (2022), «Stroke of Other Determined Etiology: Results from the Nationwide Multicenter Stroke Registry», *Stroke* [Online], Vol. 53, no. 8. pp. 2597 – 2606. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037582>
24. Vogrig, A., Bernardini, A. et al. (2019), «Stroke-Like Presentation of Paraneoplastic Cerebellar Degeneration: a Single-Center Experience and Review of the Literature», *Cerebellum* [Online], Vol.18, no.5, pp. 976 – 982. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01075-9>
25. Valencia-Sanchez, C., Knight, A.M. et al. (2022), «Characterisation of TRIM46 autoantibody-associated paraneoplastic neurological syndrome», *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Online], Vol.93, no.2, pp.196 – 200. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2021-326656>
26. Varki, A. (2007), «Trousseau’s syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms», *Blood* [Online], Vol. 110, no. 6, pp. 1723 – 1729. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-053736>
27. Guo, L., Wang, L. and Liu, W. (2020), «Ability of the number of territories involved on DWI-MRI to predict occult systemic malignancy in cryptogenic stroke patients», *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. [Online], Vol.29, no.7, p.104823. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104823>
28. Tsushima, M., Metoki, N. et al. (2020), «D-dimer and C-reactive Protein as Potential Biomarkers for Diagnosis of Trousseau’s Syndrome in Patients with Cerebral Embolism», *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Online], Vol. 29, no. 2, 104534. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104534>
29. Finelli, P.F. and Nouh, A. (2016), «Three-Territory DWI Acute Infarcts: Diagnostic Value in Cancer-Associated Hypercoagulation Stroke (Trousseau Syndrome)», *American Journal of Neuroradiology* [Online], Vol. 37, no. 11, pp. 2033 – 2036. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4846>
30. Bao, L., Zhang, S., Gong, X. and Cui, G. (2020), «Trousseau Syndrome Related Cerebral Infarction: Clinical Manifestations, Laboratory Findings and Radiological Features», *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases* [Online], vol. 29, no.9, p. 104891. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104891>
31. Nezu, T., Hosomi, N. et al. (2022), «Short-term or long-term outcomes for stroke patients with cancer according to biological markers», *Journal of neurological sciences* [Online], Vol. 436, P.120246. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120246>
32. Nakajima, S., Kawano, H. et al. (2022), «Post-Treatment Plasma D-Dimer Levels Are Associated With Short-Term Outcomes in Patients With Cancer-Associated Stroke», *Frontiers in Neurology* [Online], Vol. 13, 868137. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.868137>
33. Tanimura, J., Yamamoto, T. and Hashimoto, T. (2022), «Clinical features and prognostic factors in patients with cancer-associated multiple ischemic stroke: A retrospective observational study», *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Online], Vol. 31, no. 12, P. 106813. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106813>
34. Navi, B.B., Zhang, C. et al. (2022), «Ischemic stroke with cancer: Hematologic and embolic biomarkers and clinical outcomes», *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Online], Vol. 20, no. 9, pp. 2046 – 2057. <https://doi.org/10.1111/jth.15779>
35. Показатели гемореологии и гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом на фоне тромболитической терапии / М.Е. Гафарова, М.А. Домашенко, Д.З. Коробкова [и др.] // *Анналы неврологии*. – 2019. – Т. 9, вып.1. – С. 4 – 11.
36. Choi, K.H., Kim, J.H. et al. (2021), «D-dimer Level as a Predictor of Recurrent Stroke in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source», *Stroke* [Online], Vol. 52, no.7, pp. 2292 – 2301. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033217>
37. Zhang, J., Liu, L/ et al. (2019), «Prognostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke», *PLoS One* [Online], Vol. 14, no. 2, e0211458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211458>
38. Yao, T., Tian, B.L. et al. (2019), «Elevated plasma D-dimer levels are associated with short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke: A prospective, observational study», *BMC Neurology* [Online], Vol. 19, no. 1, p. 175. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1386-3>

39. Nam, K.W., Kwon, H.M. and Lee, Y.S. (2023), “Clinical significance of D-dimer levels during acute period in ischemic stroke”, *Thrombosis Journal* [Online], Vol. 21, № 1, p.55. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00496-1>
40. Hou, H., Xiang, X, et al. (2021), “Association of level and increase in d-dimer with all-cause death and poor functional outcome after ischemic stroke or transient ischemic attack”, *Journal of the American Heart Association* [Online], Vol. 10, no. 3, pp. 1 – 10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018600>
41. Lim, H.H., Jeong, I.H. et al. (2019), “Early prediction of severity in acute ischemic stroke and transient ischemic attack using platelet parameters and neutrophil to lymphocyte ratio”, *Journal of Clinical Laboratory Analysis* [Online], Vol.33, no.3, e22714. <https://doi.org/10.1002/jcla.22714>
42. Wijeratne, T., Sales, C., Karimi, L. and Crewther, S.G. (2020), “Acute Ischemic Stroke in COVID-19: A Case-Based Systematic Review”, *Frontiers in Neurology*, Vol.11, 1031. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01031>
43. Ellis, D., Rangaraju, S. et al. (2018), “Coagulation markers and echocardiography predict atrial fibrillation, malignancy or recurrent stroke after cryptogenic stroke”, *Medicine [Online]*, Vol. 97, no. 51, e13830. DOI: 10.1097/MD.00000000000013830
44. Nahab, F., Sharashidze, V., et al. (2020), “Markers of coagulation and hemostatic activation aid in identifying causes of cryptogenic stroke”, *Neurology*[Online], Vol. 94, no. 18, P. E1892 –E1899. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009365>
45. Hasegawa, Y. Setoguchi, T, Sakaida, T, Luchi, T. (2020), “Utility of a scoring system for differentiating cancer-associated stroke from cryptogenic stroke in patients with cancer”, *Neurological Sciences* [Online], Vol. 41, no. 5, pp. 1245 – 1250. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04231-5>
46. Raskob, G.E., van Es, N. et al. (2018), “Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism”, *New England Journal of Medicine* [Online], Vol. 378, no. 7, pp. 615 – 624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948

## References

1. Shamalov, N.A. Stakhovskaya, L.V. et al. (2019), “An analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke”, *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [Online], Vol. 119, no. 3, pp. 5 – 10, available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2019/3/downloads/ru/1199772982019032005> (in Russian) (Accessed 14 January 2022) (in Russian).
2. Skvortsova, V.I., Shetova, I.M. et al. (2018), “Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation”, *Profilakticheskaja Meditsina* [Online], Vol.21, no.1, pp.4 – 10, available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2018/4/downloads/ru/1199772982018041005> (in Russian) (Accessed 18 January 2022).
3. Titov, B.V., Matveeva, N.A. et al (2015), «Ischemic stroke as a complex polygenic disease», *Molekulyarnaja biologiya* [Online], vol.49, no. 2, pp. 224 – 248 available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_23103129\\_48493020.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_23103129_48493020.pdf) (in Russian) (Accessed 22 January 2022).
4. Khasanova, L.T. (2019), «Genetic factors in the development of stroke», *Russian medical inquiry* [Online], Vol.7, pp. 34 – 36, available at: [https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/Geneticheskie\\_factory\\_razvitiya\\_insulyta/](https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/Geneticheskie_factory_razvitiya_insulyta/) (in Russian) (Accessed 01 February 2022).
5. Suponeva, N.A., Yusupova, D.G. et al (2018), «Validation of the modified Rankin Scale (MRS) in Russia», *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psychosomatika*. [Online], vol.10, no.4, pp. 36 – 39 available at: [https://nnp.imapress.net/nnp/article/view/994?locale=ru\\_RU](https://nnp.imapress.net/nnp/article/view/994?locale=ru_RU) (in Russian) (Accessed 14 February 2022).
6. Machinskiy, P.A., Plotnikova, N.A. et al. (2019), “Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke morbidity indicators in Russia”, *University proceedings. Volga region. Medical sciences*[Online], Vol. 2, no. 50, pp. 112 – 132, available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_39454619\\_12540261.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_39454619_12540261.pdf) (in Russian) (Accessed 03 March 2022).
7. Liu, M., Ellis, D. et al. (2021), “The Utility of the Markers of Coagulation and Hemostatic Activation Profile in the Management of Embolic Strokes of Undetermined Source”, *Journal of Stroke and Cerebrovascular*

Diseases[Online], Vol. 30, no. 3, 105592, available at: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(20\)31010-7/](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)31010-7/) (Accessed 20 March 2022).

8. Bushnell, C.D. and Goldstein, L.B. (2000), “Diagnostic Testing for Coagulopathies in Patients With Ischemic Stroke”, *Stroke* [Online], Vol. 31, no. 12, 3067 – 78, available at: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.str.31.12.3067?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Ahttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111111](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.str.31.12.3067?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Ahttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111111) (Accessed 27 March 2022).

9. Salehi Omran, S., Hartman, A., Zakai, N.A. and Navi, B.B. (2021), “Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What?”, *Stroke* [Online], Vol. 52, no. 5, P. 1874–1884, available at: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.032360?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.032360?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) (Accessed 04 April 2022).

10. Alakbarzade, V., Taylor, A. et al. (2018), “Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke and TIA”, *Stroke Vasc Neurol.* [Online], Vol. 3, no.4, P. 231 – 236, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312074/> (Accessed 12 April 2022).

11. Dobrynina, L.A., Kalashnikova, L.A. et al. (2017), “Indicators of homeostasis, inflammation and homocysteine in ischemic stroke in the young age”, *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [Online], Vol. 117, no. 12, P. 25 – 33, available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2017/12/downloads/ru/1199772982017122025> (in Russian) (Accessed 21 April 2022).

12. Bang, O.Y., Chung, J.W. et al. (2020), “Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms”, *Journal of Stroke* [Online], Vol. 22, no. 1, pp. 1 – 10, available at: <https://www.j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2019.02278> (Accessed 26 April 2022).

13. Kim, S.J., Park, J.H. et al. (2012), “Clues to Occult Cancer in Patients with Ischemic Stroke” // *PLoS One* [Online], Vol. 7, no. 9, P. e44959, available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044959> (Accessed 30 April 2022).

14. Taccone, F.S., Jeanette, S.M. and Blečić, S.A. (2008), “First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer”, *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*[Online], Vol. 17, no. 4, pp. 169 – 174, available at: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(08\)00017-7/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(08)00017-7/fulltext) (Accessed 04 May 2022).

15. Dardiotis, E., Aloizou, A. M. et al. (2019), “Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review)”, *International Journal of Oncology* [Online], Vol.54, no.3, pp. 779-796, available at: <https://www.spandidos-publications.com/ijo/54/3/779> (Accessed 11 May 2022).

16. Graus, F., Rogers, L.R. and Posner, J.B. (1985), “Cerebrovascular complications in patients with cancer”, *Medicine* [Online], Vol. 64, no. 1, pp. 16 – 35, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3965856/> (Accessed 18 May 2022).

17. Terashi, H., Uchiyama, S. and Iwata, M. (2008), “Stroke in cancer patients”, *Brain Nerve* [Online], vol. 60, no.2, pp. 143 – 147 available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18306662/> (Accessed 30 May 2022).

18. Nouh, A.M., Staff, I. and Finelli P.F. (2019), “Three Territory Sign: An MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome)”, *Neurology Clinical Practice* [Online], Vol. 9, no. 2, pp. 124 – 128, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461422/> (Accessed 07 June 2022).

19. Navi, B.B., Reiner, A.S. et al. (2019), “Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons”, *Blood* [Online], Vol. 133, no. 8, pp. 781–789, available at: <https://ashpublications.org/blood/article/133/8/781/260596/Arterial-thromboembolic-events-preceding-the> (Accessed 16 June 2022).

20. Ling, Y., Li, Y. et al. (2022), “Clinical features of Trousseau’s syndrome with multiple acute ischemic strokes”, *Neurological Sciences*[Online], Vol. 43, no. 4, pp. 2405 – 2411, available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-021-05619-y> (Accessed 27 January 2023).

21. Wang, J.Y., Zhang, G.J. et al. (2018), “D-dimer >2.785 µg/ml and multiple infarcts ≥3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients”, *Neurological Research* [Online], Vol. 40, no. 11, pp. 948 – 954, available at: <https://www.tandfonline.com/journals/ynr20> (Accessed 16 July 2022).

22. Lee, K.P., Huang, H.C., Tsai, J.Y. and Hsu, L.C. (2019), «Effects of cancer on stroke recurrence and mortality: A single-center retrospective cohort study», *eNeurologicalSci* [Online], Vol. 32. P. 100474, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10374457/> (Accessed 21 July 2022).
23. Kim, H., Kim, J.T. et al. (2022), “Stroke of Other Determined Etiology: Results from the Nationwide Multicenter Stroke Registry”, *Stroke* [Online], Vol. 53, no. 8. pp. 2597 – 2606, available at: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.121.037582?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.121.037582?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) (Accessed 21 February 2023).
24. Vogrig, A., Bernardini, A. et al. (2019), “Stroke-Like Presentation of Paraneoplastic Cerebellar Degeneration: a Single-Center Experience and Review of the Literature”, *Cerebellum* [Online], Vol.18, no.5, pp. 976 – 982, available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-019-01075-9> (Accessed 30 July 2022).
25. Valencia-Sanchez, C., Knight, A.M. et al. (2022), “Characterisation of TRIM46 autoantibody-associated paraneoplastic neurological syndrome”, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Online], Vol.93, no.2, pp. 196 – 200, available at: <https://jnnp.bmj.com/content/93/2/196.long> (Accessed 23 March 2023).
26. Varki, A.(2007), “Trousseau’s syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms”, *Blood* [Online], Vol. 110, no. 6, pp. 1723 – 1729, available at: <https://ashpublications.org/blood/article/110/6/1723/24099/Trousseau-s-syndrome-multiple-definitions-and> (Accessed 04 August 2022).
27. Guo, L., Wang, L. and Liu, W. (2020), “Ability of the number of territories involved on DWI-MRI to predict occult systemic malignancy in cryptogenic stroke patients”, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. [Online], Vol. 29, no. 7, available at: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(20\)30207-X/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30207-X/fulltext) (Accessed 12 August 2022).
28. Tsushima, M., Metoki, N. et al. (2020), “D-dimer and C-reactive Protein as Potential Biomarkers for Diagnosis of Trousseau’s Syndrome in Patients with Cerebral Embolism”, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Online], Vol. 29, no. 2, 104534, available at: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(19\)30627-5/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(19)30627-5/fulltext) (Accessed 22 August 2022).
29. Finelli, P.F. and Nouh, A. (2016), “Three-Territory DWI Acute Infarcts: Diagnostic Value in Cancer-Associated Hypercoagulation Stroke (Trousseau Syndrome)”, *American Journal of Neuroradiology* [Online], Vol. 37, no. 11, pp. 2033 – 2036, available at: <https://www.ajnr.org/content/37/11/2033.long> (Accessed 10 September 2022).
30. Bao, L., Zhang, S., Gong, X. and Cui, G. (2020), “Trousseau Syndrome Related Cerebral Infarction: Clinical Manifestations, Laboratory Findings and Radiological Features”, *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*[Online], vol. 29, no. 9, p. 104891, available at: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(20\)30290-1/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30290-1/fulltext) (Accessed 21 September 2022).
31. Nezu, T., Hosomi, N. et al. (2022), “Short-term or long-term outcomes for stroke patients with cancer according to biological markers”, *Journal of neurological sciences*[Online], Vol. 436, P. 120246, available at: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(22\)00108-3/fulltext#articleInformation](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(22)00108-3/fulltext#articleInformation) (Accessed 21 April 2023).
32. Nakajima, S., Kawano, H. et al. (2022), “Post-Treatment Plasma D-Dimer Levels Are Associated With Short-Term Outcomes in Patients With Cancer-Associated Stroke”, *Frontiers in Neurology* [Online], Vol. 13, 868137, available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.868137/full> (Accessed 03 May 2023).
33. Tanimura, J., Yamamoto, T. and Hashimoto, T. (2022), “Clinical features and prognostic factors in patients with cancer-associated multiple ischemic stroke: A retrospective observational study”, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Online], Vol. 31, no. 12, P. 106813, available at: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(22\)00507-9/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(22)00507-9/fulltext) (Accessed 01 June 2023).
34. Navi, B.B., Zhang, C. et al. (2022), “Ischemic stroke with cancer: Hematologic and embolic biomarkers and clinical outcomes”, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*[Online], Vol. 20, no. 9, pp. 2046 – 2057, available at: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)02097-9/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)02097-9/fulltext) (Accessed 17 July 2023).
35. Gafarova, M.E., Domashenko, M.A. et al (2015), «Hemorheology and hemostasis in patients with ischemic stroke during thrombolytic therapy», *Annaly nevrologii* [Online], Vol. 9, no. 1, pp. 4 – 11, available at: <https://www.annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/160/75> (in Russian) (Accessed 06 October 2022).

36. Choi, K.H., Kim, J.H. et al. (2021), “D-dimer Level as a Predictor of Recurrent Stroke in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source”, *Stroke* [Online], Vol. 52, no.7, pp. 2292 – 2301, available at: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.033217?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.033217?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) (Accessed 17 October 2022).
37. Zhang, J., Liu, L/ et al. (2019), “Prognostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke”, *PLoS One*[Online], Vol. 14, no. 2, e0211458, available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0211458> (Accessed 28 October 2022).
38. Yao, T., Tian, B.L. et al. (2019), “Elevated plasma D-dimer levels are associated with short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke: A prospective, observational study”, *BMC Neurology* [Online], Vol. 19, no. 1, p. 175, available at: <https://bmneuro.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-019-1386-3> (Accessed 07 November 2022).
39. Nam, K.W., Kwon, H.M. and Lee, Y.S. (2023), “Clinical significance of D-dimer levels during acute period in ischemic stroke”, *Thrombosis Journal* [Online], Vol. 21, № 1, p. 55, available at: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-023-00496-1#citeas> (Accessed 21 September 2023).
40. Hou, H., Xiang, X, et al. (2021), “Association of level and increase in d-dimer with all-cause death and poor functional outcome after ischemic stroke or transient ischemic attack”, *Journal of the American Heart Association* [Online], Vol. 10, no. 3, pp. 1 – 10, available at: [https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.120.018600?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.120.018600?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org) (Accessed 18 November 2022).
41. Lim, H.H., Jeong, I.H. et al. (2019), “Early prediction of severity in acute ischemic stroke and transient ischemic attack using platelet parameters and neutrophil to lymphocyte ratio”, *Journal of Clinical Laboratory Analysis* [Online], Vol. 33, no. 3, e22714, available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcla.22714> (Accessed 28 November 2022).
42. Wijeratne, T., Sales, C., Karimi, L. and Crewther, S.G. (2020), “Acute Ischemic Stroke in COVID-19: A Case-Based Systematic Review”, *Frontiers in Neurology*, Vol. 11, 1031, available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.01031/full> (Accessed 02 December 2022).
43. Ellis, D., Rangaraju, S. et al. (2018), “Coagulation markers and echocardiography predict atrial fibrillation, malignancy or recurrent stroke after cryptogenic stroke”, *Medicine* [Online], Vol. 97, no. 51, e13830, available at: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/12210/coagulation\\_markers\\_and\\_echocardiography\\_predict.129.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/12210/coagulation_markers_and_echocardiography_predict.129.aspx) (Accessed 06 December 2022).
44. Nahab, F., Sharashidze, V., et al. (2020), “Markers of coagulation and hemostatic activation aid in identifying causes of cryptogenic stroke”, *Neurology*[Online], Vol. 94, no. 18, P. E1892 – E1899, available at: <https://n.neurology.org/content/94/18/e1892.long> (Accessed 12 December 2022).
45. Hasegawa, Y. Setoguchi, T, Sakaida, T, Luchi, T. (2020), “Utility of a scoring system for differentiating cancer-associated stroke from cryptogenic stroke in patients with cancer”, *Neurological Sciences* [Online], Vol. 41, no. 5, pp. 1245 – 1250, available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-019-04231-5> (Accessed 17 March 2023).
46. Raskob, G.E., van Es, N. et al. (2018), “Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism”, *New England Journal of Medicine* [Online], Vol. 378, no. 7, pp. 615 – 624, available at: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1711948?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1711948?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov) (Accessed 23 July 2023).