

# Тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза: результаты международного многоцентрового наблюдательного исследования ПРИМА



Шамалов Н.А.<sup>1</sup>, Хасанова Д.Р.<sup>2,3</sup>, Марченко С.В.<sup>4</sup>, Солдатов М.А.<sup>1</sup>, Алексеева Т.П.<sup>5</sup>, Андрюхагина О.В.<sup>6</sup>, Антипова Л.Н.<sup>7</sup>, Анищенко Л.И.<sup>8</sup>, Бекетова Е.М.<sup>9</sup>, Буланов А.А.<sup>10</sup>, Герасимова А.В.<sup>11</sup>, Горст Н.Х.<sup>12</sup>, Гуцалюк А.Г.<sup>13</sup>, Демин Т.В.<sup>2</sup>, Дюдин А.В.<sup>14</sup>, Елеманов У.А.<sup>15</sup>, Захарьяева А.Р.<sup>16</sup>, Зиновьева Н.П.<sup>17</sup>, Зиборова С.С.<sup>18</sup>, Казаков Д.Н.<sup>19</sup>, Комиссарова Н.В.<sup>20</sup>, Коробейников И.В.<sup>21</sup>, Коровашкова К.В.<sup>22</sup>, Кузьмин Е.Л.<sup>23</sup>, Кулеш А.А.<sup>24</sup>, Кулиев Р.Р.<sup>13</sup>, Лебедев А.С.<sup>25</sup>, Лукьянов А.Л.<sup>26</sup>, Максимов В.И.<sup>27</sup>, Михайленко О.И.<sup>28</sup>, Молдавская И.В.<sup>29</sup>, Муртазалиева Д.М.<sup>16</sup>, Мухамадиева Ю.С.<sup>30</sup>, Нестерова В.Н.<sup>31</sup>, Новиков Д.Г.<sup>32</sup>, Платунова С.В.<sup>33</sup>, Прудюс Е.П.<sup>34</sup>, Раемгулов Р.А.<sup>35</sup>, Саскин В.А.<sup>36</sup>, Синельщикова А.В.<sup>37</sup>, Страутманис Е.А.<sup>38</sup>, Сурияхин В.С.<sup>39</sup>, Тавлуева Е.В.<sup>40</sup>, Телятник Ю.А.<sup>41</sup>, Хало Н.В.<sup>42</sup>, Черепянский М.С.<sup>43</sup>, Марская Н.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <sup>2</sup>ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; <sup>4</sup>ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Республика Беларусь, Минск; <sup>5</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва; <sup>6</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; <sup>7</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; <sup>8</sup>БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; <sup>9</sup>ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова», Самара; <sup>10</sup>ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза; <sup>11</sup>ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск; <sup>12</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского ДЗМ», Москва; <sup>13</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва; <sup>14</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург; <sup>15</sup>ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», Калуга; <sup>16</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва; <sup>17</sup>ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1», Челябинск; <sup>18</sup>ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 им. Г.П. Курбатова», Новокузнецк; <sup>19</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», Москва; <sup>20</sup>БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск; <sup>21</sup>ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск; <sup>22</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», Москва; <sup>23</sup>ГОУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород; <sup>24</sup>ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; <sup>25</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №13 ДЗМ», Москва; <sup>26</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва; <sup>27</sup>ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петропавловск; <sup>28</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №34», Новосибирск; <sup>29</sup>ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. Л.С. Барбараша», Кемерово; <sup>30</sup>ГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Набережные Челны; <sup>31</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; <sup>32</sup>ГАУЗ «Брянская областная больница №1», Брянск; <sup>33</sup>БУ ХМАО-Югры «Сургутская клиническая травматологическая больница», Сургут; <sup>34</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону; <sup>35</sup>ОО «НЕЙРО-ПРАКТИКА», Тюмень; <sup>36</sup>ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Воловевич», Архангельск; <sup>37</sup>ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск; <sup>38</sup>БУЗ ОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», Омск; <sup>39</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова ДЗМ», Москва; <sup>40</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Инноземцева ДЗМ», Москва; <sup>41</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», Краснодар; <sup>42</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск; <sup>43</sup>ГБУЗ РК «Коми Республиканская клиническая больница», Сыктывкар

<sup>1</sup>Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; <sup>2</sup>Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а; <sup>3</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>4</sup>Республика Беларусь, 220087, Минск, ул. Семашко, 8; <sup>5</sup>Россия, 115446, Москва, Коломенский проезд, 4; <sup>6</sup>Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; <sup>7</sup>Россия, 350001, Краснодар, ул. Таманская, 130; <sup>8</sup>Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; <sup>9</sup>Россия, 443096, Самара, ул. Полевая, 80; <sup>10</sup>Россия, 440026, Пенза, ул. Лермонтова, 28; <sup>11</sup>Россия, 677010, Якутск, Сергеляхское ш., 4; <sup>12</sup>Россия, 109240, Москва, ул. Яузская, 11/6; <sup>13</sup>Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15; <sup>14</sup>Россия, 196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2; <sup>15</sup>Россия, 248007, Калуга, ул. Вишневогод, 1; <sup>16</sup>Россия, 127644, Москва, ул. Лобненская, 10; <sup>17</sup>Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 16; <sup>18</sup>Россия, 654057, Новокузнецк, просп. Бардина, 28; <sup>19</sup>Россия, 108814, Москва, п. Сосенское п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8; <sup>20</sup>Россия, 426039, Ижевск, Воткинское ш., 57; <sup>21</sup>Россия, 664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; <sup>22</sup>Россия, 123423, Москва, ул. Саляма Адила, 2/44; <sup>23</sup>Россия, 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; <sup>24</sup>Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; <sup>25</sup>Россия, 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1; <sup>26</sup>Россия, 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42; <sup>27</sup>Россия, 185002, Петропавловск, ул. Пирогова, 3; <sup>28</sup>Россия, 630054, Новосибирск, ул. Титова, 18; <sup>29</sup>Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; <sup>30</sup>Россия, 423803, Набережные Челны, Набережночелнинский просп., 18; <sup>31</sup>Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; <sup>32</sup>Россия, 241050, Брянск, просп. Станке Димитрова, 86; <sup>33</sup>Россия, 628418, Сургут, Нефтеюганское ш., 20; <sup>34</sup>Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; <sup>35</sup>Россия, 625032, Тюмень, ул. Губернская, 70; <sup>36</sup>Россия, 163001, Архангельск, ул. Суворова, 1; <sup>37</sup>Россия, 214018, Смоленск, просп. Гагарина, 27; <sup>38</sup>Россия, 644112, Омск, ул. Перелета, 9; <sup>39</sup>Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, 26; <sup>40</sup>Россия, 105187, Москва, ул. Фортунатовская, 1; <sup>41</sup>Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; <sup>42</sup>Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12; <sup>43</sup>Россия, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 114

Тромболитическая терапия (ТЛТ) ишемического инсульта (ИИ) алтеплазой в первые 4,5 ч от появления симптомов — наиболее эффективный и доказанный метод лечения.

**Цель** исследования — оценка безопасности и эффективности ТЛТ препаратом Ревелиза (алтеплаза) при ИИ в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты ТЛТ препаратом Ревелиза у 1181 пациента с ИИ: 616 (52,2%) женщин и 565 (47,8%) мужчин (средний возраст — 68,28±12,56 года), из них 140 (11,9%) — с этапной реперфузией. Среднее время от начала заболевания до ТЛТ составило 2,58±0,83 ч. Для оценки кровоизлияний при нейровизуализации использовалась Гейдельбергская классификация; симптомную геморрагическую трансформацию (ГТ) определяли в соответствии с критериями ECASS III. Исследуемая группа характеризовалась высокой коморбидностью: наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (96,9%), ишемическая болезнь сердца (56,7%), хроническая сердечная недостаточность (55,8%) и нарушения сердечного ритма (33,3%); сахарный диабет был у 23% пациентов. В 15,4% случаев ИИ был повторным.

**Результаты.** Улучшение на 4 балла и более по шкале NIHSS через сутки после ТЛТ отмечалось у 41% пациентов. Динамика уменьшения неврологических симптомов через сутки и на момент выписки была статистически значима ( $p < 0,001$ ). Показатель больничной летальности для всей группы составил 8%, для группы ТЛТ без эндоваскулярного вмешательства — 5,6%. Симптомная ГТ была диагностирована у 29 (2,46%) больных, из них 14 подверглись эндоваскулярному вмешательству. Доля пациентов с благоприятным клиническим исходом (0–2 балла по Модифицированной шкале Ранкина) при выписке и на 90-й день составила 50,1 и 65,5% соответственно.

**Заключение.** Полученные результаты исследования ПРИМА подтверждают высокий уровень эффективности и безопасности применения препарата Ревелиза у пациентов с ИИ, в том числе при проведении этапной реперфузии. Полученные данные согласуются с опубликованными регистровыми исследованиями алтеплазы при ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; тромболитическая терапия; реперфузионная терапия; системный тромболитизис; алтеплаза; Ревелиза; биоаналог; rt-PA; bridging; этапная реперфузия.

**Контакты:** Михаил Анатольевич Солдатов; [soldatov1477@gmail.com](mailto:soldatov1477@gmail.com)

**Для ссылки:** Шамалов НА, Хасанова ДР, Марченко СВ, Солдатов МА, Алексеева ТП, Андрофагина ОВ, Антипова ЛН, Анищенко ЛИ, Бекетова ЕМ, Буланов АА, Герасимова АВ, Горст НХ, Гуцалюк АГ, Демин ТВ, Дюдин АВ, Елеманов УА, Закарьяева АР, Зиновьева НП, Зиборова СС, Казаков ДН, Комиссарова НВ, Коробейников ИВ, Коровашкова КВ, Кузьмин ЕЛ, Кулеш АА, Кулиев РР, Лебедев АС, Лукьянов АЛ, Максимов ВИ, Михайленко ОИ, Молдавская ИВ, Муртазалиева ДМ, Мухамадиева ЮС, Нестерова ВН, Новиков ДГ, Платунова СВ, Прудюс ЕП, Раемгулов РА, Саскин ВА, Синельщикова АВ, Страутманис ЕА, Суряхин ВС, Тавлуева ЕВ, Телятник ЮА, Хало НВ, Черепянский МС, Марская НА. Тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза: результаты международного многоцентрового наблюдательного исследования ПРИМА. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2025;17(1):57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-57-66

#### **Thrombolytic therapy with Revelisa in ischemic stroke: results of the PRIMA international multicenter observational study**

Shamalov N.A.<sup>1</sup>, Khasanova D.R.<sup>2,3</sup>, Marchenko S.V.<sup>4</sup>, Soldatov M.A.<sup>1</sup>, Alekseeva T.P.<sup>5</sup>, Androfagina O.V.<sup>6</sup>, Antipova L.N.<sup>7</sup>, Anishchenko L.I.<sup>8</sup>, Beketova E.M.<sup>9</sup>, Bulanov A.A.<sup>10</sup>, Gerasimova A.V.<sup>11</sup>, Gorst N.Kh.<sup>12</sup>, Gutsalyuk A.G.<sup>13</sup>, Demin T.V.<sup>2</sup>, Dyudin A.V.<sup>14</sup>, Yelemanov U.A.<sup>15</sup>, Zakaryayeva A.R.<sup>16</sup>, Zinovyeva N.P.<sup>17</sup>, Ziborova S.S.<sup>18</sup>, Kazakov D.N.<sup>19</sup>, Komissarova N.V.<sup>20</sup>, Korobeynikov I.V.<sup>21</sup>, Korovashkova K.V.<sup>22</sup>, Kuzmin E.L.<sup>23</sup>, Kulesh A.A.<sup>24</sup>, Kuliev R.R.<sup>13</sup>, Lebedev A.S.<sup>25</sup>, Lukyanov A.L.<sup>26</sup>, Maksimov V.I.<sup>27</sup>, Mikhaylenko O.I.<sup>28</sup>, Moldavskaya I.V.<sup>29</sup>, Murtazaliev D.M.<sup>16</sup>, Mukhamadiev Yu.S.<sup>30</sup>, Nesterova V.N.<sup>31</sup>, Novikov D.G.<sup>32</sup>, Platonova S.V.<sup>33</sup>, Prudius E.P.<sup>34</sup>, Rayemgulov R.A.<sup>35</sup>, Saskin V.A.<sup>36</sup>, Sinelshchikova A.V.<sup>37</sup>, Strautmanis E.A.<sup>38</sup>, Suryakhin V.S.<sup>39</sup>, Tavluева E.V.<sup>40</sup>, Telyatnik Yu.A.<sup>41</sup>, Halo N.V.<sup>42</sup>, Cherepyansky M.S.<sup>43</sup>, Marskaya N.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow; <sup>2</sup>Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan; <sup>3</sup>Kazan State Medical University, the Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>4</sup>Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology, Republic of Belarus, Minsk; <sup>5</sup>City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>6</sup>Samara Regional Clinic Hospital named after V.D. Seredavin, Samara; <sup>7</sup>Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Krai, Krasnodar; <sup>8</sup>Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; <sup>9</sup>Samara City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Samara; <sup>10</sup>Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza; <sup>11</sup>Republican Hospital No. 1 — National Center of Medicine named after M.E. Nikolaev, Yakutsk; <sup>12</sup>City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>13</sup>City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>14</sup>City Hospital No. 26, St. Petersburg; <sup>15</sup>Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga; <sup>16</sup>City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>17</sup>City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk; <sup>18</sup>Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk; <sup>19</sup>Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>20</sup>First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Ural Region, Izhevsk; <sup>21</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk; <sup>22</sup>City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>23</sup>Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod; <sup>24</sup>City Clinical Hospital No. 4, Perm; <sup>25</sup>City Clinical Hospital No. 13, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>26</sup>City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>27</sup>Republican Hospital named after V.A. Baranov, Petrozavodsk; <sup>28</sup>City Clinical Hospital No. 34, Novosibirsk; <sup>29</sup>Kuzbass Clinical Cardiology Center named after L.S. Barbarash, Kemerovo; <sup>30</sup>Emergency Medicine Center, Naberezhnye Chelny; <sup>31</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod; <sup>32</sup>Bryansk Regional Hospital No. 1, Bryansk; <sup>33</sup>Surgut Clinical Traumatological Hospital, Surgut; <sup>34</sup>Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don; <sup>35</sup>Neuro-Praktika LLC, Tyumen; <sup>36</sup>First City Clinical Hospital named after E.E. Volosevich, Arkhangelsk; <sup>37</sup>Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk; <sup>38</sup>City Clinical Hospital of Emergency Medicine No. 1, Omsk; <sup>39</sup>City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>40</sup>City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>41</sup>Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after S.V. Ochapovsky, Krasnodar; <sup>42</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk; <sup>43</sup>Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117513 Russia; <sup>2</sup>12a, Karbysheva St., Kazan 420101, Russia; <sup>3</sup>49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; <sup>4</sup>8, Semashko St., Minsk 220087, Republic of Belarus; <sup>5</sup>4, Kolomensky Proezd, Moscow 115446, Russia; <sup>6</sup>159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; <sup>7</sup>130, Tamanskaya St., Krasnodar 350001, Russia; <sup>8</sup>40, Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628012, Russia; <sup>9</sup>80, Poleyaya St., Samara 443096, Russia; <sup>10</sup>28, Lermontova St., Penza 440026, Russia; <sup>11</sup>4, Sergelyakhskoye Shosse, Yakutsk 677010, Russia; <sup>12</sup>11/6, Yauzskaya St., Moscow 109240, Russia; <sup>13</sup>15, Lenskaya St. Moscow 129327, Russia; <sup>14</sup>2, Kostyushko St., St. Petersburg 196247, Russia; <sup>15</sup>1, Vishnevskogo St., Kaluga 248007, Russia; <sup>16</sup>10, Lobnenskaya St., Moscow 127644, Russia; <sup>17</sup>16, Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia; <sup>18</sup>28, Bardina Prosp., Novokuznetsk 654057, Russia; <sup>19</sup>8, Sosensky Stan St., Kommunarka Settlement, Sosenskoye Settlement, Moscow 108814, Russia; <sup>20</sup>57, Votkinskoye Shosse, Izhevsk 426039, Russia; <sup>21</sup>100, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk 664049, Russia; <sup>22</sup>2/44, Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia; <sup>23</sup>14, Pavla Leviitta St., Veliky Novgorod 173008, Russia; <sup>24</sup>2, KIM St., Perm 614107, Russia; <sup>25</sup>1/1, Vozovodskaya St., Moscow 115280, Russia; <sup>26</sup>42, Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia; <sup>27</sup>3, Pirogova St., Petrozavodsk 185002, Russia; <sup>28</sup>18, Titova St., Novosibirsk 630054, Russia; <sup>29</sup>6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo 650002, Russia; <sup>30</sup>18, Naberezhnochelnskiy Prosp., Naberezhnye Chelny 423803, Russia; <sup>31</sup>190, Rodionova St., Nizhny Novgorod 603093, Russia; <sup>32</sup>86, Stanke Dimitrova Prosp., Bryansk 241050, Russia; <sup>33</sup>20, Nefteyuganskoe Shosse, Surgut 628418, Russia; <sup>34</sup>170, Blagodatnaya St., Rostov-on-Don 344015, Russia; <sup>35</sup>70, Gubernskaya St., Tyumen 625032, Russia; <sup>36</sup>1, Suvorova St., Arkhangelsk 163001, Russia; <sup>37</sup>27, Gagarina Prosp., Smolensk 214018, Russia; <sup>38</sup>9, Pereleta St., Omsk 644112, Russia; <sup>39</sup>26, Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia; <sup>40</sup>1, Fortunatovskaya St., Moscow 105187, Russia; <sup>41</sup>167, Pervogo Maya St., Krasnodar 350086, Russia; <sup>42</sup>12, Instrumentalnaya St., Krasnoyarsk 660123, Russia; <sup>43</sup>114, Pushkina St., Syktyvkar 167004, Russia

Thrombolytic therapy (TLT) of ischemic stroke (IS) with alteplase within the first 4.5 hours from the onset of symptoms is the most effective and proven method of treatment.

**Objective:** to evaluate the safety and efficacy of TLT with Revelisa (alteplase) in IS in real-world clinical practice.

**Material and methods.** The results of TLT with Revelisa were analyzed in 1181 patients with IS: 616 (52.2%) women and 565 (47.8%) men (mean age  $68.28 \pm 12.56$  years), of which 140 (11.9%) with staged reperfusion. The mean time from disease onset to TLT was  $2.58 \pm 0.83$  hours. The Heidelberg classification was used to assess hemorrhages during neuroimaging. Symptomatic hemorrhagic transformation (HT) was defined according to ECASS III criteria. The study group was characterized by high comorbidity: arterial hypertension (96.9%), ischemic heart disease (56.7%), chronic heart failure (55.8%) and cardiac arrhythmias (33.3%) were most common; diabetes mellitus was present in 23% of patients. IS occurred repeatedly in 15.4% of cases.

**Results.** An improvement of 4 points or more on the NIHSS scale one day after TLT was observed in 41% of patients. The dynamics of the decrease in neurological symptoms one day later and at the time of discharge were statistically significant ( $p < 0.001$ ). The hospital mortality rate for the entire group was 8%, for the TLT group without endovascular intervention 5.6%. Twenty-nine patients (2.46%) had symptomatic HT, 14 of whom underwent endovascular intervention. The proportion of patients with a favorable clinical outcome (0–2 points on the modified Rankin scale) at discharge and at day 90 was 50.1% and 65.5%, respectively.

**Conclusion.** The results of the PRIMA study confirm the high level of efficacy and safety of Revelisa in patients with IS, including during staged reperfusion. The data obtained are consistent with the published registry studies on alteplase in IS.

**Keywords:** ischemic stroke; thrombolytic therapy; reperfusion therapy; systemic thrombolysis; alteplase; Revelisa; biosimilar; rt-PA; bridging; staged reperfusion.

**Contact:** Mikhail Anatolyevich Soldatov; [soldatov1477@gmail.com](mailto:soldatov1477@gmail.com)

**For reference:** Shamalov NA, Khasanova DR, Marchenko SV, Soldatov MA, Alekseeva TP, Androfagina OV, Antipova LN, Anishchenko LI, Beketova EM, Bulanov AA, Gerasimova AV, Gorst NK, Gutsalyuk AG, Demin TV, Dyudin AV, Yelemanov UA, Zakaryeva AR, Zinovyeva NP, Ziborova SS, Kazakov DN, Komissarova NV, Korobeynikov IV, Korovashkova KV, Kuzmin EL, Kulesh AA, Kuliev RR, Lebedev AS, Lukyanov AL, Maksimov VI, Mikhaylenko OI, Moldavskaya IV, Murtazalieva DM, Mukhamadieva YuS, Nesterova VN, Novikov DG, Platunova SV, Prudius EP, Rayemgulov RA, Saskin VA, Sinelshchikova AV, Strautmanis EA, Suryakhin VS, Tavluva EV, Telyatnik YuA, Halo NV, Cherepyansky MS, Marskaya NA. Thrombolytic therapy with Revelisa in ischemic stroke: results of the PRIMA international multicenter observational study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(1):57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-57-66

Инсульт занимает ведущее место среди причин смерти и инвалидности во всем мире, создавая значимую нагрузку на здравоохранение [1]. В России ежегодно регистрируется от 430 до 470 тыс. случаев инсульта, а экономический ущерб, возникающий в течение года после заболевания, сопоставим с 0,3% годового ВВП страны и достигает 499,4 млрд руб. [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт обуславливает примерно 10% от общего количества всех смертей [3]. В России абсолютное число умерших в 2021 г. по причине острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) превысило 131 тыс. человек [2, 4]. Важно отметить, что влияние инсульта на социально-экономические затраты государства оказывает не только смертность, но и инвалидизация, приводящая к стойкой утрате трудоспособности после перенесенного

заболевания. После инсульта распространены как двигательные нарушения (парез или паралич), так и изменение чувствительности, речевые и когнитивные расстройства [5–7]. Все эти нарушения резко снижают качество жизни пациента после перенесенного заболевания, а зачастую делают его зависимым от помощи окружающих. Так, по данным за 2019 г., более половины выживших после инсульта в России нуждались в посторонней помощи [2]. Наиболее распространенным вариантом, на который приходится около 80% всех случаев, является ишемический инсульт (ИИ) [2, 8]. Внутривенная тромболитическая терапия (в/в ГЛТ) с использованием алтеплазы позволяет восстановить кровоток в пораженном сосуде и тем самым предотвратить гибель мозговой ткани и связанную с ней инвалидизацию при ИИ.

Алтеплаза представляет собой биосинтетическую форму человеческого тканевого активатора плазминогена, которая относительно неактивна в системе циркуляции после внутривенного введения. Алтеплаза активируется фибрином — структурным компонентом тромба. Связывание с фибрином тромба запускает превращение плазминогена в плазмин и приводит к растворению фибринового сгустка, окклюзивавшего кровотока в церебральной артерии [9]. Являясь рекомбинантной формой человеческого фермента, алтеплаза обладает низкой иммуногенностью по сравнению с препаратами на основе бактериальных белков [10]. В ряде крупных исследований было доказано, что проведение в/в ТЛТ алтеплазой при ИИ значительно увеличивало вероятность благоприятного функционального исхода в течение 3 мес после инсульта, а также было безопасным [11, 12]. Кроме того, польза от в/в ТЛТ алтеплазой была установлена для пациентов 80 лет и старше [13]. Анализ выживаемости после в/в ТЛТ при ИИ на основе наблюдения в течение 10 лет продемонстрировал, что пациент, которому был проведен тромболитический алтеплазой, живет в среднем на 1 год дольше, чем аналогичный пациент без ТЛТ [14]. На сегодняшний день применение алтеплазы в первые 4,5 ч от начала симптомов ИИ — общепризнанный метод ТЛТ, обладающий наиболее высоким уровнем убедительности и достоверности доказательств (А и 1 соответственно), который считается «золотым стандартом» ТЛТ при этом заболевании [15–17].

Медицинская помощь пациентам с ОНМК в России оказывается в сети специализированных региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, работа которых четко выстроена согласно региональным приказам по маршрутизации с учетом ограниченного «терапевтического окна» для пациентов с ИИ. Наряду с системным тромболитическим, эффективным методом восстановления кровотока является механическая реканализация пораженного участка артерии с использованием эндоваскулярных устройств. Этот метод рекомендуется при верифицированной окклюзии артерий головного мозга крупного калибра. При этом в/в ТЛТ с использованием алтеплазы и реперфузия с применением эндоваскулярных устройств, согласно современным клиническим рекомендациям, должны проводиться по установленным показаниям и, при необходимости, в комбинации друг с другом [15].

После включения алтеплазы в «Перечень стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации», компания «ГЕНЕРИУМ» разработала и зарегистрировала препарат Ревелиза, первый в мире биоаналог алтеплазы. В соответствии с правилами разработки и регистрации биоаналогичных препаратов была доказана сопоставимость препарата Ревелиза по физико-химическим и биологическим свойствам, параметрам иммуногенности, фармакодинамики и фармакокинетики, а также клинической безопасности и эффективности с референтным препаратом Актилизе [18–20]. Отечественная разработка полностью соответствует требованиям Европейской фармакопеи [21]. Ревелиза имеет такие же дозировку, метод и способ введения, как и референтный препарат алтеплазы: при остром ИИ она показана взрослым и подросткам от 16 лет в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг). Ревелиза широко приме-

няется в рутинной практике в Российской Федерации у пациентов с ИИ, демонстрируя высокую эффективность и безопасность [22, 23]. Также российская алтеплаза используется в Республике Беларусь, где в клинической практике она продемонстрировала эффективность в достижении функциональной независимости после ИИ, сопоставимую с оригинальным препаратом алтеплазы, и высокий уровень безопасности [24].

С целью получения дополнительных сведений об эффективности и безопасности применения отечественной алтеплазы представляется целесообразным продолжение наблюдения за получившими в/в ТЛТ препаратом Ревелиза с включением большего количества центров и обследованных больных. Дополнительные данные также позволяют проанализировать характеристики популяции, получившей данное лечение.

Таким образом, целью настоящего наблюдательного исследования ПРИМА (тромболитическая терапия острого Ишемического инсульта Алтеплазой) стала оценка безопасности и эффективности российского препарата алтеплазы (Ревелиза) при проведении в/в ТЛТ у пациентов с ИИ в реальной клинической практике. С учетом доступности препарата в Российской Федерации и в Республике Беларусь, в исследование были включены центры этих двух стран. Еще одной задачей исследования был анализ особенностей популяции пациентов с ИИ, получивших в/в ТЛТ препаратом Ревелиза. Уникальностью нашего регистрационного исследования являлось включение широкого спектра пациентов, помощь которым оказывалась на основе действующих национальных клинических рекомендаций [15, 25]. В том числе включались пациенты с окклюзией крупного сосуда, которым наряду с в/в ТЛТ было показано проведение эндоваскулярного внутрисосудистого вмешательства (этапная реперфузия).

**Материал и методы.** Исследование ПРИМА являлось международным многоцентровым наблюдательным ретроспективно-проспективным. Протокол был одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований, расположенным по адресу 125468, Москва, Ленинградский пр-т, 51 (протокол №10 от 26.05.2023). В рамках исследования не предусматривалось какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику.

В исследовании ПРИМА приняли участие 50 центров Российской Федерации и Республики Беларусь. Сбор данных осуществлялся по типу сплошной выборки, без деления по группам, возрасту, полу и исходам. Данные о ходе стационарного лечения вносились из историй болезни, а также на основании полученной врачами информации при осмотре пациентов или во время телефонных контактов с участниками или их родственниками после выписки. Вся информация вводилась в электронную индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Заполнение электронных ИРК осуществлялось на базе электронной платформы MNEMONHUMAN.

**Критерии включения:** пациенты любого пола в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ИИ, которым была показана в/в ТЛТ; проведение ТЛТ препаратом алтеплазы (Ревелиза).

**Критерии не включения** соответствовали противопоказаниям к в/в ТЛТ алтеплазой [26].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями и протоколом реперфузионной терапии ИИ всем пациентам выполнялось клиническое, инструментальное и лабораторное обследование до и после проведения в/в ТЛТ и в течение всего пребывания в стационаре [15, 25]. В рамках исследования осуществлялся сбор и анализ демографических данных (пол, возраст), данных анамнеза о сопутствующих заболеваниях и предшествующем лечении антикоагулянтами или антиагрегантами, а также времени от начала заболевания до поступления и введения тромболитика. На момент поступления в стационар, через 24 ч после ТЛТ и при выписке проводилась оценка неврологического статуса по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Для оценки клинического исхода терапии проводилась оценка по Модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS) на момент выписки из стационара и через 3 мес после ТЛТ. Преморбидную степень инвалидизации пациента также оценивали по mRS до развития заболевания. Дополнительно анализировались сведения о патогенетическом подтипе ИИ, использованном методе нейровизуализации, уровне окклюзии артерии. Симптомную геморрагическую трансформацию (ГТ) определяли как наличие в течение суток после ТЛТ признаков кровоизлияния по данным нейровизуализации с увеличением балла по NIHSS на 4 и более от значения при поступлении, что соответствует критериям ECASS III [27]. Для оценки данных нейровизуализации использовалась Гейдельбергская классификация [28].

*Первичными конечными точками* оценки эффективности являлись частота случаев благоприятного клинического исхода (от 0 до 2 баллов по mRS) и исхода от 3 до 6 баллов по mRS на момент выписки и на 90-й день  $\pm 7$  дней после проведения ТЛТ, а также доля пациентов с неврологическим улучшением на 4 балла и более по NIHSS в течение первых суток после проведения ТЛТ.

*Вторичные конечные точки* включали в себя оценку количества симптомных, внутри- и внечерепных кровоизлияний в течение 24 ч после ТЛТ, летальности и динамики неврологического статуса пациентов по NIHSS в ходе исследования.

*Статистический анализ.* Для описания характеристик пациентов, представляющих собой численные переменные (возраст, значения шкал и др.), вычислены среднее (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего. Для качественных и категориальных переменных рассчитаны число (n) и доля (%) пациентов. Для оценки динамики по NIHSS и mRS были использованы критерии Вилкоксона и Фридмана. Для проверки различий оцениваемых параметров использован критерий Фишера. За значимый уровень различий (p) принимали отличия при  $p < 0,05$ .

*Этические аспекты.* Настоящее исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации в ее последней редакции, принятой в октябре 2013 г., с соблюдением требований национальных и международных принципов надлежащей клинической практики, а также всеми применимыми требованиями административных инстанций и государственного законодательства.

Проанализированы данные 1181 пациента с ИИ, которым в период с 01.06.2023 по 30.11.2023 в рутинной клини-

ческой практике проводилась ТЛТ препаратом Ревелиза (алтеплаза). Средний возраст пациентов составил 68,28 года. При этом 20,4% (n=241) пациентов, получивших лечение, были в возрасте 80 лет или старше (максимальный возраст – 97 лет). Наряду с пациентами, которым проводилась только в/в ТЛТ, было включено 140 (11,9%) больных, которым параллельно с ТЛТ Ревелизой была проведена этапная реперфузия с эндоваскулярным вмешательством.

Ранее перенесенные ОНМК были отмечены в анамнезе у 206 (17,4%) пациентов. Среднее число случаев предшествующих ОНМК у одного больного составило  $1,25 \pm 0,59$ . Максимально у одного пациента было зафиксировано пять ранее перенесенных ОНМК. Со слов участников или их родственников, предшествующее известное ОНМК отмечалось в течение последних 12 мес у 17,9%, в промежуток времени от 12 до 24 мес – у 10,7%, более 2 лет назад – у 60,5% больных. Для 4,9% пациентов информация о времени развития предшествующего ОНМК не была установлена.

Исследуемая группа характеризовалась высокой частотой сопутствующих заболеваний, которые являются факторами риска развития ИИ. Наиболее часто, в 96,9% случаев, встречалась гипертоническая болезнь. Ишемическая болезнь сердца была отмечена у 56,7% пациентов, а 15% ранее перенесли инфаркт миокарда. Более чем у половины пациентов имелась хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Всего было включено 660 пациентов с ХСН, которые распределялись по функциональным классам (ФК) следующим образом: 1-й ФК – 108 (16,4%); 2-й ФК – 458 (69,4%); 3-й ФК – 62 (9,4%); 4-й ФК – 32 (4,9%). Треть пациентов (33%), включенных в анализ, имели какие-либо нарушения сердечного ритма. Сахарный диабет (СД) 2-го типа был диагностирован у 269 человек, СД 1-го типа был отмечен только у двух пациентов. На фоне сопутствующих заболеваний, еще до развития симптомов ИИ, 418 (35,4%) пациентов имели ограничения функционирования от 1 до 5 по mRS.

Среди всех проанализированных 44 пациента получали сопутствующую терапию антикоагулянтами. Наиболее часто пациенты применяли ривароксабан (61,4%), реге аписабан (15,9%), дабигатран (13,6%) и варфарин (9,1%). Терапия антиагрегантами до заболевания проводилась 345 больным. Чаще антиагреганты использовались в виде монотерапии (97,4%), только у 2,6% больных применялась двойная схема лечения.

Основные характеристики пациентов на момент развития ИИ представлены в табл. 1.

Среднее время от появления симптомов ИИ до начала проведения процедуры в/в ТЛТ составило 2,58 ч, распределение времени на этапах оказания медицинской помощи представлено в табл. 2.

Средний показатель выраженности неврологического дефицита для всех обследованных при поступлении составил 10 баллов по NIHSS. Большинство пациентов (70,7%) на момент госпитализации имели среднюю степень тяжести и ИИ с проявлением неврологических симптомов от 5 до 15 баллов по NIHSS. Распределение пациентов по степени тяжести инсульта при поступлении, а также другие особенности заболевания в группе наблюдения представлены в табл. 2.

В исследование было включено 140 (12%) человек, которым наряду с ТЛТ была проведена механическая

тромбэктомия (этапная реперфузия). Механическая тромбэктомия (МТ), показана при верифицированной окклюзии магистральной интракраниальной артерии в каротидной системе [15].

**Результаты. Анализ показателей эффективности.** Доля пациентов с неврологическим улучшением на 4 балла и более по NIHSS в течение первых 24 ч после ТЛТ составила 41%. Динамика снижения неврологического дефицита через сутки после ТЛТ и на момент выписки по сравнению с предыдущим значением была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Средний балл по NIHSS для группы через 24 ч после ТЛТ составил 7,52 (95% ДИ 7,11–7,93), а к моменту выписки – 4,78 (95% ДИ 4,51–5,05).

Благоприятный функциональный исход (0–2 балла по mRS) был отмечен у 50,1% пациентов при выписке из стационара. Минимальные ограничения жизнедеятельности или их полное отсутствие (0–1 балл по mRS) на момент завершения стационарного лечения демонстрировали 30% пролеченных. Данные через  $90 \pm 7$  дней были доступны для 933 пациентов, из них 611 (65,5%) пациентов к этому времени достигли благоприятного исхода (0–2 балла по mRS), а 438 (47%) соответствовали 0–1 баллу по mRS.

На момент выписки из стационара не достигли благоприятного исхода (3–6 баллов по mRS) 589 (49,9%) пациентов, а через 90 дней – 322 (34,5%). Число пациентов, которые характеризовались умеренной инвалидизацией (3 балла по mRS), составило 242 (20,5%) при выписке и 177 (19%) через 3 мес после ТЛТ. Стоит отметить, что 113 (9,6%) пациентов еще до заболевания имели инвалидизацию, которая была следствием сопутствующих патологий и определялась при

сборе анамнеза на уровне  $\geq 3$  баллов по mRS. Важно, что у большинства пациентов данной группы ( $n=73$ ; 65%) показатель mRS на момент выписки не ухудшился. Госпитальная летальность для всей группы наблюдения составила 8%.

Принимая во внимание разные паттерны объема повреждения при окклюзии крупного сосуда, а следовательно, степени неврологического дефицита и восстановления функций по сравнению с окклюзией более мелких ветвей, был проведен дополнительный анализ показателей эффективности и безопасности для когорт с учетом метода реперфузионной терапии (группы ТЛТ и ТЛТ + МТ).

Всего 1041 пациенту была проведена только ТЛТ препаратом Ревелиза без МТ. Среди них доля пациентов с хорошим (0–2 балла по mRS) функциональным исходом при выписке составила 53%, а показатель 0–1 балл по mRS зафиксирован у 32% больных. В группе этапной реперфузии (ТЛТ + МТ) на момент выписки из стационара 28% обследованных получили оценку по mRS 0–2 балла, 15% соответствовали 0–1 баллу. Через 90 дней после проведения реперфузионной терапии доля пациентов с оценкой по mRS 0–2 балла увеличилась в обеих группах и достигла 68% для группы ТЛТ и 46% для пациентов с этапной реперфузией. Через 3 мес практически полностью восстановили свою жизнедеятельность (0–1 балл по mRS) 49% пациентов из группы ТЛТ и 28% из группы ТЛТ + МТ. Показатели больницы летальности: в группе ТЛТ + МТ умерли 37 (26,4%) пациентов, а среди пациентов, которым проводилась толь-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов до заболевания ( $n=1181$ )  
Table 1. Main characteristics of patients before the disease ( $n=1181$ )

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужской женский	616 (52,2) 565 (47,8)
Возраст, годы, M±SD	68,28±12,56
Сопутствующая патология, n (%): гипертоническая болезнь ишемическая болезнь сердца ХСН нарушения сердечного ритма СД	1144 (96,9) 670 (56,7) 660 (55,8) 393 (33,3) 271 (23)
Предшествующее острое сердечно-сосудистое событие, n (%): повторный ишемический инсульт повторный инфаркт миокарда	182 (15,4) 173 (14,7)
Степень инвалидизации до заболевания по mRS, n (%): 0 баллов (без инвалидизации) 1–2 балла $\geq 3$ баллов	763 (64,6) 305 (25,8) 113 (9,6)
Сопутствующая терапия до поступления, n (%): прием антиагрегантов прием антикоагулянтов	345 (29,2) 44 (3,7)

Таблица 2. Характеристики инсульта ( $n=1181$ )  
Table 2. Characteristics of the stroke ( $n=1181$ )

Показатель	Значение
Неврологический дефицит при госпитализации по NIHSS, баллы, M±SD	9,97±5,38
Оценка по NIHSS при поступлении, n (%): <5 баллов 5–15 баллов >15 баллов	144 (12,2) 835 (70,7) 202 (17,1)
Временные параметры, M±SD: время от начала заболевания до в/в ТЛТ, ч время от начала заболевания до поступления в стационар, ч время от поступления до в/в ТЛТ, ч	2,58±0,83 1,86±0,80 0,80±0,49
Патогенетический подтип по TOAST, n (%): кардиоэмболический атеротромботический лакунарный инсульт другой установленной этиологии инсульт неуточненной этиологии	353 (29,9) 373 (31,6) 78 (6,6) 29 (2,5) 348 (29,5)
Метод нейровизуализации, n (%): МСКТ МРТ ангиография	1129 (95,6) 52 (4,4) 826 (69,9)
Бассейн поражения среди пациентов, которым выполнялась ангиография ( $n=826$ ), n (%): каротидный вертебробазилярный нет окклюзии	256 (31,0) 61 (7,4) 519 (62,8)

**Примечание.** МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

ко ТЛТ, – 58 больных, что составило 5,6%. Распределение баллов по mRS для всей группы наблюдения и пациентов с отсутствием эндоваскулярного вмешательства представлено на рисунке.

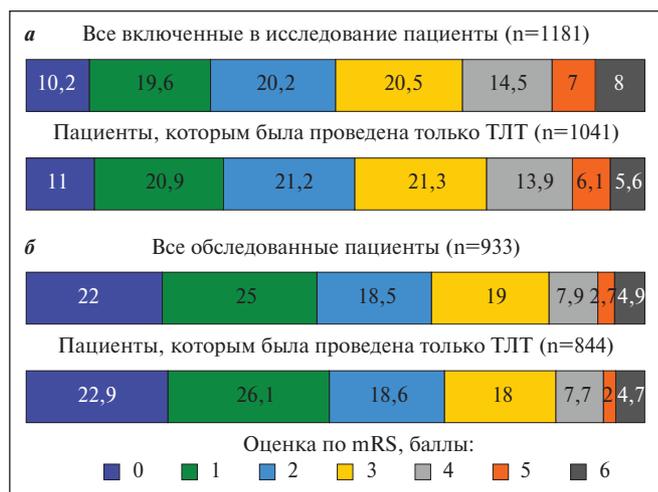
**Анализ показателей безопасности.** По данным нейровизуализации через сутки после ТЛТ у 1042 (88%) пациентов не было выявлено признаков ГТ. Только у 139 (12%) больных при обследовании через 24 ч после тромболиза были обнаружены внутримозговые кровоизлияния, в структуре которых преобладали рассеянные небольшие петехии без масс-эффекта (геморрагический инфаркт I типа). Паренхиматозная гематома II типа в зоне инфаркта определялась в 37 случаях. Подробное распределение по типу ГТ представлено в табл. 3.

Симптомные ГТ были диагностированы у 29 (2,46%) больных. Стоит отметить, что среди них 15 пациентов были из группы ТЛТ и 14 человек – после проведения комбинированного лечения (ТЛТ + МТ).

Всего на этапе стационарного лечения умерли 95 пациентов. В качестве причины смерти наиболее часто (n=72; 75,8%) указывался отек мозга, реже – пневмония (n=10; 10,5%), среди других причин было установлено развитие тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, полиорганной недостаточности; два пациента погибли от развития сепсиса.

Основные результаты эффективности и безопасности стационарного этапа лечения для всех обследованных пациентов и для группы больных, которым проводилась только ТЛТ, представлены в табл. 3.

**Обсуждение.** Представленные результаты наблюдательного исследования ПРИМА позволили оценить эффективность и безопасность применения препарата Ревелиза у пациентов с ИИ в реальной клинической практике. В ходе проведенного анализа были получены данные, подтверждающие эффективность и безопасность проведения ТЛТ препаратом Ревелиза при ИИ, в том числе у пациентов с крупной окклюзией мозговой артерии, которым после в/в ТЛТ проводилось эндоваскулярное лечение.



Распределение пациентов по показателю mRS при выписке из стационара (а) и через 90 дней после ТЛТ (б), %  
Distribution of patients according to modified Rankin Scale (mRS) at hospital discharge (a) and 90 days after TLT (б), %

Более половины пациентов в исследовании ПРИМА достигли значения 0–2 балла по mRS уже при выписке из стационара, а значит эти пациенты были способны выполнять свою привычную деятельность и им не требовалась постоянная помощь в повседневной жизни со стороны родственников или социальных работников. Кроме этого, еще 20,5% пациентов на момент выписки характеризовались умеренной инвалидизацией (3 балла по mRS) и сохраняли способность к самостоятельному передвижению.

Проведение ТЛТ пациентам с оценкой по NIHSS <5 баллов при поступлении регламентировано существующим протоколом при наличии инвалидизирующих симптомов для конкретного пациента. В исследование было включено 12,2% больных, у которых при поступлении оценка неврологической симптоматики по NIHSS составляла <5 баллов. Частично это объясняется включением 7,4% больных с нарушением кровотока в вертебробазилярном бассейне, для которых балл NIHSS не всегда коррелирует с тяжестью инвалидизирующих симптомов. Важно отметить, что 76% пациентов, у которых при поступлении регистрировалась оценка <5 баллов по NIHSS, имели благоприятный клинический исход при выписке, а через 90 дней их доля достигла 86%.

Полученные результаты исследования ПРИМА в части клинических исходов и профиля безопасности после проведения в/в ТЛТ препаратом Ревелиза согласуются с данными литературы по рутинному применению алтеплазы [29–31]. Так, хорошее (0–2 балла по mRS) функциональное восстановление на момент выписки в нашем наблюдении было зафиксировано у 50,1% пациентов, что соотносится с данными применения оригинального препара-

Таблица 3. Результаты терапии, n (%)  
Table 3. Therapy results, n (%)

Параметр	Все пациенты (n=1181)	Только ТЛТ (n=1041)
<i>Эффективность</i>		
Оценка по mRS на момент выписки из стационара:		
0–2 балла	592 (50,1)	553 (53,1)
0–1 балл	353 (30)	332 (31,9)
<i>Безопасность</i>		
Госпитальная летальность	95 (8)	58 (5,6)
Симптомные ГТ	29 (2,46)	15 (1,4)
Тип ГТ на МСКТ*:		
ГИ1	43 (3,64)	32 (3,07)
ГИ2	22 (1,86)	14 (1,34)
ПГ1	16 (1,35)	11 (1,06)
ПГ2 (в зоне инфаркта)	37 (3,13)	22 (2,11)
ПГ вне зоны инфаркта	11 (0,93)	9 (0,86)
Внутрижелудочковое кровоизлияние	11 (0,93)	7 (0,67)
Субарахноидальное кровоизлияние	12 (1,02)	4 (0,38)

**Примечание.** \* – у одного пациента могло быть более одного типа ГТ. ГИ1 – геморрагический инфаркт I типа; ГИ2 – геморрагический инфаркт II типа; ПГ1 – паренхиматозная гематома I типа; ПГ2 – паренхиматозная гематома II типа.

та алтеплазы в Российской Федерации, где доля пациентов с благоприятным исходом (0–2 балла по mRS) при выписке составила 49% [29]. Также согласуются полученные результаты хорошего (0–2 балла по mRS) и оптимального (0–1 балл по mRS) функционального восстановления пациентов через 90 дней после ТЛТ (65,5 и 47% соответственно) с таковыми в регистровых исследованиях референтного препарата SITS-MOST (55 и 39%) и SIST-ISTR (59 и 41%) [30, 31].

Для определения симптомных ГТ в исследовании ПРИМА применялись критерии ECASS III. В течение 24 ч после проведения ТЛТ среди всех включенных пациентов было зарегистрировано 2,46% случаев симптомной ГТ, а в группе пациентов, получивших только в/в ТЛТ препаратом Ревелиза без МТ, их доля составила 1,5%. Аналогичные критерии оценки ECASS III использовались в исследовании SITS-MOST, где доля пациентов, у которых развилась симптомная ГТ, составила 4,6% [28]. По данным нейровизуализации через 24 ч после ТЛТ у 88% обследованных в исследовании ПРИМА отсутствовали признаки ГТ, ГИ1 определялись у 3,6%, ГИ2 – у 1,8%, ПГ1 – у 1,4%, а ПГ2 – у 3,1% больных. Эти данные согласуются с результатами SIST-ISTR, где ГИ1, ГИ2, ПГ1 и ПГ2 определялись в 4; 3; 2 и 3% случаев соответственно [31]. Таким образом, профиль и частота развития геморрагических осложнений

также согласуются с полученными ранее данными из реальной практики.

*Ограничением* нашего исследования было отсутствие прямого сравнения с референтным препаратом, которое не было предусмотрено протоколом, однако такой дизайн отвечает поставленной цели, а результаты согласуются с ранее опубликованными исследованиями алтеплазы сходного дизайна [29–31].

**Заключение.** Полученные результаты исследования ПРИМА подтверждают высокий клинический эффект применения препарата Ревелиза для в/в ТЛТ у пациентов с ИИ, включая больных, которым показано проведение этапной реперфузии. Отмечается статистически значимая положительная динамика неврологических симптомов через сутки после ТЛТ и на момент выписки из стационара. Значительная доля пациентов после проведения процедуры ТЛТ достигает благоприятного клинического исхода (0–2 балла по mRS) уже при выписке из стационара. Более 65% пациентов были способны осуществлять привычную деятельность и не требовали постоянного ухода через 3 мес после ТЛТ. Наряду с высокой эффективностью, Ревелиза продемонстрировала высокий уровень безопасности. Таким образом, препарат алтеплазы российского производства подтвердил возможность широкого практического применения для терапии пациентов с ИИ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022 Jan;17(1):18–29. doi: 10.1177/17474930211065917. Erratum in: *Int J Stroke*. 2022 Apr;17(4):478. doi: 10.1177/17474930221080343
- Игнатъева ВИ, Вознюк ИА, Шамалов НА и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(8-2):5–15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 [Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):5–15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 (In Russ.)].
- World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 14.01.2025).
- Число умерших по причинам смерти. Демография. Федеральная служба государственной статистики. Доступно по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения 14.01.2025). [Number of deaths by causes of death. Demography. Federal State Statistics Service. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed 14.01.2025) (In Russ.)].
- Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, et al. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002 Nov;33(11):2718–21. doi: 10.1161/01.str.0000035286.87503.31
- Slujitoru AS, Enache AL, Pintea IL, et al. Clinical and morphological correlations in acute ischemic stroke. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(4):917–26.
- Barbay M, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, et al. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke*. 2018 May;49(5):1141–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889. Epub 2018 Apr 11.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3.
- Collen D, Lijnen HR. The tissue-type plasminogen activator story. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Aug;29(8):1151–5. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179655
- Reed BR, Chen AB, Tanswell P, et al. Low incidence of antibodies to recombinant human tissue-type plasminogen activator in treated patients. *Thromb Haemost*. 1990 Oct 22;64(2):276–80.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):768–74. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1929–35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. Epub 2014 Aug 5.
- Muruet W, Rudd A, Wolfe CDA, Douiri A. Long-Term Survival After Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke: A Propensity Score-Matched Cohort With up to 10-Year Follow-Up. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):607–13. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019889. Epub 2018 Feb 12.
- Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». 2021. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2) (дата обращения 12.11.2024). [Clinical recommendations “Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults”. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2) (accessed 12.11.2024) (In Russ.)].

16. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865. Epub 2021 Feb 19.
17. Mead GE, Sposato LA, Sampaio Silva G, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization. *Int J Stroke*. 2023 Jun;18(5):499-531. doi: 10.1177/17474930231156753. Epub 2023 Mar 1.
18. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза: решение Совета Евразийской экономической комиссии №89 от 03.11.2016. Москва; 2016. Доступно по ссылке: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406> (дата обращения 14.01.2025). [Rules for conducting research on biological medicinal products of the Eurasian Economic Union: decision of the Council of the Eurasian Economic Commission №89 from 03.11.2016. Moscow; 2016. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406> (accessed 14.01.2025) (In Russ.)].
19. Гусарова ВД, Пантюшенко МС, Симонов ВМ и др. Физико-химические и биологические свойства биоподобного и референтного препаратов тканевого активатора плазминогена. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(1):39-49. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-39-49 [Gusarova VD, Pantyushenko MS, Simonov VM, et al. Physico-Chemical and Biological Properties of Biosimilar and Reference Tissue Plasminogen Activator Products. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(1):39-49. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-39-49 (In Russ.)].
20. Кокорин ВА, Маркова ОА, Гордеев ИГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности отечественного рекомбинантного тканевого активатора плазминогена Ревелиза® у больных инфарктом миокарда. *Терапия*. 2019;(2):42-56. doi: 10.18565/therapy.2019.2.42-57 [Kokorin VA, Markova OA, Gordeev IG, et al. Comparative safety and efficacy study of Russian recombinant tissue plasminogen activator Reveliza® in patients with myocardial infarction. *Терапия*. 2019;(2):42-56. doi: 10.18565/therapy.2019.2.42-57 (In Russ.)].
21. Чашнинова ДВ, Шамонов НА, Вассарайс РА, Кудлай ДА. Разработка высокоэффективной технологии очистки рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. *Фармация*. 2019;68(4):39-46. Доступно по ссылке: <https://pharmaciyajournal.ru/25419218-2019-04-06> [Chashchinova DV, Shamonov NA, Vassarais RA, Kudlai DA. Development of a highly efficient technology for purification of recombinant tissue plasminogen activator. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2019;68(4):39-46. Available at: <https://pharmaciyajournal.ru/25419218-2019-04-06> (In Russ.)].
22. Солдатов МА, Климов ЛВ, Толмачев АП и др. Внутривенная тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза в реальной клинической практике: результаты исследования IVT-AIS-R. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(12-2):1-8. doi: 10.17116/jnevro20221221221 [Soldatov MA, Klimov LV, Tolmachev AP, et al. Intravenous thrombolytic therapy of ischemic stroke with the drug Reveliza in real clinical practice: results of the IVT-AIS-R study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(12-2):1-8. doi: 10.17116/jnevro20221221221 (In Russ.)].
23. Муртазалиева ДМ, Закарьяева АР, Сошина ТД и др. Применение отечественного препарата алтеплазы при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в рутинной практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(8-2):1-5. doi: 10.17116/jnevro20231230821 [Murtazalieva DM, Zakaryaeva AR, Soshina TD, et al. Experience of using a Russian alteplase product as thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke in routine practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):1-5. doi: 10.17116/jnevro20231230821 (In Russ.)].
24. Марченко СВ, Гиль ВВ, Гиль ИГ. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности оригинальной алтеплазы и ее биоаналога при лечении ишемического инсульта в реальной клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(3-2):49-54. doi: 10.17116/jnevro202412403249 [Marchenko SV, Hil UV, Hil IG. Comparative characteristics of the efficacy and safety of the original alteplase and its complete biosimilar in the treatment of ischemic stroke in real clinical practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3-2):49-54. doi: 10.17116/jnevro202412403249 (In Russ.)].
25. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.01.2018 №8 «Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)». [Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 01/18/2018 No. 8 "On approval of the clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)" (In Russ.)].
26. Общая характеристика лекарственного препарата Ревелиза ЛП-№(004035)-(РГ-РУ) от 18.12.2023. Доступно по ссылке: <https://www.generium.ru/products/reveliza-mnn-alteplaza> (дата обращения 14.01.2025). [General characteristics of the medicinal product Reveliza LP-No. (004035)-(RG-RU) dated 18.12.2023. Available at: <https://www.generium.ru/products/reveliza-mnn-alteplaza> (accessed 14.01.2025) (In Russ.)].
27. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. doi: 10.1161/STR.000000000000152. Epub 2017 Nov 2.
28. Хасанова ДР, Калинин МН, Ибатуллин ММ, Рахимов ИШ. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(2):47-59. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.6 [Khasanova DR, Kalinin MN, Ibatullin MM, Rakhimov ISH. The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification, pathogenesis, predictors and effect on the functional outcome. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(2):47-59. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.6 (In Russ.)].
29. Шамалов НА. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):15-22. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22 [Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):15-22. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22 (In Russ.)].
30. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):275-82. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4. Erratum in: *Lancet*. 2007 Mar 10;369(9564):826.
31. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1303-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61339-2. Epub 2008 Sep 12.

Поступила / отрецензирована / принята к печати  
 Received / Reviewed / Accepted  
 28.11.2024 / 20.01.2025 / 21.01.2025

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Клиническое исследование осуществлялось при финансовой и организационной поддержке компании АО «ГЕНЕРИУМ». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Clinical research was carried out with the financial and organizational support of the JSC “GENERIUM”. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>  
 Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>  
 Марченко С.В. <https://orcid.org/0009-0000-3905-0433>  
 Солдатов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5294-5706>  
 Алексеева Т.П. <https://orcid.org/0009-0001-8068-3504>  
 Андрюхагина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4217-1989>  
 Антипова Л.Н. <https://orcid.org/0009-0003-0333-7020>  
 Анищенко Л.И. <https://orcid.org/0009-0005-9139-0386>  
 Бекетова Е.М. <https://orcid.org/0000-0003-3650-8458>  
 Буланов А.А. <https://orcid.org/0009-0002-4611-070X>  
 Герасимова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4600-7278>  
 Горст Н.Х. <https://orcid.org/0000-0001-8922-5764>  
 Гуцалюк А.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9599-5933>  
 Демин Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0029-8113>  
 Дюдин А.А. <https://orcid.org/0009-0008-4944-4485>  
 Елеманов У.А. <https://orcid.org/0000-0002-7442-5760>  
 Закарьяева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5563-4890>  
 Зиновьева Н.П. <https://orcid.org/0009-0002-0279-5882>  
 Зиборова С.С. <https://orcid.org/0009-0009-7243-8187>  
 Казаков Д.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0263-6670>  
 Комиссарова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-1319-9616>  
 Коробейников И.В. <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>  
 Коровашкова К.В. <https://orcid.org/0009-0008-0962-6110>  
 Кузьмин Е.Л. <https://orcid.org/0009-0007-7926-6897>  
 Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>  
 Кулиев Р.Р. <https://orcid.org/0000-0001-7339-8214>  
 Лебедев А.С. <https://orcid.org/0009-0002-9668-8614>  
 Лукьянов А.Л. <https://orcid.org/0000-0001-9306-3016>  
 Максимов В.И. <https://orcid.org/0000-0003-3372-0250>  
 Михайленко О.И. <https://orcid.org/0009-0007-1821-0128>  
 Молдавская И.В. <https://orcid.org/0000-0002-0846-4200>  
 Муртазалиева Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-8162-2359>  
 Мухамадиева Ю.С. <https://orcid.org/0009-0006-4380-8546>  
 Нестерова В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>  
 Новиков Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1401-801X>  
 Платунова С.В. <https://orcid.org/0009-0009-8671-5974>  
 Прудюс Е.П. <https://orcid.org/0009-0005-0923-1635>  
 Раемгулов Р.А. <https://orcid.org/0000-0002-1550-0046>  
 Саскин В.А. <https://orcid.org/0009-0006-8326-5021>  
 Синельщикова А.В. <https://orcid.org/0009-0001-5950-1323>  
 Страутманис Е.А. <https://orcid.org/0009-0002-2793-1158>  
 Суряхин В.С. <https://orcid.org/0000-0001-9651-4759>  
 Тавлуева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6796-212X>  
 Телятник Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-1083-6333>  
 Хало Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-5603-6318>  
 Черепянский М.С. <https://orcid.org/0000-0002-3514-8676>  
 Марская Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>