

Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта: роль маркеров апоптоза

С.П. Сергеева¹, А.А. Савин², В.В. Архипов¹, М.М. Гультяев², И.Д. Бреславич¹, П.Ф. Литвицкий¹

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Апоптоз нервных клеток является не только следствием инфаркта головного мозга, он также представляет собой важное патогенетическое звено ишемического повреждения. Тем не менее роль апоптотических маркеров в прогнозировании функционального исхода острого периода ишемического инсульта (ИИ) не была установлена.

Цель работы – определение возможности прогноза исхода острого периода ИИ в максимально ранние сроки после его развития путем определения концентрации sFasL и sFas в периферической крови пациентов.

Материалы и методы. В условиях стационара обследованы 155 чел. Из них сформированы 3 группы: группа контроля – здоровые добровольцы (n=28) и две группы пациентов в зависимости от исхода острого периода ИИ – с благоприятным (балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья, NIHSS, на 21 сут менее 5) и с неблагоприятным исходом (балл по шкале NIHSS на 21 сут более 5). Концентрацию sFas, sFasL определяли на 1, 7 и 21 сут после ИИ методом ИФА, также вычисляли отношение sFasL к sFas.

Результаты. Показано, что если отношение концентраций sFasL и sFas равно или меньше $2,11 \pm 0,58$, то прогноз благоприятный (NIHSS на 21 сут ≤ 5), если больше $2,11 \pm 0,58$, то прогноз неблагоприятный (NIHSS на 21 сут > 5).

Заключение. Предложенный способ имеет прогностическую значимость и высокую точность и может быть использован в клинической практике при определении стратегии ведения пациентов с ИИ.

Ключевые слова: инсульт, прогноз, апоптоз.

Prediction of the outcome of the acute phase of ischemic stroke: the role of apoptotic markers

Svetlana P. Sergeeva¹, Aleksey A. Savin², Vladimir V. Arkhipov¹, Maksim M. Gul'tyaev², Ilya D. Breslavich¹, Petr F. Litvitskii¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Introduction. Neuronal cell death (apoptosis) is not only a direct consequence of cerebral infarction, but also a crucial pathogenetic link of ischemic injury. Nevertheless, the role of apoptotic markers in prediction of the functional outcome of the acute phase of ischemic stroke (IS) has not been established.

Objective. To determine the possibility of predicting the outcome of the acute phase of ischemic stroke in the earliest period after its development by measuring the sFasL and sFas concentrations in peripheral blood.

Materials and methods. One hundred fifty-five individuals underwent in-hospital examination. They were subdivided into 3 groups: the control group included healthy volunteers (n=28) and two groups of patients depending on the outcome of the acute phase of IS: either with favourable (National Institutes of Health Stroke Scale score on day 21 ≤ 5) or unfavourable (the NIHSS score on day 21 > 5) outcomes. Concentrations of sFas and sFasL were measured on day 1, 7, and 21 after ischemic stroke by ELISA; the sFasL/sFas ratio was also determined.

Results. The outcome is favourable (NIHSS score on day 21 ≤ 5) if the sFasL/sFas ratio is $\leq 2.11 \pm 0.58$; otherwise, the outcome is unfavourable (NIHSS score on day 21 > 5).

Conclusions. The proposed method is characterized by prognostic significance and high accuracy and can be used in clinical practice to determine the strategy for managing patients with IS.

Keywords: stroke, prognosis, apoptosis.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) – актуальная медико-социальная проблема. Во всем мире инсульты являются одной из основных причин смерти и стойкой утраты трудоспособности населения. Так, каждый год в США 795 тыс. людей

переносят первичный или повторный инсульт [1, 2]. В России, по данным эпидемиологического исследования инсульта методом территориально-популяционного регистра, в 2009 г. заболеваемость составила 3,52 на 1 тыс. населения и смертность 3,27, в 2010 – 1,19 и 0,96 соответственно [3]. К труду могут возвратиться не более 15%, остальные оста-

ются инвалидами и до конца жизни нуждаются в медико-социальной поддержке [4]. Огромную роль в терапии данного состояния играет своевременная госпитализация в профильный стационар [5]. При этом, исходя из проведенных на территории России исследований, между качеством медицинской помощи больным с инсультом, показателями смертности и инвалидизации существует выраженная корреляция [6].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», при подтверждении диагноза острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) больные со всеми типами ОНМК в остром периоде заболевания направляются в палату (блок) реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения. Длительность пребывания больного с ОНМК в палате (блоке) реанимации и интенсивной терапии определяется тяжестью состояния больного, но не может быть менее 24 часов, необходимых для определения патогенетического варианта ОНМК, тактики ведения и проведения мероприятий, направленных на предотвращение повторного развития ОНМК. Однако не всегда отмечается стабильный регресс неврологических проявлений. Так, после перевода пациента из палаты реанимации и интенсивной терапии возможно ухудшение его состояния, за которым следует более длительное пребывание в стационаре, а порой и летальный исход. Чтобы избежать подобной ситуации, нужны дополнительные тесты, результаты которых будут свидетельствовать в пользу дальнейшей положительной динамики пациента или отсутствия таковой. Прогнозирование исхода острого периода ИИ (21 сут с момента развития) имеет большое значение в практической неврологии для построения стратегии оказания медицинской помощи. Для достижения указанной цели наиболее интересен прогноз заболевания к концу острого периода на момент поступления пациента в стационар. Такой прогноз возможен при помощи выявления концентрации биологически активных веществ в крови [7].

Известно, что при ИИ в первые часы в очаге поражения развиваются преимущественно некротические изменения, далее главенствующую роль играют индукторы апоптоза [8]. Инициация процессов апоптоза происходит посредством активации «внутренних» и «внешних» путей [9]. Значимым «внешним» стимулом является взаимодействие Fas-лиганда со своим рецептором Fas на поверхности клетки с последующим образованием FADD (Fas, ассоциированный с доменом смерти). Fas-рецептор (Fas, или FasR), также известный как APO1 (apoptosis antigen 1, антиген апоптоза 1), CD95 (cluster of differentiation 95, кластер дифференциации 95) или TNFRSF6 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 6, 6 член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли) – это белок, который кодируется геном fas, расположенным в локусе 10q24 и может экспрессироваться практически во всех клетках. Fas-лиганд (FasL or CD178) – это трансмембранный протеин II типа, который относится к семейству TNF и в виде тримера пронизывает клеточную мембрану. FasL кодируется геном fasl, расположенным в локусе 1q23. Основным эффектом взаимодействия белков системы Fas-FasL является инициация апоптоза клетки, несущей на своей поверхности Fas. В нервной системе инициация апоптоза в результате взаимодействия Fas-FasL имеет важное значение в патогенезе различных заболева-

ний, в т.ч. и ИИ [10]. Показано, что ингибирование системы Fas-FasL приводит к уменьшению степени поражения нервной ткани у животных после церебральной ишемии в эксперименте [11]. В результате альтернативного сплайсинга, а также отщепления надмембранной части Fas-рецептора (Fas) или лиганда (FasL) металлопротеиназами образуются растворимые молекулы Fas (соответственно sFas и sFasL), способные индуцировать или ингибировать развитие апоптоза [12]. Было показано, что на 1 и 12 сут после развития инсульта в крови и цереброспинальной жидкости уровень указанных молекул был достоверно выше, чем в группе контроля. Однако нет данных о корреляционных связях концентрации растворимых молекул системы Fas с уровнем неврологического дефицита [13].

Цель настоящего исследования – определение возможности прогноза исхода острого периода ИИ в максимально ранние сроки после его развития путем определения соотношения концентрации sFasL и sFas в периферической крови пациентов при поступлении в стационар не позднее 1-х сут после развития ИИ.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое контрольно-групповое исследование. Оно не изменяло плана диагностических и лечебных мероприятий: все пациенты получали объем медицинской помощи в соответствии со стандартом медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи). Исследование соответствовало требованиям Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) и было одобрено Межвузовским этическим комитетом.

Критерии включения в группу контроля: возраст, сопоставимый с группой исследования, отсутствие в анамнезе ОНМК, черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций на момент исследования. Критериями включения в основную группу исследования были: впервые случившийся ИИ в бассейне левой или правой средней мозговой артерии, установленный клинически, подтвержденный при помощи методов нейровизуализации (компьютерной томографии – КТ, магнитно-резонансной томографии – МРТ) или патологоанатомически. В исследование не включали пациентов с геморрагическим характером нарушения мозгового кровообращения, наличием черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, аллергических реакций на момент исследования. Для объективизации оценки тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и динамики клинических показателей использовалась балльная шкала оценки тяжести неврологического дефицита после инсульта Национального института здоровья (NIHSS) [14]. Для оценки степени функциональных нарушений использовали шкалу Бартел [15]. Исследовали содержание sFas, sFasL на 1, 7 и 21 сут после ИИ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем (Bender Medsystems, Vienna, Austria).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения Statistica 6.0. Применяли методы дисперсионного, корреляционного, кластерного анализов. Оценка уровня значимости различия двух выборок (p-уровень) проводилась при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты

Обследовано 948 пациентов, поступивших по каналу скорой медицинской помощи в неврологический стационар и отделение реанимации ГКБ № 6 и № 36 в период с 2011 по 2013 гг. Из них критериям включения в исследование удовлетворяли 155 больных (74 мужчины и 81 женщина) (табл.1), среди которых 88 пациентов перенесли ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии, 67 – в левой. В течение первых 7 дней пребывания в стационаре умерли 19 человек из основной группы исследования. За последующие 14 дней – 11 человек. Основной причиной наступления летального исхода в первую неделю явилось развитие отека головного мозга вследствие обширного инфаркта, в последующие дни – тромбоэмболии легочной артерии. Группу контроля составили 28 человек (15 мужчин и 13 женщин) (табл.1).

По патогенетическому подтипу (использовали критерии TOAST) больных распределили следующим образом: атеротромботический – 66, кардиоэмболический – 29, лакунарный – 28, неизвестного генеза (в т.ч. сочетание нескольких возможных причин) – 32 человека. При этом атеротромботический и кардиоэмболический подтипы инсульта сопровождалась наибольшей выраженностью неврологических нарушений, а также наибольшей величиной инфаркта, по данным МРТ в день поступления. Наибольшее количество летальных исходов наблюдалось у пациентов с кардиоэмболическим инсультом – 45% от всех поступивших с данным диагнозом, с атеротромботическим – 12%. Пациенты с неустановленной причиной ИИ умирали в 28% случаев преимущественно в первую неделю пребывания в стационаре, как и пациенты с кардиоэмболическим ИИ. Среди пациентов с лакунарным подтипом ИИ не было ни одного летального исхода. В связи с улучшением из стационара досрочно вышло 14% пациентов преимущественно с лакунарным подтипом ИИ (29% пациентов с лакунарным ИИ от всех вошедших в исследование). По различным причинам переведены в другие отделения и больницы 27% пациентов, преимущественно с атеротромботическим подтипом ИИ (35% от всех вошедших в исследование пациентов с данным подтипом ИИ).

Основными сосудистыми заболеваниями у всех пациентов, включенных в исследование, были артериальная гипертензия и атеросклероз. До развития ИИ у них отмечены: высокая частота курения, злоупотребление алкоголем, неэффективная стратегия контроля артериального давления, неэффективное лечение хронической ишемической болезни сердца и сахарного диабета. В подавляющем большинстве случаев неэффективный контроль факторов сердечно-сосудистого риска был связан с низкой комплаентностью. Сахарный диабет ассоциировался с атеротромботическим и лакунарным подтипами инсульта. Мерцательная аритмия и злоупотребление алкоголем – с кардиоэмболическим.

Таблица 1: Характеристика выборки

Группа/пол	Мужчины		Женщины	
	Кол-во	Возраст, лет	Кол-во	Возраст, лет
Контроль	13	58,1±6,5	15	67,7±6,8
Исследование	74	58,1±6,4	81	70,5±8,6

В неврологическом статусе у всех больных выявлены различной степени двигательные нарушения (контралатеральные гемипарезы или монопарезы), нарушения чувствительности, центральные парезы лицевого и подъязычного нервов. Также выявляли нарушения речи в виде афазии и дизартрии, незначительно выраженные нарушения гнозиса и праксиса.

Степень тяжести инсульта по шкале оценки неврологического статуса (NIHSS) при поступлении в стационар составила 11,7±4,8 баллов. Степень функциональных нарушений по шкале Бартел – 48,2±27,6 баллов. При этом наибольшая тяжесть неврологических проявлений при поступлении была отмечена у пациентов, перенесших инсульт по кардиоэмболическому типу – 16,3±1,9 и 18,9±20,7 по шкалам NIHSS и Бартел соответственно.

Концентрация sFasL в группе контроля составила 208±67 пг/мл, что достоверно отличалось от группы исследования на 1 сут (337±193 пг/мл, p<0,01), 7 сут (472±254 пг/мл, p<0,01) и 21 сут (570±245 пг/мл, p<0,01). Концентрация sFas в группе контроля была равна 92±27 пг/мл. В группе исследования по сравнению с контролем достоверные отличия выявлены на 1 сут (114±56 пг/мл, p<0,01), 7 сут (167±72 пг/мл, p<0,01) и 21 сут (205±80 пг/мл, p<0,01). Отношение sFasL к sFas в группе контроля получено равным 2,26±0,32, что достоверно отличалось от группы контроля во все сроки исследования: на 1 сут (2,93±1,02, p<0,01), на 7 сут (2,76±0,97, p<0,01) и на 21 сут (2,82±0,90, p<0,01).

По результатам ретроспективного исследования зависимости тяжести исхода (NIHSS на 21 сут) от концентраций sFasL, sFas и их отношения на 1 сут отмечается выраженная кластеризация по значениям отношений sFasL/sFas (рис. 1А, В, С). На графике (рис. 1А) зависимости sFasL/sFas на 1 сут от NIHSS на 21 сут показано, что sFasL/sFas принимает значения 2,11±0,58 при относительно низком уровне неврологического дефицита на 21 сут (NIHSS≤5), что достоверно не отличается от значений для контрольной группы 2,26±0,32, в то время как для пациентов с относительно неблагоприятным исходом (NIHSS>5) отношение sFasL/sFas принимает значения 3,70±0,6 при достоверном отличии (p<0,01) от значений для контрольной группы и значений для благоприятного исхода (p<0,01). Пороговое значение уровня неврологического дефицита (NIHSS=5) получено в результате проведения кластерного анализа отношения sFasL/sFas на 1 сут в зависимости от NIHSS на 21 сут. Группе пациентов, чьи данные распределились в 1-й кластер, присвоили название «группа с благоприятным исходом», 2-й кластер «группа с неблагоприятным исходом». После кластерного анализа снова провели дисперсионный анализ по всем исследуемым показателям с учетом выделенных групп.

В группе пациентов с благоприятным исходом ИИ концентрация sFasL достоверно отличалась от группы контроля во все сроки исследования (p<0,01), на 1 сутки она была равна 303±150 пг/мл, на 7 сутки - 347±200 пг/мл, на 21 – 482±232 пг/мл. В группе пациентов с неблагоприятным исходом концентрация sFasL также достоверно отличалась от группы контроля во все сроки исследования и составляла 459±207 пг/мл, 657±229 пг/мл, 697±209 пг/мл на 1, 7 и 21 сут соответственно (рис. 2).

Концентрация sFas достоверно отличалась от группы контроля во все сроки исследования как в группе пациен-

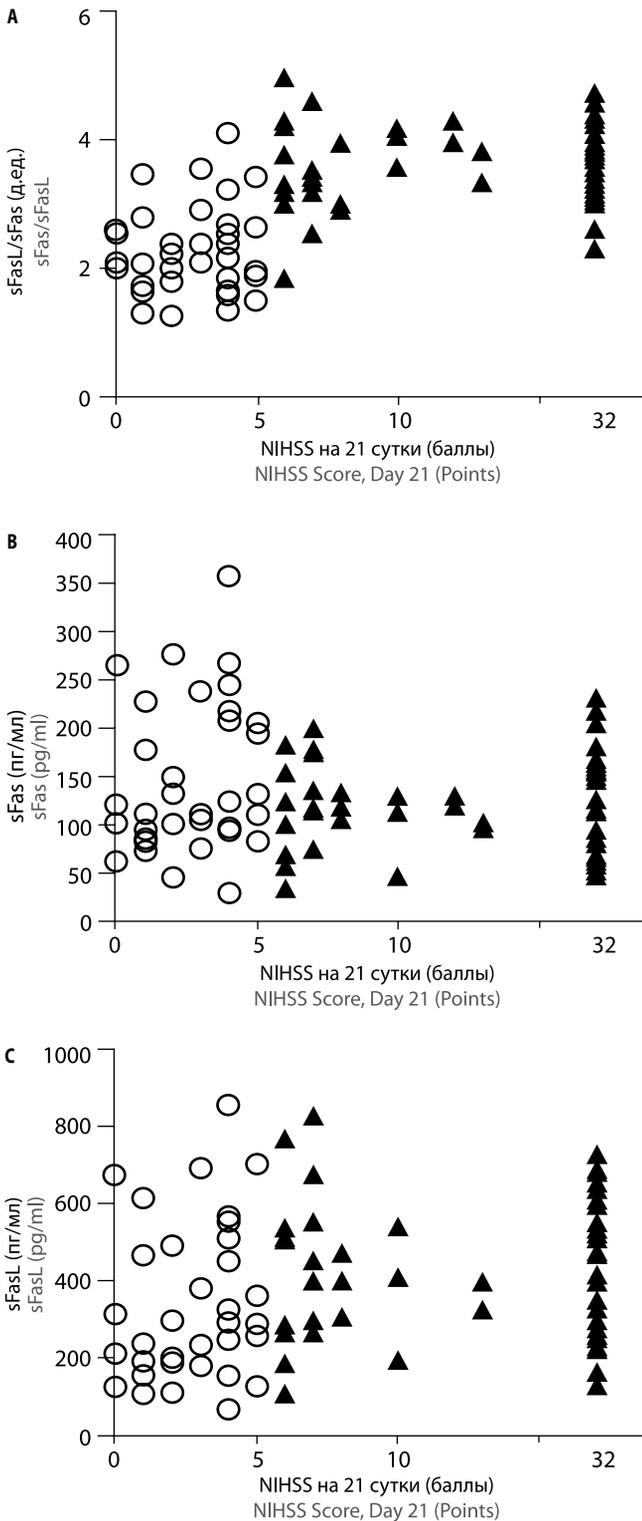


Рис. 1. Ретроспективный анализ зависимости тяжести исхода ИИ (NIHSS на 21 сут) от концентраций sFasL (А), sFas (В) и их отношения (С) на 1 сут (белые кружочки – пациенты с благоприятным исходом, черные треугольники – с неблагоприятным)

Fig. 1. Retrospective analysis of the dependence between the severity of the outcome of ischemic stroke (NIHSS on day 21) and sFasL (A), sFas concentrations (B) and their ratio (C) on day 1 (the number of patients with favorable and unfavorable outcome is shown with white circles and black triangles, respectively)

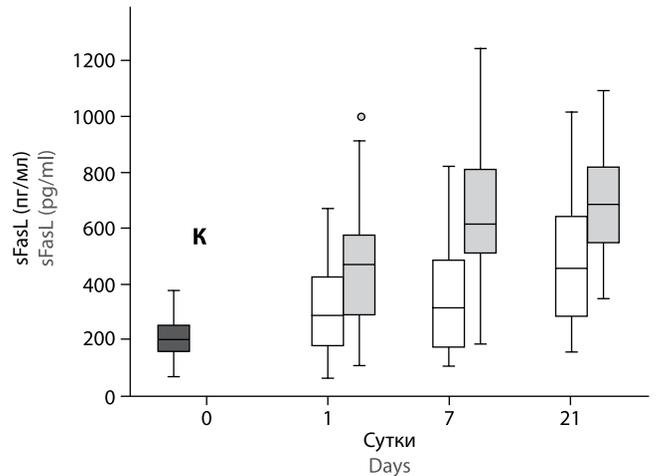


Рис. 2. Концентрация sFasL у пациентов после ИИ с благоприятным (белые ящики), неблагоприятным (серые ящики) исходом и в группе контроля (К)

Fig. 2. sFasL concentration in patients after ischemic stroke with favorable (white boxes) and unfavorable outcomes (gray boxes) and in the control group (K)

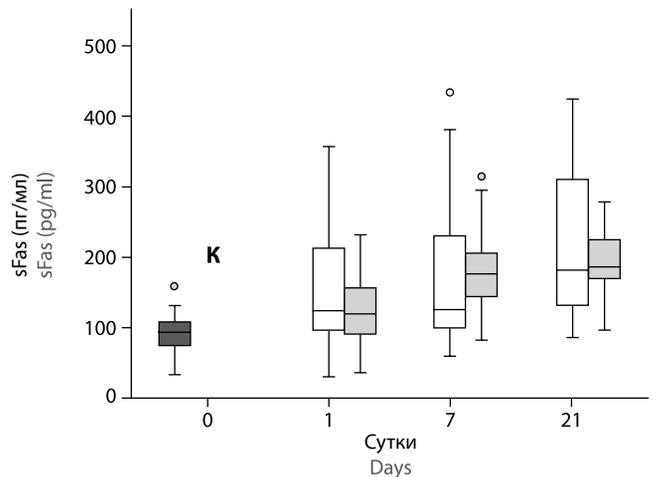


Рис. 3. Концентрация sFas у пациентов после ИИ с благоприятным (белые ящики), неблагоприятным (серые ящики) исходом и в группе контроля (К)

Fig. 3. sFas concentration in patients after ischemic stroke with favorable (white boxes) and unfavorable outcomes (gray boxes) and in the control group (K)

тов с благоприятным, так и с неблагоприятным исходом ($p < 0,01$). В группе пациентов с благоприятным исходом ИИ концентрация sFas составила 149 ± 78 пг/мл, 180 ± 102 пг/мл, 216 ± 97 пг/мл соответственно на 1, 7 и 21 сут, для группы с неблагоприятным исходом – 122 ± 47 пг/мл на 1 сут, 179 ± 50 пг/мл на 7 сут, 190 ± 42 пг/мл на 21 сут исследования (рис. 3).

Математическое ожидание отношения sFasL к sFas на 1 сутки исследования для пациентов с благоприятным исходом составило $2,11 \pm 0,58$ и достоверно от группы контроля не отличалось, тогда как для пациентов с неблагоприятным исходом ИИ – $3,70 \pm 0,60$, $p < 0,01$ (рис. 4). В остальные сроки исследования получены следующие значения показателя для группы с благоприятным исходом: $1,96 \pm 0,57$

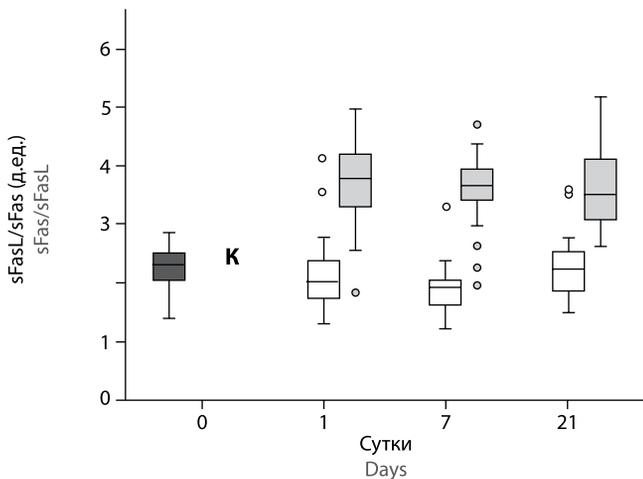


Рис. 4. Соотношение концентраций sFasL и sFas у пациентов после ИИ с благоприятным (белые ящики), неблагоприятным (серые ящики) исходом и в группе контроля (К)

Fig. 4. The ratio between sFasL and sFas concentrations in patients after ischemic stroke with favorable (white boxes) and unfavorable outcomes (gray boxes) and in the control group (K)

на 7 ($p < 0,01$) и $2,24 \pm 0,49$ на 21 сут ($p > 0,05$); для группы с неблагоприятным исходом: $3,63 \pm 0,57$, $3,65 \pm 0,67$ на 7 и 21 сут соответственно ($p < 0,01$).

Клинические примеры

Пациент К.Б., 75 лет. Диагноз: цереброваскулярная болезнь: инфаркт головного мозга от 01.02.2012 г. в бассейне левой средней мозговой артерии. Гипертоническая болезнь III степени, риск 4. Нарушение липидного обмена. Сахарный диабет 2 типа.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирован. Моторная афазия. Центральный парез лицевого нерва справа. Язык девирует вправо. Правосторонний гемипарез до 2 баллов. Правосторонняя гемипарестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита NIHSS – 12. Соотношение на 1 сут $sFasL/sFas = 162,42/121,59 = 1,34$.

На 21 сут при выписке: состояние удовлетворительное. В сознании, ориентирован, контактен. Элементы моторной афазии. Асимметрия лица в виде слаженности правой носогубной складки. Правосторонний гемипарез до 4 баллов. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита NIHSS – 4.

Пациент Л.М., 78 лет. Диагноз: цереброваскулярная болезнь: инфаркт головного мозга от 01.02.2012 г. в бассейне левой средней мозговой артерии. Гипертоническая болезнь III степени, риск 4. Нарушение липидного обмена.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирован. Сенсомоторная афазия. Центральный парез лицевого нерва справа. Язык девирует вправо. Правосторонний гемипарез до 2 баллов в руке, до 3 баллов в ноге. Правосторонняя гемипарестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита NIHSS – 11. Соотношение на 1 сут $sFasL/sFas = 542,09/129,82 = 4,18$.

На 21 сут пребывания в стационаре: состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирован. Сенсомоторная афазия. Центральный парез лицевого нерва справа. Язык девирует вправо. Правосторонний гемипарез до 3 баллов. Правосторонняя гемипарестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита NIHSS – 10.

Обсуждение

В данной работе впервые на достаточно однородной и значительной по объему выборке показана достоверная зависимость исхода острого периода ИИ от концентраций молекул sFasL и sFas в периферической крови и их соотношения. В литературе описаны подобные попытки, однако на значительно меньших выборках пациентов и без вычисления отношения sFasL/sFas. В этих исследованиях можно выделить два временных этапа. Первый, когда было открыто наличие рецепторов Fas на мембране нервных клеток головного мозга. Тогда Fas однозначно расценивался как индуктор апоптоза [16]. Клинические исследования того периода в основном показывают корреляцию концентрации белков системы Fas с объемом инфаркта на небольших выборках – их результаты не противоречат результатам нашего исследования [17]. Затем были экспериментальные попытки использования блокаторов FasL для терапии ИИ [18, 19]. На сегодняшний день выявлены и доказаны другие эффекты «индукторов» апоптоза: воспаление, пролиферация, спраунтинг [10]. С этим связана вторая волна нарастающего интереса к системе Fas-рецептор – Fas-лиганд, а также попыток клинического применения полученных результатов. Наше исследование показало, что независимо от исхода острого периода ИИ, концентрации как sFasL, так и sFas были достоверно выше группы контроля. При этом между указанными группами на 1 сут различия были незначимы, что говорит о невозможности использования этих параметров для прогноза. Отношение sFasL/sFas у лиц с благоприятным исходом ИИ не отличается на 1 сут от контрольной группы, а у лиц с неблагоприятным исходом достоверно выше значений как контрольной группы, так и группы пациентов, чей балл по шкале NIHSS на 21 сут был больше 5. Также нами показано наличие более сильной связи между прогнозом заболевания и отношением sFasL/sFas на 1 сут, нежели между отдельно взятыми концентрациями и выраженностью неврологического дефицита при поступлении пациента в стационар. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что данный показатель sFasL/sFas имеет клиническую значимость и может быть использован как прогностический. К тому же выявленная тенденция к росту отношения sFasL/sFas на 21 сут исследования у пациентов с благоприятным исходом ИИ на фоне некоторого снижения данного показателя у пациентов с неблагоприятным исходом ИИ может быть результатом участия системы Fas в процессах восстановления после ИИ, что демонстрирует, как ее плейотропный эффект отражается на клиническом течении заболевания.

Выводы

Клиническое течение ИИ влияет на концентрацию исследованных параметров sFasL и sFas.

Прогностическую значимость имеет величина sFasL/sFas на 1 сут после развития ИИ, что может быть использовано в клинической практике при определении стратегии лечения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119(3): e21–e181. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261. PMID: 19075105.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association. *Circulation* 2012; 125(1): e2–e220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046. PMID: 22179539.
3. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 5: 4–10. PMID: 23739494.
4. Карпова Е.Н., Муравьев К.А., Муравьева В.Н. и др. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 4: 1–9.
5. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9(1): 41–50.
6. Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Рожкова Т.И. и др. Сравнительный анализ качества медицинской помощи больным с инсультом на догоспитальном этапе в разных городах Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 9(2): 36–41. PMID: 21462439.
7. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможность ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9(3): 20–25.
8. Cadena S.G., Massieu L. Caspases and their role in inflammation and ischemic neuronal death. *Focus on caspase-12. Apoptosis* 2016; 21(7): 763–777. DOI: 10.1007/s10495-016-1247-0. PMID: 27142195.
9. Shabanzadeh A.P., D'Onofrio P.M., Monnier P.P., Koeberle P.D. Targeting caspase-6 and caspase-8 to promote neuronal survival following ischemic stroke. *Cell Death Dis* 2015; 6: 1–13. DOI: 10.1038/cddis.2015.272. PMID: 26539914.
10. Сергеева С.П., Савин А.А., Литвицкий П.Ф. Роль системы Fas в патогенезе ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; 116(3-2): 3–8. PMID: 27296794.
11. Niu F.N., Zhang X., Hu X.M. et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke. *Brain, behavior, and immunity* 2012; 26(1): 61–71. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.235. PMID: 21802508.
12. Hoke M., Schillinger M., Zorn G. et al. The prognostic impact of soluble apoptosis-stimulating fragment on mortality in patients with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2011; 42: 2465–2470. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611301. PMID: 21757675.
13. Mahovic D., Zurak N., Lakusic N. et al. The dynamics of soluble Fas/APO 1 apoptotic biochemical marker in acute ischemic stroke patients. *Advances in medical sciences* 2013; 58(2): 298–303. DOI: 10.2478/ams-2013-0014. PMID: 24277959.
14. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7): 864–870. PMID: 2749846.
15. Sulter G., Steen C., De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30(8): 1538–1541. PMID: 10436097.
16. Martin-Villalba A., Herr I., Jeremias I. et al. CD95 ligand (Fas-L/APO-1L) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand mediate ischemia-induced apoptosis in neurons. *The Journal of neuroscience* 1999; 19(10): 3809–3817. PMID: 10234013.
17. Maas M.B., Furie K.L. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in medicine* 2009; 3(4): 363–383. DOI: 10.2217/bmm.09.30. PMID: 20160867.
18. Blankenberg F.G., Kalinyak J., Liu L. et al. 99mTc-HYNIC-annexin V SPECT imaging of acute stroke and its response to neuroprotective therapy with anti-Fas ligand antibody. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006; 33(5): 566–574. DOI: 10.1007/s00259-005-0046-6. PMID: 16477433.
19. Sairanen T., Karjalainen-Lindsberg M.L., Paetau A. et al. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke – a possible target of antiapoptotic treatments. *Brain* 2006; 129(1): 189–199. DOI: 10.1093/brain/awh645. PMID: 16272167.

References

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119(3): e21–e181. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261. PMID: 19075105.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association. *Circulation* 2012; 125(1): e2–e220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046. PMID: 22179539.
3. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. [Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010)]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2013; 113(5): 4–10. PMID: 23739494. (In Russ).
4. Karpova E.N., Murav'ev K.A., Murav'eva V.N. et al. [Epidemiology and risk factors of stroke]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 4: 1–9. (In Russ).
5. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. [Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 1. Acute stroke]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* 2015; 9(1): 41–50. (In Russ).
6. Stakhovskaya L.V., Shekhovtsova K.V., Rozhkova T.I. et al. [Medical service to patients with stroke at the prehospital stage in different cities of the Russian Federation]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2010; 110(9 Pt 2): 36–41. PMID: 21462439. (In Russ).
7. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A. et al. [Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* 2015; 9(3): 20–25. (In Russ).
8. Cadena S.G., Massieu L. Caspases and their role in inflammation and ischemic neuronal death. *Focus on caspase-12. Apoptosis* 2016; 21(7): 763–777. DOI: 10.1007/s10495-016-1247-0. PMID: 27142195.
9. Shabanzadeh A.P., D'Onofrio P.M., Monnier P.P., Koeberle P.D. Targeting caspase-6 and caspase-8 to promote neuronal survival following ischemic stroke. *Cell Death Dis* 2015; 6: 1–13. DOI: 10.1038/cddis.2015.272. PMID: 26539914.
10. Sergeeva S.P., Savin A.A., Litvitskiy P.F. [A role of the Fas system in the pathogenesis of ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016; 116(3 Pt 2): 3–8. PMID: 27296794. (In Russ).
11. Niu F.N., Zhang X., Hu X.M. et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke. *Brain, behavior, and immunity* 2012; 26(1): 61–71. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.235. PMID: 21802508.
12. Hoke M., Schillinger M., Zorn G. et al. The prognostic impact of soluble apoptosis-stimulating fragment on mortality in patients with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2011; 42: 2465–2470. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611301. PMID: 21757675.
13. Mahovic D., Zurak N., Lakusic N. et al. The dynamics of soluble Fas/APO 1 apoptotic biochemical marker in acute ischemic stroke patients. *Advances in medical sciences* 2013; 58(2): 298–303. DOI: 10.2478/ams-2013-0014. PMID: 24277959.
14. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7): 864–870. PMID: 2749846.
15. Sulter G., Steen C., De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30(8): 1538–1541. PMID: 10436097.
16. Martin-Villalba A., Herr I., Jeremias I. et al. CD95 ligand (Fas-L/APO-1L) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand mediate ischemia-induced apoptosis in neurons. *The Journal of neuroscience* 1999; 19(10): 3809–3817. PMID: 10234013.
17. Maas M.B., Furie K.L. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in medicine* 2009; 3(4): 363–383. DOI: 10.2217/bmm.09.30. PMID: 20160867.
18. Blankenberg F.G., Kalinyak J., Liu L. et al. 99mTc-HYNIC-annexin V SPECT imaging of acute stroke and its response to neuroprotective therapy with anti-Fas ligand antibody. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006; 33(5): 566–574. DOI: 10.1007/s00259-005-0046-6. PMID: 16477433.
19. Sairanen T., Karjalainen-Lindsberg M.L., Paetau A. et al. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke – a possible target of antiapoptotic treatments. *Brain* 2006; 129(1): 189–199. DOI: 10.1093/brain/awh645. PMID: 16272167.

Информация об авторах: Сергеева Светлана Павловна – канд. мед. наук, доц. кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. 119991 Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2. E-mail: svetlanapalna@mail.ru;
Савин А.А. – проф. каф. нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ;
Архипов В.В. – нач. отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней леч. фак. ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;
Гультяев М.М. – вед. науч. сотр. Лаб. патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ;
Бреславич И.Д. – асп. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;
Литвицкий П.Ф. – зав. каф. патофизиологии ГБОУ ВПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.

Information about the authors: Svetlana P. Sergeeva, PhD, Associate Professor, Department of Physiopathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation. Russia, 119991, ul. Trubetskaya, 8-2.; +79175523348, svetlanapalna@mail.ru;
Aleksy A. Savin, D. Sci (Med.), Prof. of the Neurology Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Vladimir V. Arkhipov, Prof. of the Clinical Pharmacology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Maksim M. Gul'tyaev, Senior Researcher, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Ilya D. Breslavich, PhD Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Petr F. Litvitskii, Head of the Department of Physiopathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Для цитирования: Сергеева С.П., Савин А.А., Архипов В.В. и др. Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта: роль маркеров апоптоза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 21–27.

For citation: Sergeeva S.P., Savin A.A., Arkhipov V.V. et al. [Prediction of the outcome of the acute phase of ischemic stroke: the role of apoptotic markers]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(1): 21–27. (In Russ.)