

Криптогенный инсульт. Часть 4: антифосфолипидный синдром и рак

А.А. Кулеш^{1,2} ✉, aleksey.kulesh@gmail.com, А.В. Белопасова³, Д.А. Демин⁴, С.А. Мехряков², Л.И. Сыромятникова^{1,2}, О.И. Виноградов⁵

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Городская клиническая больница № 4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2

³ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

⁴ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414004, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4

⁵ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Резюме

Криптогенный эмболический инсульт (embolic strokes of undetermined source, ESUS) представляет собой промежуточный диагноз у пациентов с неизвестной этиологией инсульта и подразумевает отсутствие больших источников кардиоэмболии и значимых экстра- и интракраниальных стенозов и вероятный эмболический патогенез инфаркта головного мозга. В предыдущих частях статьи мы обсудили вопросы диагностики и вторичной профилактики при ESUS на фоне потенциальных аортоаортальных источников эмболии, парадоксальной эмболии и предсердной кардиопатии. В рамках настоящей публикации рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и вторичной профилактики ишемического инсульта на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС) и рак-ассоциированного инсульта (РАИ). Оба механизма инсульта связаны с гиперкоагуляцией, часто проявляются многоочаговым поражением коры головного мозга и отвечают на терапию антикоагулянтами. Тогда как АФС следует подозревать в первую очередь у молодых женщин с патологией беременности, артериальными и венозными тромбозами, а также с сетчатым ливедо (livedo reticularis) гроздевидным (racemosa), РАИ не имеет специфической клинической картины, однако может манифестировать рассеянными кортикальными инфарктами (симптом трех бассейнов) в сочетании с повышением уровня Д-димера. При подозрении на АФС необходим соответствующий гематологический скрининг с последующим применением Сиднейских диагностических критериев. Диагноз возможного РАИ часто требует проведения чреспищеводной эхокардиографии (исключение небактериального тромбэндокардита) и онкопоиска. Вторичная профилактика АФС заключается в назначении варфарина с целевым МНО 2,0–3,0. При РАИ используются антикоагулянты, при этом выбор препарата и дозы определяются балансом тромботических / тромбоемболических и геморрагических рисков.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, ESUS, рак, антифосфолипидный синдром, гиперкоагуляция, антикоагулянтная терапия, нейровизуализация, эхокардиография

Для цитирования: Кулеш А.А., Белопасова А.В., Демин Д.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 4: антифосфолипидный синдром и рак. *Медицинский совет.* 2023;17(10):21–31. <https://doi.org/10.21518/ms2023-186>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cryptogenic stroke. Part 4: Antiphospholipid syndrome and cancer

Aleksey A. Kulesh^{1,2} ✉, aleksey.kulesh@gmail.com, Anastasia V. Belopasova³, Dmitry A. Demin⁴, Sergey A. Mekhryakov², Lyudmila I. Syromyatnikova^{1,2}, Oleg I. Vinogradov⁵

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia

³ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

⁴ Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia

⁵ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Abstract

Cryptogenic embolic stroke (embolic strokes of undetermined source, ESUS) is an intermediate diagnosis in patients with unknown etiology of stroke and implies the absence of large sources of cardioembolism and significant extra- and intracranial stenoses and probably embolic pathogenesis of cerebral infarction. In the previous parts of the article, we discussed the issues of diagnosis and secondary prevention of ESUS with underlying potential aorto-aortic sources of embolism, paradoxical embolism and atrial cardiopathy. This article discusses the issues of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and secondary prevention of ischemic stroke with underlying antiphospholipid syndrome (APS) and cancer-associated stroke (RAI). Both mechanisms of stroke are associated with hypercoagulability, often manifest as multifocal cortical brain lesions, and respond to anticoagulant therapy. While APS should be suspected primarily in young women with pathology of pregnancy, arterial and venous thrombosis, as well as livedo reticularis (racemosa), RAI does not have a specific clinical picture, but can manifest as diffuse cortical infarcts

(symptom of three pools) combined with increased D-dimer level. If APS is suspected, appropriate haematological screening is required, followed by the use of the Sydney diagnostic criteria. Possible diagnosis of RAI often requires transesophageal echocardiography (ruling out non-bacterial thromboendocarditis) and oncological screening. Secondary prevention of APS consists in prescribing warfarin with the target international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0. RAI is treated with anticoagulants, but the choice of a drug and dose is determined by the balance between thrombotic/thromboembolic and hemorrhagic risks.

Keywords: cryptogenic stroke, ESUS, cancer, antiphospholipid syndrome, hypercoagulability, anticoagulant therapy, neuroimaging, echocardiography

For citation: Kulesh A.A., Belopasova A.V., Demin D.A., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 4: Antiphospholipid syndrome and cancer. *Meditinskij Sovet*. 2023;17(10):21–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-186>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Криптогенный эмболический инсульт (embolic strokes of undetermined source, ESUS) представляет собой промежуточный диагноз у пациентов с неизвестной этиологией инсульта и подразумевает отсутствие больших источников кардиоэмболии и значимых экстра- и интракраниальных стенозов и вероятный эмболический патогенез инфаркта головного мозга [1]. В предыдущих частях статьи мы обсудили вопросы диагностики и вторичной профилактики при ESUS на фоне потенциальных аорто-аортальных источников эмболии [2], парадоксальной эмболии [3] и предсердной кардиопатии [4]. В рамках настоящей публикации будут рассмотрены особенности диагностики и вторичной профилактики ESUS при антифосфолипидном синдроме (АФС) и злокачественных новообразованиях.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

АФС представляет собой системное аутоиммунное нарушение, характеризующееся выработкой патогенетически значимых антифосфолипидных антител (аФЛ) с развитием протромботического состояния, проявляющегося тромбозами и акушерской патологией. Формирование концепции АФС и его интенсивное изучение относится к 80-м гг. прошлого века, когда были разработаны и внедрены в клинику радиоиммунный и иммуноферментный методы определения антител к кардиолипину (аКЛ) [5–7]. В нашей стране изучение неврологических аспектов синдрома впервые было начато также в конце 80-х в НИИ ревматологии РАМН в тесном сотрудничестве с НИИ неврологии РАМН (в настоящее время Научный центр неврологии). Профессору Л.А. Калашниковой принадлежат значительные достижения в уточнении патогенеза, методов лечения и профилактики данного заболевания [8]. АФС может быть первичным (самостоятельное заболевание) или вторичным – возникать на фоне другого аутоиммунного заболевания, чаще всего системной красной волчанки (СКВ). АФС встречается у 36% пациентов с СКВ и у 5% пациентов с волчаночноподобным синдромом [9]. Исследование 1000 пациентов с СКВ в течение 10 лет показало, что общая смертность составила 4,5%, наиболее частыми причинами явились активная СКВ (28,9%), инфекции (28,9%) и тромбозы (26,7%) [10].

Эпидемиология. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным среди населения США и Италии, рас-

пространенность АФС в популяции находится в диапазоне от 17–50 человек на 100 тыс. населения, а ежегодная заболеваемость – 2,1 человека на 100 тыс. населения в год [11]. Как и другие аутоиммунные ревматические болезни, АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5 : 1), обычно развивается в среднем возрасте (около 35 лет). При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составляет 7,5 : 1, а при первичном – 3,5 : 1 [9, 12].

Патогенез. Антифосфолипидные антитела представляют собой гетерогенную группу аутоиммунных антител класса IgG и IgM, действие которых направлено против основных компонентов клеточных мембран – фосфолипидов, а также фосфолипид-связывающих белков [13]. Тесты на выявление аФЛ (входят в критерии классификации АФС) включают иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела к кардиолипину (анти-КЛ; IgG или IgM), ИФА на антитела к бета2-гликопротеину (анти-бета2ГП; IgG или IgM) и анализ на волчаночный антикоагулянт (ВА). Существуют и другие аФЛ, не включенные в критерии классификации АФС (например, антитела, направленные против протромбина, фосфатидилсерина или фосфатидилинозитола), которые не исследуются из-за отсутствия стандартизированных тестов и неопределенности их клинической значимости [14]. Основой тромбообразования при АФС является способность аФЛ воздействовать на большинство процессов регуляции гемостаза, изменение которых проявляется гиперкоагуляцией. Нарушение коагуляционного каскада, взаимодействие с тромбоцитами, моноцитами и эндотелием сосудов приводит к инактивации системы естественного антикоагулянта протеина С; активации тканевого фактора, который инициирует тромбообразование; повышенному выделению активатора тканевого плазминогена; усилению агрегации тромбоцитов; выделению провоспалительных цитокинов; экспрессии молекул адгезии эндотелием, а также некоторым другим изменениям в системе коагуляции, что способствует развитию артериальных и венозных тромбозов [15–17].

Критерии диагностики. В соответствии с пересмотром на 11-м Международном конгрессе по аФЛ в 2006 г. в Сиднее диагностическими критериями АФС (Сиднейские критерии) [18] является ряд клинических и лабораторных признаков. Диагноз АФС устанавливается пациентам, которые соответствуют не менее одному из клинических и не менее одному из лабораторных критериев (табл. 1).

Начальное лабораторное тестирование обычно проводится вскоре после клинического события – тромбоза или

● **Таблица 1.** Сиднейские диагностические критерии антифосфолипидного синдрома
 ● **Table 1.** Sydney diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome

Критерии	Описание
Клинические	
Сосудистый тромбоз	Один или несколько эпизодов тромбоза вен, артерий или мелких сосудов (периферические венозные тромбозы, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, инфаркт внутренних органов и т. д.), объективизированные визуализационными (ультразвуковое исследование, ангиография) или гистологическими методами
Акушерская патология	<ul style="list-style-type: none"> • Необъяснимая гибель плода (≥ 1) после 10 нед. беременности при отсутствии его морфологической патологии по данным ультразвукового исследования или морфологии. • Преждевременные роды (≥ 1) – до 34-й нед. беременности из-за эклампсии (тяжелой преэклампсии) или плацентарной недостаточности при морфологически нормальном плоде. • Повторные (≥ 3) спонтанные аборты (до 10 нед. беременности) при отсутствии хромосомных аномалий, гормональной или анатомической патологии у матери
Лабораторные	
Наличие позитивных аФЛ 2 или более исследований с интервалом не менее 12 нед.	<ul style="list-style-type: none"> • Положительного ВА, исследованного в соответствии с рекомендациями международного общества по тромбозам и гемостазу. • Положительных анти-КЛ IgG и/или IgM в умеренном или высоком титре (>40 единиц GPL или MPL соответственно, или титр >99-го перцентиля для диагностической лаборатории), измеренных с помощью стандартизированного ИФА (ELISA). • Положительных анти-бета2ГП IgG и/или IgM в умеренном или высоком титре (>40 единиц GPL или MPL соответственно, или титр >99-го перцентиля для диагностической лаборатории), измеренных с помощью стандартизированного ИФА (ELISA)

неблагоприятного исхода беременности. Однако в случае положительного результата подтверждающее тестирование должно выполняться не ранее чем через 3 месяца после первичного, поскольку острое тромботическое событие может привести к ложной нормализации активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и, соответственно, искажениям результатов анализа на ВА. Удлинение АЧТВ на фоне лечения антикоагулянтами прямого и непрямого действия приводит к получению ложноположительного результата на ВА. Таким образом, проведение тестирования на ВА у пациентов, принимающих антикоагулянты, нецелесообразно. На иммунологические анализы (аКЛ или анти-бета2ГП) острые тромботические события или антикоагулянты влияния не оказывают. У пациентов с первоначальным положительным тестом на аФЛ тестирование следует повторить через ≥ 12 недель, чтобы подтвердить наличие персистирующих аФЛ или ВА. Временно повышенные уровни аФЛ могут быть связаны с выработкой антител в ответ на инфекционное (бактериальный сепсис, сифилис, боррелиоз, туберкулез, инфекционный эндокардит, стрептококковая инфекция; гепатиты А и В, цитомегаловирус, опоясывающий герпес, вирус Эпштейна – Барр и коронавирус-ассоциированный тяжелый острый респираторный синдром 2 (SARS-CoV-2) и проч.) или злокачественное заболевание (солидные опухоли легких, толстой кишки, шейки матки, предстательной железы, почек, яичников, молочной железы и костей; первичный миелофиброз, истинная полицитемия; миелоидные и лимфоцитарные лейкозы) [19, 20], а также прием лекарственных средств (хлорпромазин, фенитоин, прокаинамид, альфа-интерферон, амоксициллин, пропранолол, оральные контрацептивы и проч.) [19, 21]. Пациенты с тройным положительным результатом на АФС (т. е. при наличии ВА, анти-КЛ и анти-бета2ГП) имеют самый высокий риск развития рецидивирующих тромбозов [22].

В клиническом анализе крови у пациентов с АФС может наблюдаться умеренная тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в диапазоне от 100 000 до 140 000 в мкл [23], в биохимическом анализе – повышение уров-

ня креатинина в случае поражения почек (особенно при АФС на фоне СКВ). Важным является определение исходного уровня протромбинового времени (ПВ) и АЧТВ до начала антикоагулянтной терапии, особенно если эти показатели в дальнейшем будут использованы для мониторинга антикоагулянтной терапии и исследования ВА.

Клиническая картина. Артериальные тромбозы, приводящие к ишемическим инсультам (ИИ), транзиторным ишемическим атакам (ТИА) и сосудистой деменции, являются основными неврологическими проявлениями АФС. Доля ИИ в структуре цереброваскулярных нарушений при АФС достигает 90%, причем в 2/3 случаев он является первым проявлением цереброваскулярных нарушений при АФС. ИИ и ТИА в большинстве случаев дебютируют в молодом (18–45 лет) возрасте, значительно реже – в детском или более старшем возрасте. ИИ чаще развиваются у женщин (81%), при этом провоцирующими факторами зачастую являются гормональные изменения – беременность, послеродовой период, дисменорея, пременопауза, играющие значительную роль в реализации прокоагулянтного состояния [8, 15].

ИИ развивается в разных сосудистых бассейнах, чаще всего в бассейне средней мозговой артерии. Отличительной особенностью инсультов при АФС является их связь с поражением интракраниальных, а не экстракраниальных артерий. Кроме того, характерна склонность к рецидивам и сочетанию с ТИА, что обусловлено наличием у больных прокоагулянтного состояния [15, 24]. Основным механизмом развития ИИ и ТИА при АФС является тромбоз артерий мозга вследствие гиперкоагуляционного состояния, индуцированного выработкой аФЛ. Обсуждается роль поражения клапанов сердца – утолщения и/или узловых вегетаций митрального, реже аортального клапанов (небактериальный тромботический эндокардит Либмана – Сакса) [25, 26].

В рамках АФС выделяется синдром Снеддона [27], характеризующийся сочетанием 2 признаков – цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо – (livedo reticularis или livedo racemosa) – неравномерной

синюшной окраской кожи за счет сетчатого рисунка просвечивающих кровеносных сосудов. В конце 80-х гг. XX в. профессором Л.А. Калашниковой впервые в мире было показано, что наряду с цереброваскулярными нарушениями и ливедо у части больных с синдромом Снеддона имеются и другие системные и неврологические проявления. К ним относятся кардиальная патология (поражение клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца), периферические венозные тромбозы, тромбоцитопения, изменения почек (легкая протеинурия, изменение мочевого осадка), внутриутробная гибель плода или спонтанные аборт, головные боли, эпилептические припадки и др. – спектр клинических проявлений, аналогичных АФС [28]. Несмотря на клиническое сходство синдрома Снеддона и АФС, аФЛ (аКЛ, ВА, анти-бета2ГП) определяются примерно у половины больных с синдромом Снеддона – серонегативный вариант АФС [29].

Клинический пример синдрома Снеддона представлен на рис. 1. Пациентка 46 лет. Анамнез собрать трудно по причине выраженных когнитивных нарушений. Со слов мужа известно, что в течение нескольких лет у пациентки снижаются когнитивные функции. На протяжении 2–3 лет наблюдаются эпилептические приступы. Из 6 беременностей 5 невыношенных. При объективном осмотре обращает внимание распространенное *livedo racemosa*. При нейропсихологическом тестировании выявлены нарушение регуляторных функций, а также легкая дисфазия, дислексия и дискалькулия; память при этом сохранна. Проведена МРТ головного мозга, визуализированы последствия инфарктов мозга и гиперинтенсивность белого вещества в обоих полушариях, а также церебральные микрокровоизлияния. По данным МР-ангиографии, внутримозговые артерии проходимы. При проведении трансторакальной эхокардиографии возникло подозрение на миксоматозные изменения створок митрального клапана, которые

визуализированы при чреспищеводной эхокардиографии. Скрининг на АФС продемонстрировал следующие результаты: антитела к кардиолипину 1,4 МЕ/мл (норма), антитела к бета-2-гликопротеину 9,9 МЕ/мл (верхняя граница нормы), волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Концентрация Д-димера составила 50 нг/мл (норма), протеина С 70% (норма), антитромбина III 88% (норма). Установлен серонегативный вариант синдрома Снеддона, с целью вторичной профилактики назначен варфарин.

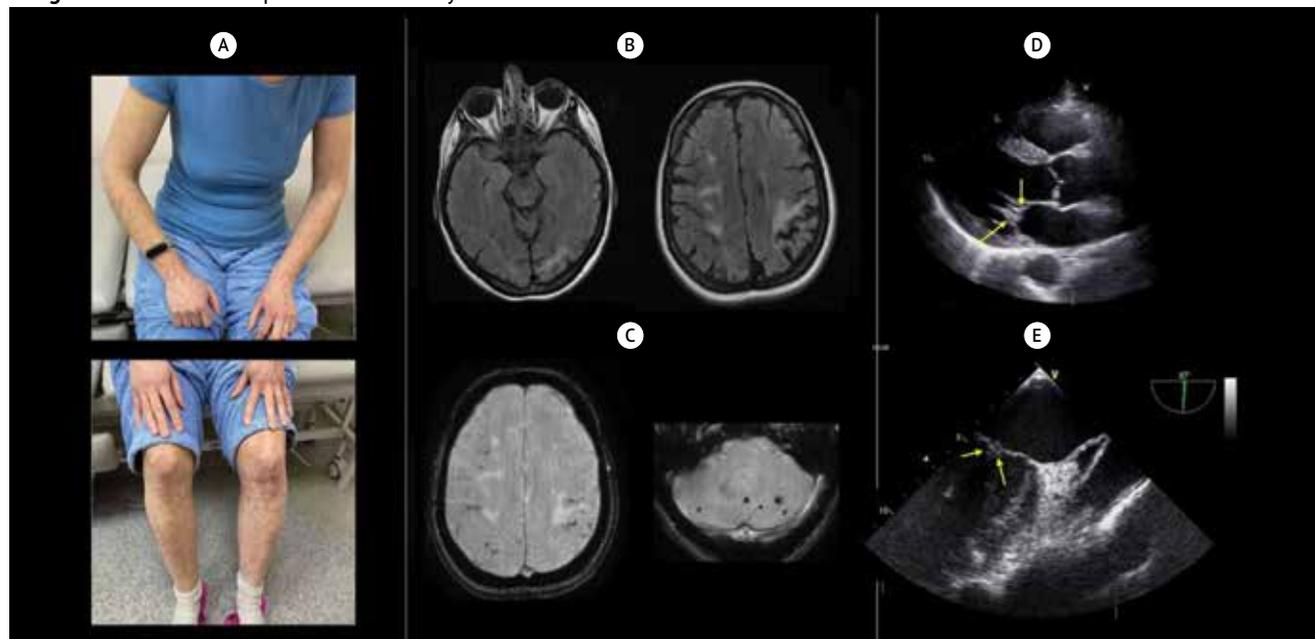
По мере прогрессирования заболевания в отсутствие должного лечения у пациентов нарастают когнитивные нарушения, связанные с образованием множественных микроинфарктов в коре и подлежащем белом веществе головного мозга. Следствием мультиинфарктного состояния становится разобщение функционально-значимых зон коры больших полушарий и нарушение высших корковых функций. Степень когнитивного дефицита может варьировать от субъективной когнитивной дисфункции до стойкой деменции [30].

Нарушение венозного кровоснабжения мозга при АФС встречается редко. Тромбоз венозных синусов головного мозга и церебральных вен в общей структуре цереброваскулярных нарушений при АФС составляет не более 3% [8]. К другим неврологическим проявлениям АФС, обусловленным не тромбозами, а, наиболее вероятно, иммунологически опосредованным повреждением вещества головного мозга, относятся эпилептические припадки, хорей, синдром, имитирующий рассеянный склероз, зрительная и периферическая невропатия и др. [31, 32]. Однако следует подчеркнуть, что при отсутствии ИИ/ТИА или системных тромбозов эти проявления не могут служить клиническими критериями АФС.

Радиологические подсказки. При проведении КТ или МРТ головного мозга у пациентов выявляются одиночные или множественные поверхностные корково-подкорковые инфаркты или очаговые изменения в белом

● **Рисунок 1.** Клинический пример синдрома Снеддона

● **Figure 1.** Clinical example of Sneddon's syndrome



Примечание. А – *livedo racemosa*. В – МРТ FLAIR. С – МРТ SWAN. D – трансторакальная эхокардиография. E – чреспищеводная эхокардиография.

веществе головного мозга, связанные с тромбозом церебральных артерий мелкого и среднего калибров. По мере прогрессирования заболевания и увеличения количества постинфарктных мелко- и крупноочаговых изменений, обнаруживается расширение корковых борозд (как отражение атрофического процесса), наиболее выраженное в задне-теменно-височных отделах головного мозга [33].

Вторичная профилактика. Золотым стандартом профилактики тромботических осложнений АФС остается пожизненный прием антагонистов витамина К. При этом так называемая «тройная позитивность», т. е. наличие 3 типов антифосфолипидных антител (ВА + анти-КЛ + анти-бета2ГП), подтвержденных в повторных исследованиях, ассоциирована с гораздо более значительным риском тромбообразования, чем двойная и/или монопозитивность. Пациентам с подтвержденным проксимальным тромбозом глубоких вен или ТЭЛА и АФС с «тройной позитивностью» на старте терапии рекомендуется одновременное назначение НМГ с АВК в течение не менее 5 дней или до достижения МНО более 2,0 в двух последовательных измерениях, с последующим переходом на монотерапию АВК [34]. Пациентам с АФС и артериальными тромбозами для вторичной профилактики рекомендовано назначение АВК [34]. В руководствах Европейского общества кардиологов [35] и Американского общества гематологов [36] 2020 г. прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) не рекомендуется использовать у всех пациентов с АФС без указания специфики относительно вида ПОАК, характера тромбоза (артериальный и/или венозный), количества и вида антител. Данная позиция, по-видимому, основана на результатах исследования ривароксабана при АФС (TRAPS) [37], в которое включались пациенты с трижды положительным АФС при наличии венозных и артериальных осложнений в анамнезе. Тем не менее данные по использованию ПОАК у пациентов с АФС остаются противоречивыми. На основании исследований, представленных в базах данных PubMed и Cochrane, проведен систематический обзор литературы, включающий работы, в которых изучалась роль ПОАК у пациентов с АФС. Среди ПОАК чаще всего назначался ривароксабан (n = 531), за ним следовали дабигатран (n = 90) и апиксабан (n = 46) [38]. На основании полученных данных, Европейский альянс ассоциации ревматологов (EULAR), Британское общество гематологии (BSH) и Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH) [39, 40] постулировали, что варфарин остается препаратом первого выбора, однако назначение ПОАК может быть рассмотрено в случае:

- стабильного клинического течения заболевания у пациентов с АФС низкого риска (изолированное периодическое повышение антифосфолипидных антител) при согласии пациента,
- недостаточной антикоагуляции при терапии варфарином,
- отсутствия возможности мониторинга МНО,
- наличия противопоказаний или серьезных нежелательных явлений при приеме варфарина.

В 2022 г. проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

с участием 472 пациентов, в которых сравнивали ПОАК и АВК [41]. Несмотря на то что достижение терапевтического диапазона МНО среди пациентов, получавших АВК, составляло 60%, использование ПОАК по сравнению с АВК было связано с увеличением вероятности последующих артериальных событий (10,3 против 1,3%, ОШ 5,43), особенно инсульта (8,6 против 0%, ОШ 10,74). Отсутствовали различия в исходах между пациентами с «тройным положительным» и другими формами АФС, а также между пациентами с артериальными и венозными тромботическими событиями в анамнезе [41]. Таким образом, данный метаанализ поддерживает использование АВК в качестве терапии первой линии для большинства пациентов с тромботическим АФС.

Помимо антикоагулянтной терапии для лечения пациентов с АФС используется иммуномодулирующий противомаларийный препарат гидроксихлорохин (ГХХ). ГХХ обладает сложными плейотропными механизмами действия, влияя на эндотелиальные, иммунные клетки и тромбоциты, модулируя воспаление и риск тромбообразования [42]. Препарат блокирует взаимодействие антиген – антитело, препятствуя образованию иммунных комплексов [43], снижает выработку воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IFN- γ и IL-6, из мононуклеарных клеток периферической крови [44, 45], повышает уровень IL-10 [46], снижает агрегацию тромбоцитов [47]. Важно отметить, что ГХХ не связан с повышенным риском кровотечения при использовании в сочетании с антикоагулянтами или изолированно. Европейское агентство по лекарственным средствам лицензировало использование ГХХ в качестве дополнительного лекарственного средства для лечения АФС у пациентов с рефрактерным или рецидивирующим тромбозом, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию¹. Препарат включен в список препаратов, рекомендованных для лечения АФС Ассоциацией ревматологов России.

Алгоритм диагностики и вторичной профилактики при АФС представлен на *рис. 2*.

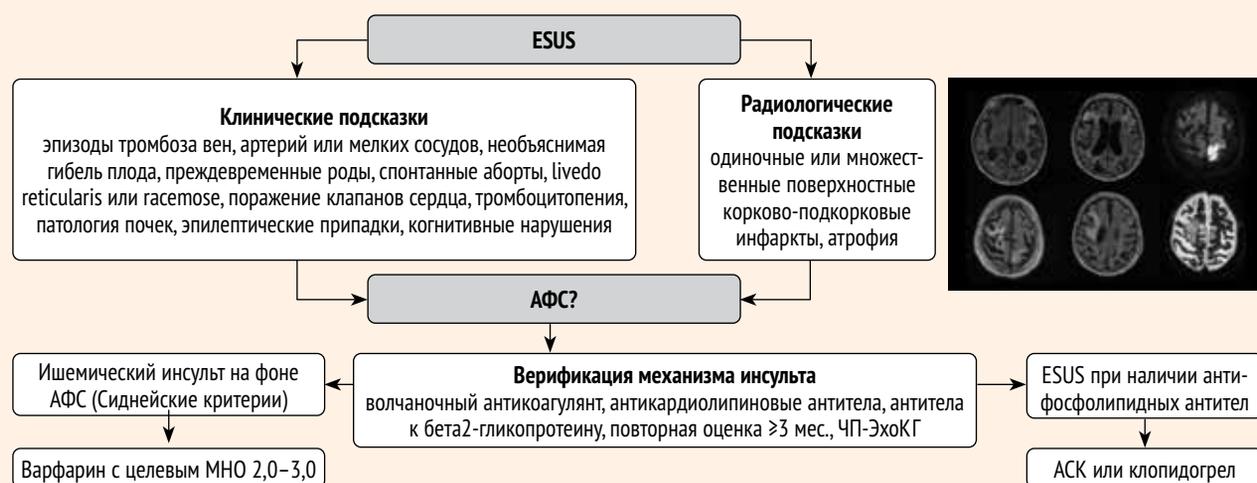
РАК-АССОЦИИРОВАННЫЙ ИНСУЛЬТ

Рак-ассоциированный ИИ (РАИ) представляет собой особый патогенетический подтип ИИ у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), в развитии которого ведущую роль играют гиперкоагуляция, небактериальный тромбэндокардит (НБТЭ) и парадоксальная эмболия.

Эпидемиология. В силу высокой встречаемости в популяции обоих заболеваний ИИ и ЗНО часто сопутствуют друг другу: примерно у каждого десятого пациента с инсультом имеется рак и наоборот [48–50]. Следует выделять РАИ как особый подтип ИИ, в патогенезе которого ЗНО имеет решающую роль. Известно, что риск инсульта повышается уже на ранних стадиях ЗНО [51–53], и пациенты с ЗНО имеют двукратное повышение риска инсульта в первые 6 месяцев после установления диагноза [54]. В течение года после постановки диагноза ИИ

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161820>.

● **Рисунок 2.** Алгоритм диагностики и вторичной профилактики при инсульте на фоне антифосфолипидного синдрома
 ● **Figure 2.** Algorithm for diagnosis and secondary prevention of APS-related stroke



Примечание. При нормальных значениях показателей (ВА, анти-КЛ IgG и IgM, анти-бета2ГП IgG и IgM), диагноз АФС исключается, при повышенных значениях необходим повторный анализ тестов не ранее чем через 12 недель. При нормальных повторных значениях показателей диагноз АФС исключается, а первичное повышение считается ложноположительным. При наличии антифосфолипидных антител при несоблюдении диагностических критериев АФС целесообразно оставить диагноз ESUS до получения результатов повторного анализа.

развивается у 7% пациентов с раком легкого [53]. Кроме того, РАИ может служить первой манифестацией ЗНО: риск ИИ начинает расти за 5 месяцев до постановки диагноза и достигает пика в последний месяц [55]. РАИ может иметь место у 5–10% пациентов с ESUS [50], тогда как ESUS устанавливается у половины пациентов с ЗНО [56–58]. У 2–10% пациентов с ESUS ЗНО выявляется в течение года после инсульта [59–61].

Патогенез. РАИ представляет уникальный подтип инсульта, в основе которого лежит множество потенциальных механизмов, что определяет гетерогенность клинических и радиологических проявлений. Наиболее значимым механизмом является рак-ассоциированная гиперкоагуляция, которая может привести к ИИ посредством внутрисосудистой коагулопатии, НБТЭ и парадоксальной эмболии [48–50].

НБТЭ сопровождается формированием стерильных тромбоцитарно-фибриновых вегетаций. Церебральная микроэмболия имеет место у 58% пациентов с ESUS (в 10 раз чаще, чем при инсульте как таковом) и ассоциирована с повышением уровня Д-димера и наличием аденокарциномы [62]. По данным аутопсии, НБТЭ – ведущая причина ИИ у пациентов с ЗНО [63]. С учетом того, что у 30–70% пациентов с ESUS и ЗНО отмечается многоочаговое поражение головного мозга, по мнению B.V. Navi et al., НБТЭ может быть также и основной причиной ESUS [58, 64–66]. При этом вегетации могут быть не диагностированы при проведении ТТ-ЭхоКГ, которая уступает по чувствительности ЧП-ЭхоКГ [67].

Рак-ассоциированная гиперкоагуляция может вызвать ESUS путем церебральной внутрисосудистой коагуляции с формированием тромбов *in situ* и, по мнению O.Y. Bang et al., выступает основной причиной РАИ. Данная точка зрения подтверждается тем, что у 70% пациентов с РАИ и многоочаговыми церебральными инфарктами не выявляется патологии клапанов при ЧП-ЭхоКГ [48]. Однако, по мнению B.V. Navi et al., в этой ситуации должен наблюдаться ДВС-синдром с тромбоцитопенией и гиперфибри-

ногенемией, что встречается редко, не проявляется микроэмболией и противоречит определению ESUS [49].

Основные механизмы РАИ представлены в *табл. 2* [49].

Среди опухолей наибольший риск развития РАИ несут аденокарциномы: рак легких и ЖКТ (в особенности поджелудочной железы) – опухоли, связанные также с высоким риском венозной тромбоэмболии. Также РАИ развивается при раке яичников, почек и молочной железы. Кроме того, для РАИ характерно наличие метастазов на момент развития мозговой катастрофы [48–50]. По данным регистра CHALLENGE ESUS/CS (пациенты с криптогенным инсультом и ЧП-ЭхоКГ), активное ЗНО выявлено в 6,1% случаев, неактивный рак – в 7,5% случаев. Активный рак оказался ассоциирован с множественными инфарктами, тогда как неактивный – с наличием атеросклеротических источников эмболии [68].

Клиническая картина. К клиническим подсказкам можно отнести курение, необъяснимую потерю веса, повышение С-реактивного белка и/или Д-димера, анемию и гипоальбуминемию [50]. Основные характеристики РАИ: меньшая представленность факторов риска (за исключением курения), тенденция к большей тяжести инсульта, развитие на фоне диссеминированных солидных аденокарцином, повышение Д-димера и воспалительных маркеров, высокая частота рецидивов и венозных тромбоэмболических осложнений [49].

Радиологические подсказки. Характерны множественные инфаркты размером от 0,5 до 2 см на DWI, вовлекающие разные артериальные бассейны – симптом «трех бассейнов» [69, 70]. Сочетание повышенного уровня Д-димера и множественных очагов высокоспецифично для РАИ [71].

Диагностика. Вопрос о целесообразности тотального онкологического поиска у пациентов с ESUS не решен. С одной стороны, существуют данные, что скрытое ЗНО имеет место у каждого десятого пациента с неспровоцированной венозной тромбоэмболией [72]. С другой стороны, в крупном проспективном РКИ SOME частота выявления ЗНО в течение года после неспровоцированной венозной

тромбоэмболии составила всего 3,9%, и стратегия онкокрининга при помощи КТ не превзошла по эффективности стандартный подход с проведением анализа крови, рентгенографии легких и возраст- / пол-специфичного поиска рака молочной железы, шейки матки и предстательной

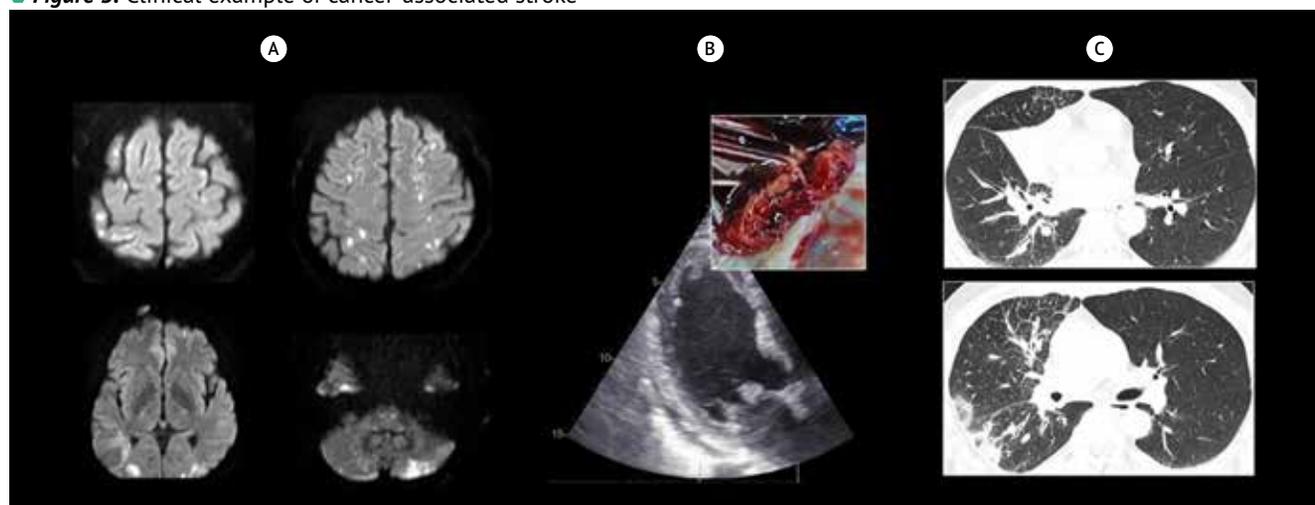
● **Таблица 2.** Основные механизмы рак-ассоциированного инсульта

● **Table 2.** Main mechanisms of cancer-associated stroke

Механизм	Клинические подсказки
Гиперкоагуляторный	
Церебральная внутрисосудистая коагуляция	Повышение Д-димера, множественные системные и церебральные инфаркты, диссеминированный рак, сепсис
Небактериальный тромбэндокардит	Вегетации при Эхо-КГ без перфорации створок, повышение Д-димера, множественные системные и церебральные инфаркты, микроэмболия при микроэмбодетекции, диссеминированный рак, аденокарцинома
Парадоксальная эмболия	Повышение Д-димера, постоянный венозный катетер, ТГВ и ТЭЛА в анамнезе, иммобилизация [3]
Негиперкоагуляторный	
Атерома аорты	Курение, сосудистые факторы риска, облучение грудной клетки [2]
Предсердная кардиопатия	Увеличение левого предсердия, эпизоды наджелудочковой тахикардии и др. маркеры [4]
Кардиомиопатия	Химиотерапия антрациклинами и трастузумабом, облучение грудной клетки, опухолевое поражение сердца, сопутствующая патология сердца
Инфекционный эндокардит	Постоянный венозный катетер, сепсис, недавние инвазивные процедуры
Нестенозирующий атеросклероз	Курение, сосудистые факторы риска, облучение головы, шеи или грудной клетки
Опухолевая эмболия	Центральный рак легкого, торакальная хирургия, последующее возникновение метастаза в зоне инфаркта
Васкулит	Иммунотерапия, грибковая или зостер-инфекция, внутрисосудистая лимфома

● **Рисунок 3.** Клинический пример рак-ассоциированного инсульта

● **Figure 3.** Clinical example of cancer-associated stroke

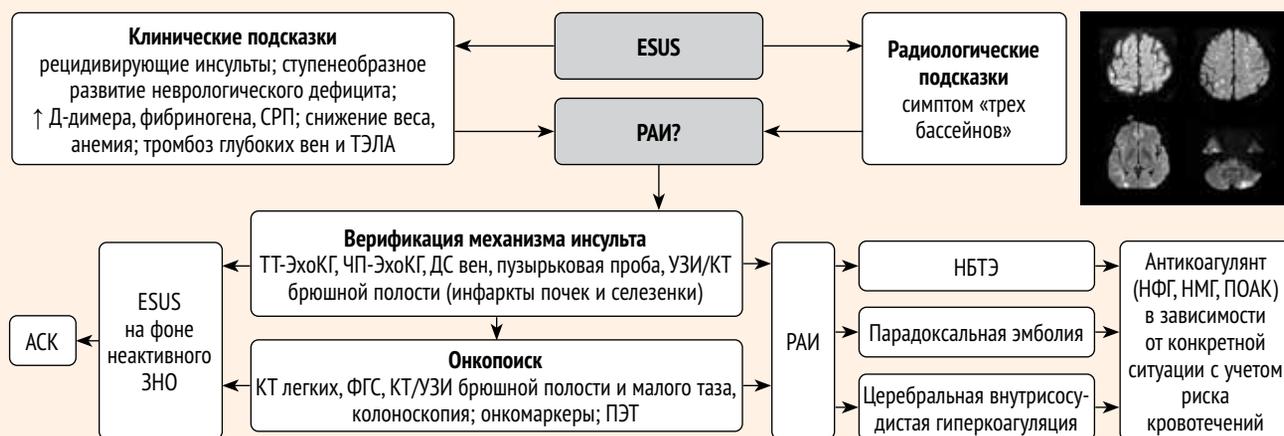


Примечание. А – МРТ DWI головного мозга. В, основная часть рисунка – трансторакальная эхокардиография. В, в рамочке – результаты аутопсии. С – КТ легких.

железы [73]. Помимо стандартного обследования необходимы оценка уровня Д-димера, ЧП-ЭхоКГ, микроэмбодетекция при наличии билатеральных инфарктов, «пузырьковая» проба, дуплексное сканирование вен ног, а также (в некоторых ситуациях) МРТ вен таза и КТ легких на предмет тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [49].

Клинический пример РАИ представлен на *рис. 3*. Пациент 50 лет, водитель, курит в течение 25 лет. В апреле 2022 г. находился на лечении с диагнозом «ишемический (лакунарный) инсульт в бассейне правой СМА от 24.04.2022. Легкий левосторонний гемипарез. Дизартрия». К моменту выписки неврологический дефицит регрессировал, пациент вернулся к работе. 25 июня 2022 г. во время работы дальнотойщиком появились кашель и субфебрильная температура. Полноценного обследования не проводилось, находился на листе нетрудоспособности с диагнозами «пневмония?», «туберкулез?». 20 июля 2022 г. после возвращения с вахты выполнена КТ легких с контрастированием, получено заключение о наличии диссеминированного туберкулеза, фаза инфильтрации и распада, а также осумкованного плеврита справа. Находился на лечении у терапевта по месту жительства. 5 августа 2022 г. в связи с появлением когнитивных нарушений по настоянию родственников обратился к неврологу, заподозрен инсульт, госпитализирован в сосудистое отделение. Выполнена МРТ головного мозга, выявлены множественные инфаркты головного мозга (симптом трех бассейнов). Во время госпитализации нарастание неврологического дефицита, развитие клинической картины ТЭЛА и острого коронарного синдрома. Переведен в региональный сосудистый центр. По данным ТТ-ЭхоКГ выявлены гиперэхогенные образования на створках митрального клапана, подозрительные в отношении тромбэндокардита. Повторная оценка КТ легких позволила установить центральный рак среднедолевого бронха справа. Несмотря на проводимое лечение у пациента прогрессировала гипокоагуляционная стадия ДВС-синдрома и полиорганная недостаточность, наступил летальный исход. Аутопсия подтвердила наличие небактериального тромбэндокардита митрального клапана.

● **Рисунок 4.** Алгоритм диагностики и вторичной профилактики при рак-ассоциированном инсульте
 ● **Figure 4.** Algorithm for diagnosis and secondary prevention of cancer-associated stroke



Вторичная профилактика. В настоящее время не существует строгих рекомендаций по лечению и вторичной профилактике РАИ [50]. В проспективном исследовании OASIS-Cancer study отмечено увеличение выживаемости в течение 1 года при применении антикоагулянтов у пациентов с активным раком и инсультом, если на фоне терапии снижался уровень Д-димера [74]. В недавнем ретроспективном исследовании показано, что применение антикоагулянтов при РАИ с целью снижения уровня Д-димера может улучшать краткосрочный (в течение 1 месяца) исход заболевания. При этом эффективное снижение уровня Д-димера без повышения риска геморрагических событий достигалось применением гепарина [75]. Существуют данные об эффективности гепарина в долгосрочной вторичной профилактике РАИ [76]. Накопленные сведения свидетельствуют о том, что НМГ, рекомендуемые пациентам с ЗНО для профилактики венозной тромбоэмболии, также могут быть использованы для предотвращения повторного РАИ. Однако способ введения парентеральных антикоагулянтов существенно снижает приверженность терапии. С учетом патогенеза РАИ, препаратами выбора могут быть ПОАК [77]. В небольшом исследовании (n = 48) продемонстрировано, что НМГ (n = 41) и ПОАК (n = 7) имеют одинаковую клиническую эффективность и безопасность в лечении криптогенного инсульта у пациентов с активным раком [78]. В соответствии с международными практическими рекомендациями по лечению и профилактике венозной тромбоэмболии у пациентов с раком, ПОАК могут назначаться в качестве инициальной и поддерживающей терапии рак-ассоциированного тромбоза у пациентов, не имеющих повышенного риска желудочно-кишечных и урогенитальных кровотечений, при отсутствии значимых межлекарственных взаимодействий или нарушения абсорбции в ЖКТ; длительность терапии должна составлять не менее 6 месяцев [79]. При диагностике НБТЭ как причины РАИ показано внутривенное введение гепарина или подкожное введение НМГ в терапевтической дозе [80]. С другой стороны, подгрупповой анализ NAVIGATE ESUS продемонстрировал, что пациенты с анамнезом рака имеют одинаковый риск повторного ИИ и смерти вне зависимости от вида терапии (АСК или

ривароксабан). При этом АСК оказалась безопаснее антикоагулянта в отношении больших кровотечений [81]. Поэтому принятие решения о виде терапии требует учета геморрагических рисков. Большие кровотечения при ЗНО ассоциированы с пожилым возрастом, коморбидностью, гастроинтестинальным и урогенитальным раком, а также метастазами, что нередко наблюдается при РАИ [82]. С учетом многофакторности патогенеза РАИ можно также предположить пользу от назначения некоторым пациентам (без активного рака, с низким риском кровотечений) двойной антитромботической терапии АСК и ривароксабаном в низкой дозе [50].

Диагностический алгоритм. Алгоритм диагностики и вторичной профилактики РАИ представлен на *рис. 4*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АФС-ассоциированный и РАИ имеют ряд схожих черт: оба механизма ESUS связаны с гиперкоагуляцией, часто проявляются многоочаговым поражением коры головного мозга и отвечают на терапию антикоагулянтами. Тогда как АФС следует подозревать в первую очередь у молодых женщин с патологией беременности, артериальными и венозными тромбозами, а также *livedo reticularis / racemosa*, РАИ не имеет специфической клинической картины, однако может манифестировать рассеянными кортикальными инфарктами (симптом трех бассейнов) в сочетании с повышением уровня Д-димера. При подозрении на АФС необходим соответствующий гематологический скрининг с последующим применением Сиднейских диагностических критериев. Диагноз возможного РАИ часто требует проведения ЧП-ЭхоКГ (исключение небактериального тромбэндокардита) и онкопоиска. Вторичная профилактика АФС заключается в назначении варфарина с целевым МНО 2,0–3,0. При РАИ используются антикоагулянты (НФГ, НМГ, ПОАК), при этом выбор препарата и дозы определяются балансом тромботических / тромбоэмболических и геморрагических рисков. 

Поступила / Received 27.04.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 18.05.2023
 Принята в печать / Accepted 23.05.2023

- Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–438. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
- Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет.* 2021;(4):78–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.
Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(4):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.
- Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В., Мехряков С.А., Виноградов О.И., Сыромятникова Л.И., Зеньков А.А. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский совет.* 2021;(19):16–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33>.
Kulesh A.A., Demin D.A., Belopasova A.V., Mekhryakov S.A., Vinogradov O.I., Syromyatnikova L.I., Ziankou A.A. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(19):16–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33>.
- Демин Д.А., Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Климчук Д.О., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И. и др. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий. *Медицинский совет.* 2022;(21):8–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18>.
Demin D.A., Kulesh A.A., Yanishevskiy S.N., Klimchuk D.O., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I. et al. Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(21):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18>.
- Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L., Patel B.M., Mackworth-Young C.G., Loizou S., Hughes G.R. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1983;2(8361):1211–1214. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)91267-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91267-9).
- Loizou S., McCreia J.D., Rudge A.C., Reynolds R., Boyle C.C., Harris E.N. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol.* 1985;62:738–745. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4085154/>.
- Gharavi A.E., Harris E.N., Asherson R.A., Hughes G.R.V. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(1):1–6. <https://doi.org/10.1136/ard.46.1.1>.
- Калашникова Л.А. *Неврология антифосфолипидного синдрома.* М.: Медицина; 2003. 256 с. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/book/nevrologiya-antifosfolipidnogo-sindroma.html>.
Kalashnikova L.A. *Sneddon's syndrome (association with anticardiolipin antibodies).* Moscow: Meditsina; 2003. 256 p. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/book/nevrologiya-antifosfolipidnogo-sindroma.html>.
- Cervera R., Piette J.C., Font J., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019–1027. <https://doi.org/10.1002/art.10187>.
- Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Sebastiani G.D., Gil A., Lavilla P. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine.* 2003;82(5):299–308. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.
- Duarte-Garcia A., Pham M.M., Crowson C.S., Amin S., Moder K.G., Pruthi R.K. et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1545–1552. <https://doi.org/10.1002/art.40901>.
- Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):56–71. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71>.
Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):56–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71>.
- Khamashta M.A., Amigo M.C. Antiphospholipid syndrome: overview of pathogenesis, diagnosis, and management. In: Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H. (eds). *Rheumatology.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. Vol. 2, p. 1144.
- Bertolaccini M.L., Amengual O., Andreoli L., Atsumi T., Chighizola C.B., Forastiero R. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):917–930. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.001>.
- Kalashnikova L.A. Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011;5(1):39–43. Режим доступа: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/315>.
Kalashnikova L.A. Cerebrovascular disorders in antiphospholipid syndrome. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2011;5(1):39–43. (In Russ.) Available at: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/315>.
- Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(5):451–464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02281.x>.
- Pierangeli S.S., Chen P.P., Raschi E., Scurati S., Grossi C., Borghi M.O. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34(3):236–250. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082267>.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- Cervera R., Asherson R.A. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 2003;207(1):5–11. <https://doi.org/10.1078/0171-2985-00213>.
- Vassalo J., Spector N., de Meis E., Rabello L.S., Rosolem M.M., do Brasil P.E. et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care.* 2014;29(4):533–538. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2014.02.005>.
- Dlott J.S., Roubey R.A. Drug-induced lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(1):71–78. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0227-1>.
- Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., Testa S., Fierro T., Marongiu F. et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714–4718. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-340232>.
- Uthman I., Godeau B., Taher A., Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2008;22(4):187–194. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.03.005>.
- Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(3):4–8. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-7298201131>.
Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Pavlova L.N. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(3):4–8. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-7298201131>.
- Arnsion Y., Shoenfeld Y., Alon E., Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(2):97–108. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.05.001>.
- Zuily S., Huttin O., Mohamed S., Marie P.Y., Selton-Suty C., Wahl D. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(4):320. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0320-8>.
- Sneddon I.B. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol.* 1965;77:180–185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2135.1965.tb14628.x>.
- Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кушекбаева А.Е., Грачева Л.А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). *Клиническая медицина.* 1988;66(10):32–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26563367>.
Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Kushekbaeva A.E., Gracheva L.A. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). *Clinical Medicine (Russian Journal).* 1988;66(10):32–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26563367>.
- Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Kushekbaeva A.E., Gracheva L.A. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology.* 1990;40:464–467. https://doi.org/10.1212/wnl.40.3_part.1464.
- Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J., Laing H., Khamashta M.A., Mathieu A., Hughes G.R. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2003;30(5):985–992. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12734893/>.
- Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у больных с первичным антифосфолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005;105(2):18–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9135283>.
Kalashnikova L.A. Non-ischemic neurological manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2005;105(2):18–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9135283>.
- Калашникова Л.А., Джамантаева Б.Д. Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома, имитирующие рассеянный склероз. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2015;(1):15–23. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-proyavleniya-antifosfolipidnogo-sindroma-imitiruyuschie-rasseyannyj-skleroz>.
Kalashnikova L.A., Dzhamantaeva B.D. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome mimicking multiple sclerosis. *Journal Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan.* 2015;(1):15–23. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-proyavleniya-antifosfolipidnogo-sindroma-imitiruyuschie-rasseyannyj-skleroz>.
- Stosic M., Ambrus J., Garg N., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Kalman B. et al. MRI characteristics of patients with antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010;257(1):63–71. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5264-6>.
- Arachchilage D.R.J., Gomez K., Alikhan R., Anderson J.A.M., Lester W., Laffan M. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid syndrome,

- 2012 (*Br J Haematol*. 2012;157:47–58): use of direct acting oral anticoagulants. *Br J Haematol*. 2020;189(2):212–215. <https://doi.org/10.1111/bjh.16308>.
35. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
 36. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W., Beyth R., Clark N.P., Cuker A. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–4738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.
 37. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G., Jose S.P., Hoxha A., Ruffatti A. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365–1371. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>.
 38. Pastori D., Menichelli D., Cammisotto V., Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:715878. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715878>.
 39. Zuily S., Cohen H., Isenberg D., Woller S.C., Crowther M., Dufrost V. et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: guidance from the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2126–2137. <https://doi.org/10.1111/jth.14935>.
 40. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M., Amoura Z., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.
 41. Khairani C.D., Bejjani A., Piazza G., Jimenez D., Monreal M., Chatterjee S. et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):16–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.008>.
 42. Arachchilage D.J., Laffan M., Pericleous C. Hydroxychloroquine as an Immunomodulatory and Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1331. <https://doi.org/10.3390/ijms24021331>.
 43. Rand J.H., Wu X.X., Quinn A.S., Chen P.P., Hathcock J.J., Taatjes D.J. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008;112(5):1687–1695. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-144204>.
 44. van den Borne B.E., Dijkmans B.A., de Rooij H.H., le Cessie S., Verweij C. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol*. 1997;24(1):55–60. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9002011/>.
 45. Tishler M., Yaron I., Shirazi I., Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: Its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(4):253–256. <https://doi.org/10.1136/ard.58.4.253>.
 46. Ghasemnejad-Berenji H., Ghaffari Novin M., Hajshafahi M., Nazarian H., Hashemi S.M., Ilkhanizadeh B. et al. Immunomodulatory effects of hydroxychloroquine on Th1/Th2 balance in women with repeated implantation failure. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1277–1285. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.027>.
 47. Achuthan S., Ahluwalia J., Shafiq N., Bhalla A., Pareek A., Chandurkar N., Malhotra S. Hydroxychloroquine's Efficacy as an Antiplatelet Agent Study in Healthy Volunteers: A Proof of Concept Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20(2):174–180. <https://doi.org/10.1177/1074248414546324>.
 48. Bang O.Y., Chung J.W., Lee M.J., Seo W.K., Kim G.M., Ahn M.J., OASIS-Cancer Study Investigators. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J Stroke*. 2020;22(1):1–10. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02278>.
 49. Navi B.B., Kasner S.E., Elkind M.S.V., Cushman M., Bang O.Y., DeAngelis L.M. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2021;52(3):1121–1130. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032002>.
 50. Chen Y.J., Dong R.G., Zhang M.M., Sheng C., Guo P.F., Sun J. Cancer-related stroke: Exploring personalized therapy strategies. *Brain Behav*. 2022;12(9):e2738. <https://doi.org/10.1002/brb3.2738>.
 51. Jang H.S., Choi J., Shin J., Chung J.W., Bang O.Y., Kim G.M. et al. The Long-Term Effect of Cancer on Incident Stroke: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Korea. *Front Neurol*. 2019;10:52. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00052>.
 52. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Elkind M.S.V., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(2):291–300. <https://doi.org/10.1002/ana.24325>.
 53. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V. et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926–938. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.047>.
 54. Zöller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1875–1883. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.005>.
 55. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Tagawa S.T. et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2019;133(8):781–789. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-860874>.
 56. Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., Ntaios G., Connolly S.J. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>.
 57. Navi B.B., Singer S., Merkle A.E., Cheng N.T., Stone J.B., Kamel H. et al. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(8):2292–2297. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005784>.
 58. Schwarzbach C.J., Schaefer A., Ebert A., Held V., Bolognese M., Kablau M. et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012;43(11):3029–3034. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658625>.
 59. Selvik H.A., Bjerkreim A.T., Thomassen L., Waje-Andreassen U., Naess H., Kvistad C.E. When to Screen Ischaemic Stroke Patients for Cancer. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(1–2):42–47. <https://doi.org/10.1159/000484668>.
 60. 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. <https://doi.org/10.1111/ene.13234>.
 61. Cocho D., Gendre J., Boltes A., Espinosa J., Ricciardi A.C., Pons J. et al. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(6):1324–1328. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.006>.
 62. Seok J.M., Kim S.G., Kim J.W., Chung C.S., Kim G.M., Lee K.H., Bang O.Y. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68(2):213–219. <https://doi.org/10.1002/ana.22050>.
 63. Graus F., Rogers L.R., Posner J.B. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(1):16–35. <https://doi.org/10.1097/00005792-198501000-00002>.
 64. Kim S.G., Hong J.M., Kim H.Y., Lee J., Chung P.W., Park K.Y. et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke*. 2010;41(4):798–801. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571356>.
 65. Navi B.B., Singer S., Merkle A.E., Cheng N.T., Stone J.B., Kamel H. et al. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology*. 2014;83(1):26–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000539>.
 66. Gon Y., Okazaki S., Terasaki Y., Sasaki T., Yoshimine T., Sakaguchi M., Mochizuki H. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(4):280–287. <https://doi.org/10.1002/acn3.291>.
 67. Merkle A.E., Navi B.B., Singer S., Cheng N.T., Stone J.B., Kamel H. et al. Diagnostic yield of echocardiography in cancer patients with ischemic stroke. *J Neurooncol*. 2015;123(1):115–121. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1768-3>.
 68. Kikuno M., Ueno Y., Takekawa H., Kanemaru K., Shimizu T., Kuriki A. et al. Distinction in Prevalence of Atherosclerotic Embolic Sources in Cryptogenic Stroke With Cancer Status. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(21):e021375. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021375>.
 69. Finelli P.F., Nouh A. Three-Territory DWI Acute Infarcts: Diagnostic Value in Cancer-Associated Hypercoagulation Stroke (Trousseau Syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(11):2033–2036. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4846>.
 70. Nouh A.M., Staff I., Finelli P.F. Three Territory Sign: An MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome). *Neurol Clin Pract*. 2019;9(2):124–128. <https://doi.org/10.1212/CJP.0000000000000603>.
 71. Wang J.Y., Zhang G.J., Zhuo S.X., Wang K., Hu X.P., Zhang H., Qu L.D. D-dimer >2.785 µg/ml and multiple infarcts ≥3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients. *Neural Res*. 2018;40(11):948–954. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1504179>.
 72. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Fergusson D., Ramsay T., Rodge M.A. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149(5):325–333. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007>.
 73. Carrier M., Lazo-Langner A., Shivakumar S., Tagalakis V., Zarychanski R., Solyomoss S. et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373(8):697–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506623>.
 74. Lee M.J., Chung J.W., Ahn M.J., Kim S., Seok J.M., Jang H.M. et al. Hypercoagulability and Mortality of Patients with Stroke and Active Cancer: The OASIS-CANCER Study. *J Stroke*. 2017;19(1):77–87. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00570>.
 75. Nakajima S., Kawano H., Yamashiro K., Tanaka R., Kameda T., Kurita N. et al. Post-Treatment Plasma D-Dimer Levels Are Associated With Short-Term Outcomes in Patients With Cancer-Associated Stroke. *Front Neurol*. 2022;13:868137. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.868137>.
 76. Kawano H., Honda Y., Amano T., Okano H., Suzuki R., Torii M. et al. Subcutaneous Heparin Therapy for Patients with Cancer-Associated Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(2):399–404. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.012>.
 77. Hsu J.Y., Liu A.B. Anticoagulants for cancer-associated ischemic stroke. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019;31(3):144–148. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_55_19.

78. Nam K.W., Kim C.K., Kim T.J., An S.J., Oh K., Ko S.B., Yoon B.W. Treatment of Cryptogenic Stroke with Active Cancer with a New Oral Anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(12):2976–2980. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.029>.
79. Farge D., Frere C., Connors J.M., Khorana A.A., Kakkar A., Ay C. et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).
80. Whitlock R.P., Sun J.C., Fremes S.E., Rubens F.D., Teoh K.H. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e576S–e600S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2305>.
81. Martinez-Majander N., Ntaios G., Liu Y.Y., Ylikotila P., Joensuu H., Saarinen J. et al. Rivaroxaban versus aspirin for secondary prevention of ischaemic stroke in patients with cancer: a subgroup analysis of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur J Neurol.* 2020;27(5):841–848. <https://doi.org/10.1111/ene.14172>.
82. Lee A.Y.Y. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):128–135. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.128>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин

Концепция и дизайн исследования – А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин

Написание текста – А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин, С.А. Мехряков, Л.И. Сыромятникова, О.И. Виноградов

Сбор и обработка материала – А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин

Обзор литературы – А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин

Перевод на английский язык – С.А. Мехряков

Анализ материала – А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин

Статистическая обработка – А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин

Редактирование – О.И. Виноградов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Кулеш, А.В. Белопасова

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin

Study concept and design – Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin

Text development – Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin, Sergey A. Mekhryakov, Lyudmila I. Syromyatnikova, Oleg I. Vinogradov

Collection and processing of material – Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin

Literature review – Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin

Translation into English – Sergey A. Mekhryakov

Material analysis – Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin

Statistical processing – Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin

Editing – Oleg I. Vinogradov

Approval of the final version of the article – Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova

Информация об авторах:

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; Городская клиническая больница № 4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; aleksey.kulesh@gmail.com

Белопасова Анастасия Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, 3-е неврологическое отделение, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>; belopasova@neurology.ru

Демин Дмитрий Алексеевич, врач-невролог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414004, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>; demin2404@mail.ru

Мехряков Сергей Александрович, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>; heartolog@gmail.com

Сыромятникова Людмила Илариевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; Городская клиническая больница № 4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>; ilarievna@gmail.com

Виноградов Олег Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>; olvinog1975@gmail.com

Information about the authors:

Aleksey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; aleksey.kulesh@gmail.com

Anastasia V. Belopasova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, 3rd Neurological Department, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>; belopasova@neurology.ru

Dmitry A. Demin, Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>; demin2404@mail.ru

Sergey A. Mekhryakov, Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor, City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>; heartolog@gmail.com

Lyudmila I. Syromyatnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 1, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>; ilarievna@gmail.com

Oleg I. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with a Course in Neurosurgery, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>; olvinog1975@gmail.com