

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

**Коробейников И.В.^{1,2},
Верлан Н.В.¹,
Шпрах В.В.¹,
Рожкова Н.Ю.¹,
Пещерова С.М.³**

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664049, г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100, Россия)

² ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница (664049, г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Коробейников Иван Викторович,
e-mail: kiv@iokb.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Тромболитическая терапия — эффективный метод лечения ишемического инсульта, имеющий свои ограничения связанные с особенностями введения рекомбинантного активатора плазминогена (МНН Алтеплаза), с 2020 года возможно применение альтернативного тромболитического препарата – «Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы» российского производства.

Цель. Оценить клиническую эффективность и профиль безопасности отечественного тромболитического препарата неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ишемическим инсультом и обосновать возможности персонализированной терапии на основе клинико-фармакологических предикторов исхода.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 576 пациентов с ишемическим инсультом, получавших системную тромболитическую терапию препаратом российского производства – неиммуногенной стафилокиназой. Оценивали динамику неврологического дефицита по шкале Национальных институтов здоровья (NIHSS) через 24 часа, функциональный статус по модифицированной шкале Рэнкин на 90-й день, госпитальную и 90-дневную летальность, геморрагическую трансформацию. Дополнительно выполнен стратифицированный анализ исходов по возрасту, массе тела и сопутствующей патологии, а также построена модель машинного обучения (CatBoostClassifier) для прогноза летального исхода с расчётом площади под ROC-кривой.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $68,2 \pm 12,7$ лет, доля женщин – 49,0%. Госпитальная летальность составила 11%. Симптомная геморрагическая трансформация очага ишемии наблюдалась в 5,5% случаев. Пациенты, умершие в стационаре, характеризовались более выраженным исходным неврологическим дефицитом, большей функциональной зависимостью, старшим возрастом, более частой сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма и кардиоэмболическим подтипом инсульта. Прогностическая модель на основе клинико-лабораторных признаков показала ROC-AUC 0,89 (95% доверительный интервал 0,82–0,95) при прогнозировании летального исхода.

Заключение. Системный тромболитизис неиммуногенной стафилокиназой у пациентов с ишемическим инсультом был ассоциирован с аргументированной эффективностью (89% пациентов были выписаны из стационара), низкой частотой клинически значимых геморрагических осложнений (5,5%) и воспроизводимыми предикторами летального исхода. Полученные данные указывают на возможность стратификации риска и клинико-фармакологического обоснования персонализированной тромболитической терапии при ограниченной доступности импортных препаратов.

Ключевые слова: тромболитизис, ишемический инсульт, неиммуногенная стафилокиназа, эффективность, безопасность, машинное обучение, персонализирование

Для цитирования: Коробейников И.В., Верлан Н.В., Шпрах В.В., Рожкова Н.Ю., Пещерова С.М. Клинико-фармакологические аспекты тромболитической терапии ишемических инсультов. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 257-267. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.25

Статья поступила: 28.01.2026
Статья принята: 06.05.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THROMBOLYTIC THERAPY FOR ISCHEMIC STROKE

**Korobeinikov I.V.^{1,2},
Verlan N.V.¹,
Shprakh V.V.¹,
Rozhkova N. Yu.¹,
Peshcherova S.M.³**

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy microdistrict, 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

² Irkutsk regional clinical hospital (Yubileyniy microdistrict, 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

³ Irkutsk State University (Karl Marx str., 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Ivan V. Korobeinikov,
e-mail: kiv@iokb.ru

RESUME

Rational. Thrombolytic therapy is an effective method of treating ischemic stroke, which has its limitations associated with the peculiarities of introducing a recombinant plasminogen activator (International non-proprietary name Alteplase); from 2020, it is possible to use an alternative thrombolytic drug “Recombinant protein containing the staphylokinase amino acid sequence” of Russian production.

Aims. To evaluate the clinical efficacy and safety profile of the domestic thrombolytic drug non-immunogenic staphylokinase in patients with acute ischemic stroke and to justify the possibilities of personalized therapy based on clinical and pharmacological predictors of outcome.

Materials and methods. A retrospective analysis of 576 patients with ischemic stroke who received systemic thrombolytic therapy with the drug produced in Russia – non-immunogenic staphylokinase was carried out. The dynamics of neurological deficits according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at 24 hours, functional status according to the modified Rankin scale at 90 days, hospital and 90-day mortality, hemorrhagic transformation of the ischemia focus and intracerebral hemorrhages, including symptomatic ones, were evaluated. Additionally, a stratified analysis of outcomes by age, body weight, and comorbidity was performed, and a machine learning model (CatBoostClassifier) was constructed to predict death by calculating the area under the ROC-curve.

Results. The average age of patients was 68.2 ± 12.7 years, the proportion of women was 49.0 %. Hospital mortality was 11 %. Symptomatic hemorrhagic transformation of the ischemic focus was observed in 5.5 % of cases. Patients who died in hospital were characterized by greater baseline neurological deficits, greater functional dependence, older age, more frequent heart failure, abnormal heart rhythms, and cardioembolic stroke subtype. A prognostic model based on clinical laboratory features showed a ROC-AUC of 0.89 (95% confidence interval 0.82–0.95) when predicting fatal outcome.

Conclusions. Systemic thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in patients with ischemic stroke was associated with acceptable safety, a low incidence of clinically significant hemorrhagic complications, and reproducible predictors of fatal outcome. The data obtained indicate the possibility of risk stratification and clinical and pharmacological justification of personalized thrombolytic therapy in conditions of limited availability of imported drugs.

Key words: thrombolytic therapy, non-immunogenic staphylokinase, efficacy and safety of pharmacotherapy, precision medicine

Received: 28.01.2026
Accepted: 06.05.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Korobeinikov I.V., Verlan N.V., Shprakh V.V., Rozhkova N. Yu., Peshcherova S.M. Clinical and pharmacological aspects of thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 257-267. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.25

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт — одна из наиболее актуальных клинических и социальных проблем современной медицины [1]. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) продолжают занимать одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости, летальности и первичной инвалидизации населения, уступая лишь ишемической болезни сердца (ИБС) и злокачественным новообразованиям [2]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, в последние годы наблюдается значительный рост числа случаев цереброваскулярных заболеваний, в том числе среди лиц трудоспособного возраста [3], что обуславливает высокий социально-экономический ущерб и необходимость совершенствования методов профилактики и лечения инсультов.

Статистика показывает, что ежегодно в мире регистрируется более 12,2 миллиона эпизодов инфаркта мозга [4]. По мере увеличения средней продолжительности жизни частота возникновения ОНМК продолжает расти, создавая дополнительные нагрузки на систему здравоохранения. В структуре цереброваскулярных заболеваний ишемический инсульт (ИИ) занимает лидирующую позицию, составляя около 85 % всех острых сосудистых катастроф в головном мозге [5]. Сложившаяся практика проведения тромболизиса в таких клинических ситуациях не дает полной результативности. Поиск лечения, максимально восстанавливающего последствия ишемии головного мозга, остается актуальной проблемой клинической медицины. Существует и вопрос импортозамещения, актуализирующий данную тему.

В последние годы распространенность ишемических инсультов неуклонно увеличивается, составляя 15 % от общего числа церебральных катастроф у лиц до 45 лет [6]. В России ежегодно регистрируется 430–470 тыс. случаев инсульта, госпитальная летальность достигает 20 % [7]. Значимую роль в формировании затрат играют не только высокая смертность, но и инвалидизация, приводящая к постоянной утрате трудоспособности пациентами, перенесшими инсульт, а также к сокращению вклада в экономику их родственников, оказывающих помощь и осуществляющих уход за больными [8].

Более 80 % случаев среди всех ОНМК в РФ приходится на ИИ [9]. Острый и ранний восстановительный периоды ИИ являются ключевыми временными отрезками в аспекте выживания пациента и его дальнейшей реабилитации. Основная цель лечения пациентов, перенесших инсульт, заключается в восстановлении нарушенных функций ЦНС, реализации потенциала физического, социального и психологического восстановления пациента, профилактике осложнений, возникающих в остром и восстановительном периодах, и предотвращении повторного ИИ.

Действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с ОНМК предполагают выполнение определенных алгоритмов [10]. Реперфузионная

терапия, проведенная в период «терапевтического окна», является высокоэффективным методом лечения ИИ [9, 11, 12]. Тем не менее, строгие временные рамки ее выполнения, технические условия (необходимость использования инфузомата в течение часа для альтеплазы) и высокая степень коморбидности пациентов становятся основными факторами, ограничивающими ее доступность.

В связи с вышеизложенным, особый интерес представляет неиммуногенная стафилокиназа, как препарат с фибрин-специфичным тромболитическим действием, фиксированной дозой, потенциально более низкой иммуногенностью и контролируемым профилем геморрагической безопасности.

Целью исследования явилась разработка клинико-фармакологического обоснования персонализированной терапии инфаркта мозга, включая оценку эффективности и безопасности системного тромболизиса неиммуногенной стафилокиназой, выявление клинико-лабораторных факторов неблагоприятного исхода и построение прогностической модели летальности для ранней стратификации риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этические аспекты

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, правилами надлежащей клинической практики и действующим национальным законодательством в области охраны персональных данных. Анализ проводился на обезличенных медицинских записях. Протокол исследования № 9 был рассмотрен и одобрен независимым локальным этическим комитетом учреждения 24.11.2023 г. Учитывая ретроспективный характер исследования и обезличивание данных, информированное согласие пациентов на включение в статистический анализ не требовалось.

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование, основанное на анализе медицинской документации 576 госпитализированных пациентов с острым ишемическим инсультом, которым проводили системную тромболитическую терапию препаратом Фортелизин® (неиммуногенная стафилокиназа). Исследование охватывало острый период заболевания, госпитальный этап лечения и наблюдение в раннем отдалённом периоде (90 суток).

Ретроспективный дизайн выбран, поскольку препарат уже применялся в рутинной практике, а задача исследования включала анализ реальной клинической эффективности и безопасности, а также выделение факторов неблагоприятного исхода. В анализ включали пациентов с клинически и нейровизуализационно подтверждённым острым ишемическим инсультом, которым системный тромболизис неиммуногенной стафилокиназой был начат в пределах 4,5 часов терапевтического окна, определённого локальным протоколом учреждения.

Пациенты с геморрагическим инсультом по данным первичной нейровизуализации, с абсолютными противопоказаниями к тромболитической терапии или без завершённой госпитальной документации исключались из анализа.

Все пациенты получали системную тромболитическую терапию неиммуногенной стафилокиназой по утверждённому локальному протоколу. Препарат вводился внутривенно болюсно в фиксированной дозе 10 мг, вне зависимости от массы тела пациента.

Для статистической обработки данные были экспортированы в формат таблиц Microsoft Excel 2016 с последующей агрегацией, очисткой и анонимизацией. Проверка нормальности распределения количественных признаков выполнялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для количественных признаков с нормальным распределением приводились среднее значение и стандартное отклонение, для признаков с ненормальным распределением использовались медиана и интерквартильный размах. Категориальные признаки описывались абсолютными значениями и долями в процентах.

Для сравнения количественных признаков между группами с благоприятным исходом и летальным исходом применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сравнения категориальных признаков использовался критерий χ^2 с оценкой отношения шансов и 95% доверительных интервалов (ДИ). Уровень статистической значимости по умолчанию устанавливался как $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Холма для контроля совокупной ошибки первого рода, скорректированные значения p интерпретировались как основные. Такой подход применялся, в частности, при сравнении подгруппы выживших пациентов ($n = 491$) и пациентов с летальным исходом ($n = 84$), что позволило выявить независимые клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием Microsoft Excel 2016 и специализированных библиотек языка Python версии 3.11.5 (pandas, numpy, statistics) в среде Jupyter Notebook (v.6.5.4).

Прогноз летального исхода базировался на модели бинарной классификации на основе алгоритма CatBoostClassifier (градиентный бустинг по решающим деревьям, CatBoost версии 1.2.10). Целевая переменная кодировала исход: 0 – выжил, 1 – летальный исход. В анализ включались 35 клинических, лабораторных и организационно-временных признаков, характеризующих состояние пациента при поступлении и ранние показатели течения заболевания. В выборке наблюдался дисбаланс классов (выживание – 85 %, летальный исход – 15 %), который компенсировали за счёт использования весовых коэффициентов классов. Исходный массив данных был случайно разделён на обучающую выборку (80 %) и тестовую выборку (20 %) со стратификацией по целевой переменной, что обеспечило сохранение исходного соотношения классов. Настройка гиперпараметров выполнялась

с использованием поиска по сетке с перекрёстной проверкой (GridSearchCV), в результате чего была выбрана конфигурация модели с небольшой глубиной деревьев и ограниченным числом итераций, оптимальной для предотвращения переобучения в условиях клинической выборки умеренного объёма. Качество модели оценивалось по точности классификации, чувствительности, специфичности, а также по площади под кривой (ROC-AUC) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки 95% ДИ показателя ROC-AUC применялся непараметрический бутстреп с 1000 итерациями.

Интерпретация модели осуществлялась с помощью анализа важности признаков и метода SHAP (SHapley Additive exPlanations), что позволило количественно оценить вклад каждого клинического фактора в предсказанный риск летального исхода как на уровне всей когорты, так и на уровне отдельного пациента. Такой подход рассматривался авторами как инструмент стратификации риска и как основа для клинико-фармакологического обоснования персонализированной тактики ведения пациента в раннем стационарном периоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ были включены 576 пациентов с подтверждённым ишемическим инсультом, получивших системную тромболитическую терапию неиммуногенной стафилокиназой ($n = 576$). Среди них было 294 (51,0 %) мужчины и 282 (49,0 %) женщины (табл. 1). Средний возраст составил $68,22 \pm 12,7$ года (минимальный возраст – 26 лет, максимальный – 96 лет). Число пациентов в возрасте старше 80 лет составило 116 (20,0 %). Наибольшая представленность наблюдалась в возрастной группе 65–80 лет. В возрастных группах до 45 лет и 45–65 лет численно преобладали мужчины, тогда как в группе старше 80 лет преобладали женщины. Средняя масса тела пациентов составила $80,7 \pm 16,2$ кг, среднее значение индекса массы тела – $28,6 \pm 5,35$ кг/м², при этом у 79 пациентов (14,0 %) масса тела была 100 кг и более. Средняя частота сердечных сокращений при поступлении составила $80,86 \pm 15,64$ ударов в минуту. Средние значения артериального давления при поступлении были $153 \pm 19,5$ мм рт. ст. для систолического артериального давления и $90,3 \pm 9,1$ мм рт. ст. для диастолического артериального давления (табл. 1).

Среднее время от появления симптомов инсульта до начала инфузии неиммуногенной стафилокиназы составило $134,8 \pm 48,6$ минут, медиана составила 165 минут. По данным неврологической оценки при поступлении большинство пациентов имели умеренно выраженный неврологический дефицит по шкале Национального института здоровья (NIHSS). Так, исходная оценка тяжести продемонстрировала преобладание пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести (5–15 баллов): 375 больных (65,1 %), Me 10 [7; 12] баллов. Распределение остальных пациентов было следующим: легкий дефицит (< 5 баллов) — 28 (4,8 %), Me 4 [4; 4]; выраженный дефицит (16–21

ТАБЛИЦА 1

ИСХОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

TABLE 1

BASELINE CLINICAL DATA OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Показатель	Значения у больных (n=576)
Пол, м/ж n (%)	294 (51,0%)/282 (49,0%) 95% ДИ (46,9–55,1%)/ (44,9–53,1%)
Возраст	68,22±12,7 95% ДИ (67,2; 69,3)
Возраст м/ж	64,89±12,19 95% ДИ (63,5; 66,3)/ 71,7±12,21 95% ДИ (70,3; 73,1)
Время до введения неиммуногенной стафилокиназы	134,8±48,6 95% ДИ (130,8; 138,8)
Баллы по NIHSS	12 [7–17]
Баллы по Рэнкин	5 [4–5]
Рост	167,8±8,6 95% ДИ (167,1; 168,6)
Вес	80,7±16,2 95% ДИ (79,4; 82,02)
ИМТ	28,6±5,35 95% ДИ (28,2; 29,05)
ЧСС	80,86±15,64 95% ДИ (79,58; 82,1)
Систолическое АД	153±19,5 95% ДИ (151,4; 154,6)
Диастолическое АД	90,3±9,1 95% ДИ (89,5; 91,04)

ТАБЛИЦА 2

КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

TABLE 2

COMORBID DISEASES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Сопутствующая патология	Показатель
ОНМК в анамнезе n (%)	63 (11,0%) 95% ДИ (8,6–13,9%)
Инфаркт миокарда в анамнезе n (%)	47 (8,2%) 95% ДИ (6,1–10,8%)
Гипертоническая болезнь в анамнезе n (%)	533 (92,5%) 95% ДИ (90,0–94,4%)
Нарушения сердечного ритма в анамнезе n (%)	150 (26,0%) 95% ДИ (22,5–29,9%)
Сахарный диабет (любого типа) в анамнезе	103 (17,9%) 95% ДИ (14,8–21,3%)
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	238 (41,3%) 95% ДИ (37,3–45,4%)

балл) — 138 (23,9 %), Ме 18 [17; 20]; тяжелый дефицит (≥ 22 баллов) — 35 (6,0 %), Ме 23 [22; 23]. Через сутки после ТЛТ выраженность симптоматики снизилась во всех группах. Оценка по NIHSS составила 1 [1; 2], 6 [2; 9], 14 [10; 18,75] и 20 [17,5; 23,5] баллов соответственно исходным подгруппам тяжести. В общей группе пациентов ($n = 576$) отмечено уменьшение медианы NIHSS с 12 [7–17] баллов при поступлении до 8 [3–13] баллов через 24 часа, что отражает положительную динамику неврологического статуса.

Коморбидная патология представлена в таблице 2. Артериальная гипертензия выявлялась у 533 пациентов (92,5 %), нарушения сердечного ритма у 150 пациентов (26,0 %), хроническая сердечная недостаточность у 238 пациентов (41,0 %), сахарный диабет любого типа

у 103 пациентов (18,0 %), инфаркт миокарда в анамнезе у 47 пациентов (8,0 %). Повторный инсульт в анамнезе был у 63 пациентов (11,0 %). Существенных гендерных различий по частоте основных сопутствующих заболеваний не выявлено. Анализ распределения факторов риска по возрастным подгруппам показал, что у пациентов более молодого возраста повторные инсульты чаще сочетались с артериальной гипертензией (рис. 1).

Исходные лабораторные и инструментальные показатели представлены в таблице 3. Средний уровень гемоглобина при поступлении составил $135 \pm 18,8$ г/л (95% ДИ 133,6–136,7), среднее число тромбоцитов – $233,4 \pm 64,9$ (95% ДИ 228,1–238,8). Среднее активированное частичное тромбопластиновое время составило $30,2 \pm 7,6$ сек. (95% ДИ 29,6–30,9). Средний

уровень глюкозы крови при поступлении составил $6,9 \pm 2,4$ ммоль/л (95% ДИ 6,68–7,07). Указанный уровень глюкозы отражал как наличие сахарного диабета у части пациентов, так и стрессовую гипергликемию в остром периоде инсульта. По данным электрокардиографии, фибрилляция предсердий была зарегистрирована у 169 пациентов (29,0 %), депрессия сегмента ST – у 42 пациентов (7,0 %), элевация сегмента ST – у 18 пациентов (3,0 %) (табл. 3).

Распределение пораженного сосудистого бассейна и предполагаемого патогенетического подтипа ишемического инсульта было следующим: наиболее часто поражался бассейн левой средней мозговой артерии – 292 пациента (51,0 %). Изолированное поражение бассейна правой средней мозговой артерии было отмечено у 215 пациентов (37,0 %). Поражение вертебро-базиллярного бассейна зафиксировано у 79 пациентов (14,0 %). У части пациентов наблюдалось сочетанное поражение нескольких сосудистых бассейнов. По предполагаемому патогенетическому механизму преобладал атеротромботический инсульт – 283 случая (49,0 %), далее по частоте следовал кардиоэмболический инсульт – 215 случаев (37,0 %). Лакунарный инсульт был зарегистрирован у 18 пациентов (3,0 %). Инсульты иной этиологии составили 10 случаев (2,0 %),

неуточнённый подтип включал 49 случаев (8,5 %) (табл. 4). Существенных различий по распределению инсультов по бассейнам кровоснабжения между мужчинами и женщинами не отмечено.

Систолическое и диастолическое давление, по возрастам

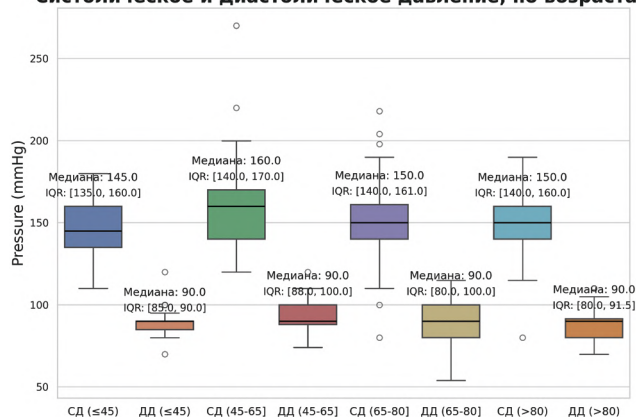


РИС. 1. Показатели артериального давления в возрастных группах пациентов с ишемическим инсультом

FIG. 1. Blood pressure indicators in age groups of patients with ischemic stroke

ТАБЛИЦА 3
КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Значение	Показатель
Гемоглобин	$135 \pm 18,8$ 95%ДИ (133,6; 136,7)
Тромбоциты	$233,4 \pm 64,9$ 95%ДИ (228,1; 238,8)
Глюкоза	$6,9 \pm 2,4$ 95%ДИ (6,68; 7,07)
АЧТВ	$30,2 \pm 7,6$ 95%ДИ (29,6; 30,9)
Фибрилляция предсердий	169 (29,3%) 95%ДИ (25,7–33,2%)
Подъем сегмента ST	18 (3,1%) 95%ДИ (1,9–5,0%)
Депрессия сегмента ST	42 (7,3%) 95%ДИ (5,4–9,8%)

TABLE 3
COMORBID DISEASES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

ТАБЛИЦА 4
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ НЕИМУННОГЕННОЙ СТАФИЛОКИНАЗОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА

Показатель	Возраст >80 (115)	Возраст ≤80 (461)	Z, p, ОШ
Рэнкин 0-1 на 90 день	22(19,1%) n=115 95% ДИ (12,7–27,0%)	176(38,2%) n=461 95% ДИ (33,7–42,9%)	Z=3,8; p=0,0002 0,4 (95% ДИ: 0,2–0,6)
Летальность	32(27,8%) n=115 95% ДИ (20,2–36,8%)	52(11,3%) n=461 95% ДИ (8,6–14,5%)	Z=4,35; p<0,0001 3,0 (95% ДИ: 1,8–4,9)
Внутричерепное кровоизлияние (50)	14 (12,2%) n=115 95% ДИ (7,3–19,6%)	36 (7,8%) n=461 95% ДИ (5,6–10,7%)	Z=1,5; p=0,14 1,6 (95% ДИ: 0,8–3,1)
Симптомное внутричерепное кровоизлияние (18)	6 (5,2%) n=115 95% ДИ (2,4–11,0%)	12 (2,6%) n=461 95% ДИ (1,5–4,5%)	Z=1,4; p=0,2 2,1 (95% ДИ: 0,7–5,6)

TABLE 4
EFFICACY AND SAFETY OF NON-IMMUNOGENIC STAPHYLOKINASE TREATMENT BY PATIENT AGE

Эффективность и безопасность системной тромболитической терапии неиммуногенной стафилокиназой оценивались по клиническому и функциональным исходам, а также по частоте геморрагических осложнений. Частота геморрагической трансформации зоны ишемического повреждения, установленной при контрольной нейровизуализации, составила 50 случаев (8,7 % от всей когорты). Симптомная геморрагическая трансформация, сопровождавшаяся клиническим ухудшением (увеличение балла по шкале NIHSS на 4 и более балла), зарегистрирована у 32 пациентов (5,5 %). Дополнительно описано одно экстракраниальное малое кровотечение, не потребовавшее гемотрансфузии. Аллергические реакции, включая отёк Квинке и анафилактический шок, не наблюдались. Госпитальная летальность (период наблюдения с момента госпитализации до летального исхода в стационаре) составила 62 случая (11,0 %). Эти исходные данные по эффективности и безопасности терапии использовались для последующего стратифицированного анализа.

Поскольку неиммуногенная стафилокиназа вводится в фиксированной дозе, независимой от массы тела пациента, был выполнен подгрупповой анализ исходов лечения в зависимости от массы тела. Пациенты были разделены на две группы: масса тела < 100 кг ($n = 497$) и масса тела ≥ 100 кг ($n = 79$). Доля пациентов с благоприятным функциональным исходом по модифицированной шкале Рэнкин 0–1 на 90-й день составила 169 из 497 (34 %) в группе с массой тела < 100 кг и 29 из 79 (36,7 %) в группе с массой тела ≥ 100 кг; статистически значимых различий не выявлено ($Z = 0,5$; $p = 0,6$). Госпитальная летальность составила 75 случаев из 497 (15 %) в группе с массой тела < 100 кг и 9 случаев из 79 (11,4 %) в группе с массой тела ≥ 100 кг ($Z = 0,8$; $p = 0,4$). Частота внутримозговых кровоизлияний составила 43 случая из 497 (8,7 %) против 7 случаев из 79 (8,9 %) соответственно ($Z = 0,06$; $p = 0,95$). Частота

симптомных внутримозговых кровоизлияний составила 16 случаев из 497 (3,2 %) в группе с массой тела < 100 кг и 2 случая из 79 (2,5 %) в группе с массой тела ≥ 100 кг ($Z = 0,3$; $p = 0,7$). Таким образом, в выделенных подгруппах не выявлено статистически значимых различий по частоте госпитальной летальности, внутримозговых кровоизлияний и симптомных внутримозговых кровоизлияний.

Аналогичный стратифицированный анализ был выполнен по возрасту (табл. 4). Для анализа пациенты были разделены на группы 80 лет и младше ($n = 461$) и старше 80 лет ($n = 115$). Доля пациентов с модифицированной шкалой Рэнкин 0–1 на 90-й день составила 176 из 461 (38,2 %) у пациентов 80 лет и младше и 22 из 115 (19,1 %) у пациентов старше 80 лет ($Z = 3,8$; $p = 0,0002$). Госпитальная летальность составила 52 случая из 461 (11,3 %) в группе 80 лет и младше и 32 случая из 115 (27,8 %) в группе старше 80 лет ($Z = 4,35$; $p < 0,0001$). Частота внутримозговых кровоизлияний составила 36 из 461 (7,8 %) в группе младше или равно 80 лет и 14 из 115 (12,2 %) в группе старше 80 лет ($Z = 1,5$; $p = 0,14$). Частота симптомных внутримозговых кровоизлияний составила 12 из 461 (2,6 %) и 6 из 115 (5,2 %) соответственно ($Z = 1,4$; $p = 0,16$). По показателям безопасности (симптомные и асимптомные внутримозговые кровоизлияния) достоверных различий между возрастными группами не выявлено, однако показатели госпитальной летальности и доли пациентов с хорошим функциональным исходом (модифицированная шкала Рэнкин 0–1) статистически различались (табл. 6).

Таким образом, тромболитическая терапия проводилась пациентам, отличавшимся по полу (294 мужчины и 282 женщины), возрасту (26–96 лет), антропометрическим данным (ИМТ от 15,58 кг/м² до 50,70 кг/м², коморбидной патологии (наличие/отсутствие патологии сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертензии (533 пациента), фибрилляции предсердий

ТАБЛИЦА 5

СРАВНЕНИЕ БИНАРНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЫЖИВШИХ (0) И УМЕРШИХ (1) ПАЦИЕНТОВ

TABLE 5

COMPARISON OF BINARY CLINICAL EVENTS AND COMORBIDITIES IN SURVIVING (0) AND DECEASED (1) PATIENTS

Признак	n0(%) 95% ДИ	n1(%) 95% ДИ	χ^2	p	p (Holm)
Развитие ТЭЛА в стационаре	3(0,6) (0,2–1,8%)	9(10,7) (5,6–19,4%)	31,13	<0,001	<0,001
Геморрагическая трансформация	29(6) (4,1–8,4%)	21(25) (16,7–35,5%)	30,67	<0,001	<0,001
Развитие острого инфаркта миокарда в стационаре	3(0,6) (0,2–1,8%)	8(9,5) (4,9–17,8%)	25,86	<0,001	<0,001
Нарушения сердечного ритма в анамнезе	109(22,2) (18,6–26,2%)	41(48,8) (38,3–59,4%)	25,10	<0,001	<0,001
Кардиоэмболический	166(33,7) (29,6–38,2%)	49(58,3) (47,4–68,5%)	17,51	<0,001	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	186(37,8) (33,6–42,2%)	52(61,9) (51,1–71,7%)	16,21	<0,001	<0,001
Тромбоэкстракция	26(5,3) (3,6–7,7%)	13(15,5) (9,1–25,0%)	10,25	0,0014	0,02191

(169 человек), сердечной недостаточности (238 пациентов); сахарного диабета любого типа (103 пациента), которых объединяло развитие острого ишемического инсульта.

Проявления инсульта: двигательные, речевые, координаторные, чувствительные нарушения, измененные с помощью шкалы NIHSS, также не были однородны и варьировались от 2 до 25 баллов, при этом инсульт случался во всех бассейнах кровоснабжения мозга, а распределение по подтипам совпадало со статистическими данными в РФ [13].

Несмотря на неоднородность группы системный тромболизис препаратом неиммуногенной стафилокиназы показал свою эффективность и безопасность в большинстве случаев. При анализе групп по гендеру различий в благоприятных исходах не было, но при этом летальность была меньше у женщин ($Z = 2,08; p = 0,04$), также не отмечалось достоверных различий в нежелательных явлениях (геморрагической трансформации).

Анализ применения неиммуногенной стафилокиназы пациентам с ОНМК продемонстрировал её положительный эффект в отношении основных клинических, лабораторных и нейровизуализационных показателей у пациентов с острым ИИ.

Для оценки факторов риска неблагоприятного исхода проведено сравнение выживших пациентов ($n = 492$) и пациентов с летальным исходом ($n = 84$) с применением критерия Манна – Уитни для количественных показателей и критерия χ^2 для бинарных показателей с последующей поправкой Холма на множественные сравнения. Результаты анализа показали, что летальный исход после ишемического инсульта формируется не случайно, а на фоне повторяющегося набора факторов риска, отражающих исходную тяжесть инсульта, сердечно-сосудистую декомпенсацию и нарушения гемостаза. Различия между группами оставались статистически значимыми даже после поправки на множественные сравнения методом Холма, то есть выявленные ассоциации являются устойчивыми.

По бинарным клиническим признакам у пациентов с летальным исходом чаще отмечались нарушения

сердечного ритма и кардиоэмболический подтип инсульта. Это отражает роль сердечной электрической нестабильности и кардиоэмболического механизма как маркеров тяжёлого течения инсульта и более обширного поражения мозга. Хроническая сердечная недостаточность также была статистически чаще у умерших, что указывает на ограниченный насосный резерв и низкую толерантность к острой сосудистой катастрофе. Дополнительно у умерших чаще регистрировались тяжёлые осложнения госпитального периода, включая тромбоэмболию лёгочной артерии и геморрагическую трансформацию ишемического очага. Эти события были связаны с резко повышенной летальностью ($p < 0,001$) и оставались значимыми после поправки Холма (табл. 5).

Пациенты, умершие в стационаре, имели более тяжёлый неврологический дефицит при поступлении: баллы по шкале NIHSS были существенно выше и эти различия сохранялись и через 24 часа после тромболитической терапии. Одновременно пациенты с летальным исходом поступали в более выраженном функционально зависимом состоянии, что отражалось более высокими баллами по модифицированной шкале Рэнкин уже на момент госпитализации. Это подтверждает, что исходная тяжесть инсульта и отсутствие быстрой ранней неврологической стабилизации являются критическими факторами формирования неблагоприятного исхода. Все указанные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$) после поправки Холма (табл. 6).

Риск летального исхода определяется сочетанием нескольких параметров: тяжёлый неврологический дефицит и функциональная несостоятельность при поступлении, старший возраст, сердечно-сосудистая нестабильность (аритмии, сердечная недостаточность, кардиоэмболический механизм инсульта), нарушения гемостаза и развитие тяжёлых внутрибольничных осложнений. Эти связи подтверждены критерием Манна – Уитни для количественных признаков и χ^2 для бинарных с последующей поправкой Холма, что делает их клинически надёжными и применимыми для ранней стратификации риска.

ТАБЛИЦА 6

СРАВНЕНИЕ НЕПРЕРЫВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ВЫЖИВШИМИ (0) И УМЕРШИМИ (1) ПАЦИЕНТАМИ

TABLE 6

COMPARISON OF CONTINUOUS CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS BETWEEN SURVIVING (0) AND DECEASED (1) PATIENTS

Признак	Median IQR (0)	Median IQR (1)	U-критерий Манна – Уитни	p	p (Холм)
NIHSS через 24 часа после ТЛТ	7,00 (3,00–10,00)	19,50 (14,00–22,00)	5184,0	<0,001	<0,001
Баллы по NIHSS	10,00 (7,00–15,00)	17,00 (15,00–20,00)	9691,5	<0,001	<0,001
Баллы по Рэнкин	4,50 (4,00–5,00)	5,00 (5,00–5,00)	11602,0	<0,001	<0,001
Возраст пациента	68,00 (59,00–75,00)	76,50 (70,00–84,00)	11430,0	<0,001	<0,001
АЧТВ	29,00 (25,00–33,00)	31,00 (27,75–35,00)	16264,0	0,0018	0,02309

Для оценки вероятности летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом была обучена модель бинарной классификации на основе алгоритма градиентного бустинга по решающим деревьям (CatBoostClassifier). Целевой переменной являлось состояние пациента к моменту исхода наблюдения: значение 0 соответствовало выживанию, значение 1 соответствовало летальному исходу. В анализ включены клинико-демографические, лабораторные, инструментальные и патогенетические признаки, собранные при поступлении пациента и в первые сутки лечения. Всего в модель было введено 35 признаков (возраст, пол, частота сердечных сокращений, масса тела и индекс массы тела, локализация очага ишемии по сосудистому бассейну, тип инсульта по предполагаемому механизму, оценка неврологического дефицита по шкале Национального института здоровья на момент поступления, функциональный статус по модифицированной шкале Рэнкин, показатели гемостаза и гликемии, наличие нарушений сердечного ритма, хронической сердечной недостаточности и другие факторы, отражающие сердечно-сосудистый статус пациента).

Полная выборка была разделена на обучающую ($n = 460$) и тестовую подвыборки ($n = 116$) с сохранением исходного соотношения классов (стратификация по целевой переменной). В общей когорте 492 пациента (85%) имели благоприятный исход (выжил) и 84 пациента (15 %) имели летальный исход. Для компенсации несбалансированности классов использовались весовые коэффициенты. Качество модели оценивалось на тестовой подвыборке. Точность классификации составила 0,80, чувствительность – 0,82 и специфичность – 0,80. Площадь под ROC-кривой (ROC-AUC) составила 0,8920 с 95% доверительным интервалом (0,8198; 0,9482). Это отражает высокую способность модели различать пациентов с последующим летальным исходом и пациентов с благоприятным исходом уже на этапе поступления и в первые сутки терапии.

Интерпретация модели с помощью метода SHAP (SHapley Additive exPlanations) показала, какие клинические, функциональные и лабораторные признаки ответственны за прогноз в сторону летального исхода и какие, наоборот, снижают вероятность неблагоприятного исхода. Так, наибольшее влияние на предсказание оказывали показатели исходной тяжести состояния пациента при поступлении. Возраст пациента также внёс важный вклад в финальный прогноз. Более старший возраст смещал оценку в сторону повышенной вероятности летального исхода, тогда как младший возраст, напротив, снижал оценку риска. Существенным источником влияния на прогноз были показатели системы гемостаза. Более высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени смещали прогноз модели в сторону летального исхода. Это означает, что пациенты с признаками нарушения свёртывания крови рассматривались моделью как имеющие повышенный риск. Более низкие значения этого показателя, напротив, ассоциировались с прогнозом выживания.

Похожие, но менее выраженные по силе эффекты наблюдались и для международного нормализованного отношения, то есть при признаках выраженной коагулопатии модель чаще прогнозировала неблагоприятный исход. Кардиальные факторы также значимо участвовали в формировании прогноза. Наличие нарушений сердечного ритма, особенно у пациентов с признаками фибрилляции предсердий или иной электрической нестабильности миокарда, смещало предсказание модели в сторону повышенного риска летального исхода. Принадлежность инсульта к кардиоэмболическому типу усиливала предсказанный риск. Пациенты без указанных признаков имели более благоприятный прогноз.

Анализ индивидуальных SHAP-профилей продемонстрировал клиническую применимость прогностической модели, показывая, как клинические и лабораторные признаки влияют на индивидуальный прогноз (рис. 2). Каждый профиль суммирует вклады признаков: базовое значение $E[f(x)]$ соответствует среднему априорному риску, а $f(x)$ – индивидуальному прогнозу. Разница между ними указывает на уверенность модели. Горизонтальные полосы графически отображают вклад признаков: длина – силу влияния, направление – сдвиг прогноза, цвет – клиническую интерпретацию. Синие сегменты снижают риск летального исхода, красные – повышают его. Числовые значения SHAP выражают степень смещения прогноза к неблагоприятному (положительные) или благоприятному (отрицательные) исходу.

Так, для пациента с летальным исходом, доминирующими факторами высокого риска стали тяжёлый функциональный и неврологический дефицит, пожилой возраст, нарушения гемостаза и кардиоэмболический инсульт.

SHAP-анализ демонстрирует, что модель не только выдаёт точные индивидуальные прогнозы, но и делает их прозрачными и клинически интерпретируемыми. Это подтверждает применимость подхода для ранней стратификации риска и обоснования персонализированной тактики ведения пациента.

ВЫВОДЫ

Предикторами клинической эффективности тромболитической терапии неиммунногенной стафилокиназой у пациентов ИИ являются: тяжесть состояния, вариант клинического течения, возраст пациента, сопутствующая патология. Практическое следствие состоит в возможности раннего выделения пациентов высокого риска, для которых целесообразны усиленные меры безопасности, более частая оценка неврологического статуса и гемостаза, а также обсуждение тактики профилактики осложнений, связанных с кровотечениями и тромбоэмболическими событиями. Терапевтический эффект неиммунногенной стафилокиназы проявляется в динамике функционального состояния пациентов с использованием шкалы NIHSS и модифицированной

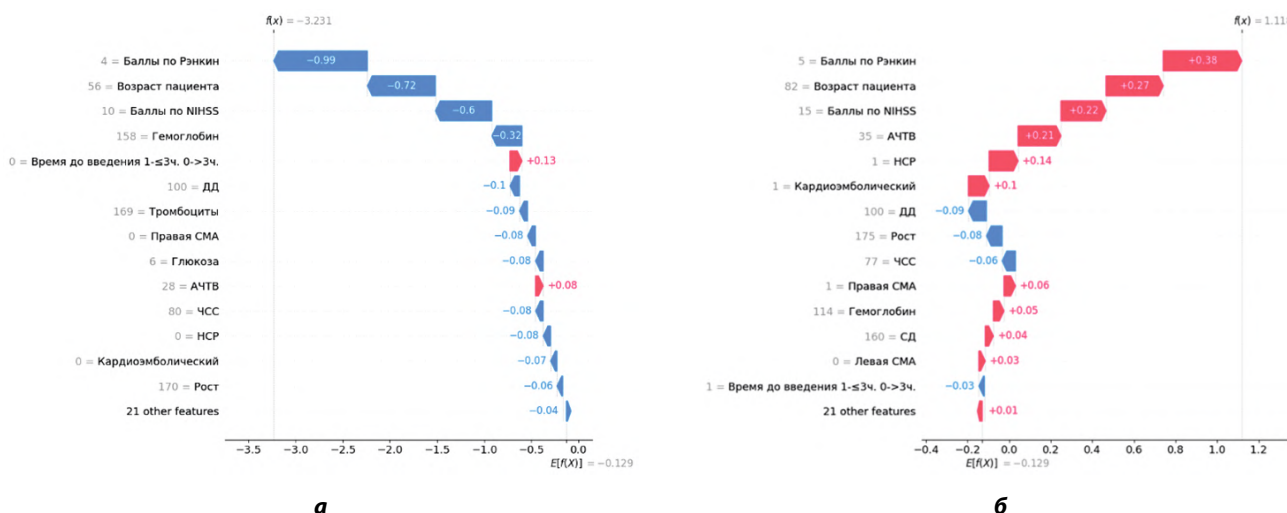


РИС. 2.

Индивидуальная интерпретация прогноза модели:
а – положительный исход; б – летальный исход

FIG. 2.

Individual interpretation of the model prediction:
а – positive result; б – a lethal outcome

шкалы Рэнкина при первичной госпитализации, через 24 часа и на 90-й день после введения препарата. Фармакокинетические параметры неиммуногенной стафилокиназы позволяют использовать болюсное введение препарата больным ИИ. Безусловно, требуются аргументация подтверждения полученных клинико-фармакологических характеристик неиммуногенной стафилокиназы в проспективных сравнительных исследованиях. Но результаты изучения тромболитических аспектов неиммуногенной стафилокиназы свидетельствуют о фармакокинетических характеристиках, позволяющих рассматривать ее как перспективный импортозамещающий препарат.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Вознюк И.А., и др. Результаты внедрения реперфузионных технологий при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2025; 125(8-2): 32-39. [Shamalov NA, Khasanova DR, Voznyuk IA, et al. Results of the implementation of reperfusion technologies in ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2025; 125(8-2): 32-39. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro202512508232
2. Li XY, Kong XM, Yang CH, Cheng ZF, Lv JJ, Guo H, et al. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990-2021: an analysis of data from the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine.* 2024; 75: 102758. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102758
3. Стаховская Л.В. *Инсульт: руководство для врачей.* М.: МИА, 2018: 488 с. [Stakhovskaya L.V. *Stroke: a guide for doctors.* М.: MIA, 2018: 488 p.]

4. 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; 20(10): 795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
5. Gorelick Ph.B. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol.* 2019; 18(5): 417-418. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30030-4
6. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology.* 2013; 81(12): 1089-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451
7. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Виницкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2023; 123(8-2): 5-15. [Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, Reznik AV, Vinitskiy AA, Derkach EV. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023; 123(8-2): 5-15. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro20231230825
8. Шамалов Н.А., Федин А.И., Рахимбаева Г.С., Нургужаев Е.С., Хасанова Д.Р., Соловьева Э.Ю., и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025; 125(8 вып. 2): 40-53. [Shamalov NA, Fedin AI, Rakhimbaeva GS, Nurguzhaev ES, Khasanova DR, Solovyova EYu, et al. Results of the international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of the sequential therapy with ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients in the acute and ear-

ly recovery periods of ischemic stroke (MIR). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025; 125(8 вып 2): 40–53. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202512508240

9. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Никонов А.А., Маркин С.С., Семенов А.М. Тромболитическая терапия ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(12-2): 4-14. [Gusev EI, Martynov MYu, lasamanova AN, Nikonov AA, Markin SS, Semenov AM. Thrombolytic therapy of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(12-2): 4-14. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181181224

10. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака», 2024 г. [Guidelines «Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack», 2024. (In Russ.).]

11. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122(7): 56-65.

[Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122(7): 56-65. (In Russ., In Eng.). doi: 10.17116/jnevro202212207156

12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352(9136): 1245–51. doi: 10.1016/S0140-6736(98)08020-9

13. Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. Факторы риска, связанные с развитием основных подтипов ишемического инсульта, у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2022; 122(12-2): 5-11. [Maksimova MYu, Sazonova VYu. Risk factors associated with the development of the main subtypes of ischemic stroke in men aged 45 to 74 years. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122(12-2): 5-11. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20221221225

Сведения об авторах

Коробейников Иван Викторович – ассистент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача – руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница; e-mail: irk.ivan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>

Верлан Надежда Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nadverlan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, директор Иркутской государственной академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Рожкова Нина Юрьевна – старший преподаватель кафедры педагогических и информационных технологий Иркутской государственной академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rozhkova2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5771-2514>

Пещерова Светлана Михайловна – доцент кафедры естественнонаучных дисциплин ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»; e-mail: spescherova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3447-4808>

Information about the authors

Ivan V. Korobeinikov – assistant of the Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; deputy chief – head of the regional vascular center of the Irkutsk regional clinical hospital; e-mail: irk.ivan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>

Nadezhda V. Verlan – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: nadverlan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

Vladimir V. Shprakh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief of the Department Neurology and Neurosurgery, Head of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Nina Yu. Rozhkova – Senior lecturer at the Department of Pedagogical and Information Technologies, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; e-mail: rozhkova2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5771-2514>

Svetlana M. Peshcherova – Cand. Sc. (Phys. and Math.), Associate Professor of the Department of Natural Sciences, Faculty of Business Communication and Informatics, Irkutsk State University; e-mail: spescherova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3447-4808>