

Резолюция Совета экспертов Нейтрализующие моноклональные антитела при COVID-19 – место в терапии уязвимых категорий больных

В.П.Чуланов^{1,2}, Р.Г.Шмаков³, Д.А.Лиознов^{4,5}, Д.И.Абдулганиева⁶, Д.А.Валишин⁷,
В.М.Грабовский⁸, М.Р.Иванова⁹, Л.Л.Катаныхова¹⁰, П.Л.Кузнецов¹¹, З.Ю.Мутовина⁸,
О.В.Поликарпова⁸, О.И.Сагалова¹², С.В.Сметанина¹³, Х.С.Хаертынов⁶

¹Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Российская Федерация;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

³Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, Москва, Российская Федерация;

⁴НИИ гриппа им. А.А.Смородинцева, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁶Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

⁷Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

⁸Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация;

⁹Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Российская Федерация;

¹⁰Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Российская Федерация;

¹¹Городская клиническая больница №40, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация;

¹²Ожно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация;

¹³Городская клиническая больница им. В.П.Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

В декабре 2022 г. состоялся Совет экспертов, целью которого было определение места вирус-нейтрализующих моноклональных антител (НМА) в этиотропном лечении COVID-19 у уязвимых категорий больных.

Были выделены основные вопросы и предложены пути их решения.

При первом обращении беременных в связи с COVID-19 рекомендовано проактивное выявление факторов риска и раннее назначение НМА, предпочтительно – имеющих опубликованные данные по безопасности у данной категории пациентов (касирививмаб + имдевивмаб). У больных с онкологическими и другими хроническими (ревматология, пульмонология, гастроэнтерология) заболеваниями рекомендовано профилактическое введение НМА. Пациентам с хронической патологией необходимо раннее назначение этиотропной терапии независимо от тяжести заболевания, борьба с длительной циркуляцией вируса.

Для решения проблемы позднего получения лечения следует: использовать экспресс-тесты, назначать НМА при наличии показаний даже при позднем обращении больного, внедрять цифровые технологии для передачи сведений о заболевших COVID-19 между медицинскими организациями (МО), создавать колл-центры для первичной сортировки пациентов, дневные стационары для уменьшения нагрузки на МО.

Актуальным остается вопрос о порядке использования НМА на фоне изменения их активности против новых вариантов SARS-CoV-2. Среди путей решения предложены: приоритет показаний над сведениями об активности НМА, диверсификация выбора НМА в МО с учетом клинического опыта, показаний к применению и прогноза активности НМА,

Для корреспонденции:

Чуланов Владимир Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), заместитель директора по научной работе и инновационному развитию НМИЦ «Фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России

Адрес: 127994, Москва, ул. Достоевского, 4, к. 2

Телефон: (495) 631-1515

ORCID: 0000-0001-6303-9293

Статья поступила 09.02.2023, принята к печати 24.03.2023

For correspondence:

Vladimir P. Chulanov, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research and Innovative Development in National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, professor of the Department of Infectious Diseases I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Chief Freelance Specialist in Infectious Infections of the Ministry of Health of Russia

Address: 4 bld. 2 Dostoevsky str., Moscow, 127994, Russian Federation

Phone: (495) 631-1515

ORCID: 0000-0001-6303-9293

The article was received 09.02.2023, accepted for publication 24.03.2023

использование комбинированных форм НМА (например, касиривимаб + имдевивамаб) или комбинация НМА с другими средствами этиотропной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, касиривимаб/имдевивамаб, дневной стационар, моноклональные антитела

Для цитирования: Чуланов В.П., Шмаков Р.Г., Лioзнов Д.А., Абдулганиева Д.И., Валишин Д.А., Грабовский В.М., Иванова М.Р., Катанакхова Л.Л., Кузнецов П.Л., Мутовина З.Ю., Поликарпова О.В., Сагалова О.И., Сметанина С.В., Хаертынов Х.С. Резолюция Совета экспертов. Нейтрализующие моноклональные антитела при COVID-19 – место в терапии уязвимых категорий больных. *Инфекционные болезни.* 2023; 21(1): 152–161. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-152-161

Resolution Consensus Statement

Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 – a role in the treatment of vulnerable categories of patients

V.P.Chulanov^{1,2}, R.G.Shmakov³, D.A.Lioznov^{4,5}, D.I.Abdulganieva⁶, D.A.Valishin⁷,
V.M.Grabovsky⁸, M.R.Ivanova⁹, L.L.Katanakhova¹⁰, P.L.Kuznetsov¹¹, Z.Yu.Mutovina⁸,
O.V.Polikarpova⁸, O.I.Sagalova¹², S.V.Smetanina¹³, Kh.S.Khaertynov⁶

¹National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

³V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation;

⁴A.A.Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁵I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁶Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

⁷Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

⁸City Clinical Hospital No 52 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation;

⁹Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russian Federation;

¹⁰Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russian Federation;

¹¹City Clinical Hospital No 40, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

¹²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;

¹³V.P.Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

In December 2022, the Council of Experts was held. Its purpose was to determine the place of virus-neutralizing monoclonal antibodies (NMA) in the ethiotropic treatment of COVID-19 in vulnerable categories of patients.

The main issues were identified and their solutions were proposed.

At the first visit of pregnant women due to COVID-19, proactive identification of risk factors and early prescription of NMA are recommended, preferably – with published safety data in this category of patients (casirivimab + imdevimab). In patients with oncological and other chronic (rheumatology, pulmonology, gastroenterology) diseases, prophylactic use of NMA is recommended, regardless of the severity of the disease. For patients with chronic pathology regardless of the severity of the disease an early prescription of ethiotropic therapy must be provided, combating the long-term circulation of the virus.

To solve the problem of late treatment prescription, it is necessary to: use rapid tests, prescribe NMA if indicated, even if the patient presents late, introduce digital technologies to transfer information about COVID-19 cases between healthcare institutions (HI), create call centers for primary triage of patients, daily hospitals to reduce the burden on the HI.

The issue of NMA using related to changes in their activity against new variants of SARS-CoV-2 remains relevant. Among the proposed solutions are: priority of indications over information about the activity of NMA, the diversification of the choice of NMA in HI, taking into account clinical experience, indications for use and prognosis of NMA activity, the use of combined forms of NMA (for example, casirivimab + imdevimab) or a combination of NMA with other means of ethiotropic therapy.

Key words: COVID-19, casirivimab/imdevimab, monoclonal antibodies, daily hospitals

For citation: Chulanov V.P., Shmakov R.G., Lioznov D.A., Abdulganieva D.I., Valishin D.A., Grabovsky V.M., Ivanova M.R., Katanakhova L.L., Kuznetsov P.L., Mutovina Z.Yu., Polikarpova O.V., Sagalova O.I., Smetanina S.V., Khaertynov Kh.S. Resolution Consensus Statement. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 – a role in the treatment of vulnerable categories of patients. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases).* 2023; 21(1): 152–161. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-152-161

Распространение коронавируса нового типа SARS-CoV-2 было признано Всемирной организацией здравоохранения пандемией, которая продолжается в настоящее время [1]. По состоянию на январь 2022 г. в мире зарегистрировано свыше 670 млн случаев заболевания COVID-19; подтверждено более 6,8 млн летальных исходов заболева-

ния [2]. Эти данные делают пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных документально подтвержденных инфекций в истории [3].

Подходы к этиотропному лечению COVID-19 эволюционировали по мере развития знаний о вирусе SARS-CoV-2. Первоначально применялись препараты, разработанные

для лечения других вирусных инфекций, из которых к настоящему времени актуальность сохранили ремдесивир и молнупиравир. Одним из первых классов эффективной этиотропной терапии COVID-19 стали так называемые вирус-нейтрализующие моноклональные антитела (НМА), направленно действующие на белок шиповидного отростка SARS-CoV-2 [4, 5]. Данный класс препаратов в первых клинических исследованиях показал достоверную эффективность в снижении риска госпитализации/смерти у больных COVID-19 с факторами риска в среднем на 70%. Также были получены данные об эффективности и безопасности НМА для постконтактной профилактики COVID-19 [6]. Для лечения больных тяжелыми и среднетяжелыми формами COVID-19 рекомендован один из представленных препаратов НМА – комбинация касиривимаба и имдевимаба, которая показала эффективность у этой категории пациентов в рамках исследования RECOVERY [6] и плацебо-контролируемом исследовании [7].

В конце 2021 г. доминирующим вариантом SARS-CoV-2 стал омикрон (B.1.1.529) [8]. В связи со значительными изменениями структуры вируса большинство НМА значительно снизили свою активность против новых вариантов SARS-CoV-2 или полностью утратили ее по данным различных исследований *in vitro* (тестирование на культуре псевдовируса, определение нейтрализующей активности сыворотки и т.д.) [9, 10]. Это привело к ограничению использования НМА в клинической практике и, как следствие, невозможности собрать достаточно клинических данных для оценки корреляции лабораторных и клинических показателей эффективности НМА. НМА входят во Временные методические рекомендации Минздрава России по лечению COVID-19 (версия 17 от 14.12.2022), среди которых есть однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные (бамланивимаб + этесевимаб; касиривимаб + имдевимаб, тиксагевимаб + цилгавимаб) препараты [4].

Показания к применению НМА во Временных методических рекомендациях Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение COVID-19» [4]:

- доконтактная профилактика;
- лечение больных легкой и среднетяжелой формой COVID-19 с факторами риска тяжелого течения болезни (выделены группы первого и второго приоритета);
- лечение больных тяжелой формой COVID-19.

По ряду препаратов (бамланивимаб + этесевимаб; касиривимаб + имдевимаб; сотровимаб) опубликованы положительные результаты при применении с целью постконтактной профилактики COVID-19 [6]. Данное показание во Временных методических рекомендациях Минздрава России для класса НМА не представлено [4].

В настоящее время вопрос этиотропного лечения COVID-19 у наиболее уязвимых категорий больных приобретает особую актуальность. Определение места НМА в лечении этой категории пациентов с учетом текущей ситуации стало основной задачей Совета экспертов, который состоялся в Москве в декабре 2022 г. и собрал представителей различных врачебных специальностей (инфекционистов, акушеров-гинекологов, нефрологов, терапевтов) из нескольких регионов России. Все приглашенные экспер-

ты обладают личным опытом использования НМА в различных клинических ситуациях, самостоятельно проводят или участвуют в клинических исследованиях многих лекарственных препаратов. Следует отметить, что эксперты знакомы со всеми препаратами НМА, представленными в российских Временных методических рекомендациях [4].

При обсуждении экспертами были выделены несколько основных направлений и предложены оптимальные пути их решения.

Вопросы по профилю пациентов

1. Беременные и женщины в послеродовом периоде

являются категорией больных, требующей особого внимания. Установлено, что инфекция COVID-19 может неблагоприятно влиять как на течение беременности, так и на ее исходы у матери и плода [11–14]. Это обусловлено прежде всего физиологическими изменениями в организме будущей матери – высоким стоянием диафрагмы, снижением функциональной емкости легких, отеком слизистой оболочки верхних дыхательных путей, подавлением активности мукоцилиарного клиренса, что в совокупности формирует повышенную потребность в кислороде и высокий риск развития гипоксии [15]. Такие изменения характерны для III триместра беременности, что и определяет медиану срока гестации в 32 нед. у беременных, умерших от COVID-19. По данным мета-анализа, риск смерти у беременных возрастает в 1,37 раза в сравнении с небеременными женщинами, риск перевода на искусственную вентиляцию легких – в 1,6 раза [10], а в случае дополнительных факторов риска увеличивается еще больше: при наличии артериальной гипертензии – в 2,75 раза (95% ДИ: 1,76–4,28; 14 исследований, 15 705 беременностей), сахарного диабета – в 3,79 раза (95% ДИ: 2,61–5,50; 15 исследований, 15 705 беременностей) [11]. При COVID-19 риск рождения детей с низкой массой тела повышается в 9 раз (ОШ: 9; ДИ: 2,4–30), вероятность преждевременных родов – в 3 раза (ОШ: 3; ДИ: 2–5), кесарева сечения – в 2,5 раза (ОШ: 2,5; ДИ: 1,5–3,5) [12]. Традиционно среди беременных ниже охват вакцинацией против гриппа и COVID-19, что также повышает их уязвимость к неблагоприятному или тяжелому течению заболевания [15].

Пути решения: проактивное выявление факторов риска у беременных при первом обращении в связи с COVID-19, максимально раннее назначение препаратов этиотропной терапии из класса НМА (эта группа препаратов назначается беременным только по решению врачебной комиссии, поскольку большинство препаратов не зарегистрированы в России или имеют беременность в списке противопоказаний в инструкции, например, препарат Эвушелд – тиксагевимаб + цилгавимаб), предпочтительно – при оказании помощи в дневном стационаре, если это является возможным.

2. Пациенты с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями.

Эксперты отметили, что во многих регионах пациенты с онкологическими заболеваниями обычно включаются в специальный регистр и постоянно наблюдаются у специалистов. Это дает возможность непрерывного диспансерного наблюдения, в рамках которого успешно проводится профилактическое введение НМА, например, в кабинетах вакцинопрофилактики со средним

**Телеметрический центр /
The Telemetry center:**

- 1 На основе данных электронной медкарты **выявляет пациентов с хроническими заболеваниями** в первые дни с момента появления симптомов COVID-19 /
It identifies patients with chronic diseases in the first days after the symptoms of COVID-19, based on the data of the electronic medical history
- 2 **Передаёт пациентов для наблюдения** в специализированные дневные стационары /
Transfers patients for observation to specialized outpatient departments

**Врачи дневных стационаров /
An outpatient department doctors:**

- 1 Приглашают пациентов на дополнительное обследование /
Patients are invited for additional examination
- 2 Предлагают получить лечение /
Offer to receive a treatment

Для проведения терапии **бригада скорой доставит пациента** в один из пяти дневных стационаров /
The ambulance team will take a patient for therapy to one of the five outpatient department

Рис. 1. Схема маршрутизации пациентов из особых групп риска благодаря единой цифровой платформе.

Fig. 1. Patient routing scheme from special risk groups thanks to a single digital platform.

интервалом 1 раз в 6 мес. Благодаря такому подходу удалось снизить заболеваемость и смертность от COVID-19 в этой группе пациентов.

Пути решения: активная работа с регистрами онкологических пациентов в регионах, организация интервального введения НМА в кабинетах вакцинопрофилактики (процедурных кабинетах), расширение доконтактной профилактики на другие группы хронических заболеваний (ревматология, пульмонология, гастроэнтерология).

3. Пациенты с несколькими сопутствующими хроническими заболеваниями. Пациенты с коморбидностью (как пример – сочетание сахарного диабета, атеросклероза/ожирения и гипертонической болезни; сочетание гипертонической болезни с хронической болезнью почек и т.д.) в большинстве случаев могут быть отнесены к категории иммунокомпрометированных и нуждаются в более активной профилактике и лечении COVID-19. При этом больные, имеющие установленный диагноз иммунодефицита, прежде всего первичного, как правило, включены в специальный регистр пациентов и таким образом доступны для проведения активного наблюдения и доконтактной профилактики. Пациенты с множественной сопутствующей патологией зачастую не идентифицируются как таковые при первоначальном обследовании. При этом наличие у больного с COVID-19 сопутствующего сахарного диабета повышает риск тяжелого течения заболевания в 2,2 раза (ОШ = 2,20, 95% ДИ: 1,69–2,86, $p < 0,00001$), связанных с ним летальных исходов – в 2,5 раза (ОШ = 2,52, 95% ДИ: 1,93–3,30, $p = < 0,00001$) [16]. Помимо повышенного риска тяжелого течения COVID-19 на фоне сопутствующей патологии, острый инфекционный процесс приводит к усугублению течения основного хронического заболевания. С эпидемиологической точки зрения ряд новых вариантов SARS-CoV-2 являются результатом длительной персистенции вируса в организме иммунокомпрометированных пациентов. Это диктует необходимость как можно более ранней элиминации вируса при наличии у пациента коморбидности с точки зрения как снижения риска неблагоприятного течения COVID-19, так и формирования новых вариантов SARS-CoV-2.

Пути решения: сбор анамнеза сопутствующих заболеваний при первичном обращении по поводу COVID-19, проведение дополнительных тестов для оценки состояния витальных функций, раннее назначение этиотропной и патогенети-

ческой терапии независимо от тяжести течения заболевания, не дожидаясь ухудшения состояния больного, борьба с длительной циркуляцией вируса при заражении COVID-19.

Вопросы организации медицинской помощи

1. Позднее обращение за медицинской помощью.

По мнению экспертов, одной из главных проблем ведения уязвимых категорий больных COVID-19 является позднее обращение за медицинской помощью и, как следствие, позднее назначение этиотропной терапии, в том числе введение НМА. В ходе дискуссии были представлены клинические случаи COVID-19 у беременных, больных сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями. Несмотря на благоприятный исход во всех представленных случаях, эксперты единодушно отметили, что наибольший эффект от применения НМА отмечен в первые 7 суток заболевания. Применение НМА позже 7-го дня с момента появления первых симптомов обычно требует дополнительной патогенетической терапии и удлиняет срок восстановления больного. Вместе с тем даже на поздних сроках введения НМА отмечен благоприятный исход у пациентов при проведении комплексной терапии. Раннее назначение НМА невозможно проводить без этиологической диагностики COVID-19 уже на амбулаторном этапе (экспресс-диагностики COVID-19) и при необходимости – дифференциальной диагностики при помощи специальных лабораторных панелей.

Пути решения: использование экспресс-тестов для диагностики и дифференциальной диагностики COVID-19, назначение НМА при наличии показаний даже при позднем обращении больного.

2. Порядок оказания медицинской помощи. Глобальной проблемой системы здравоохранения является дефицит квалифицированных медицинских кадров. Для уменьшения нагрузки на медицинских работников предлагается система этапного оказания медицинской помощи с созданием специальных колл-центров и маршрутизацией пациентов с учетом клинической ситуации. При работе в колл-центрах сотрудникам предлагается единый речевой модуль, следуя которому врач получает наиболее важные сведения о заболевшем. Данная модель успешно реализована в Москве (рис. 1) и Республике Татарстан. Для ускорения передачи сведений о заболевших пациентах между различными учреждениями здравоохранения в Москве создана система обмена инфор-

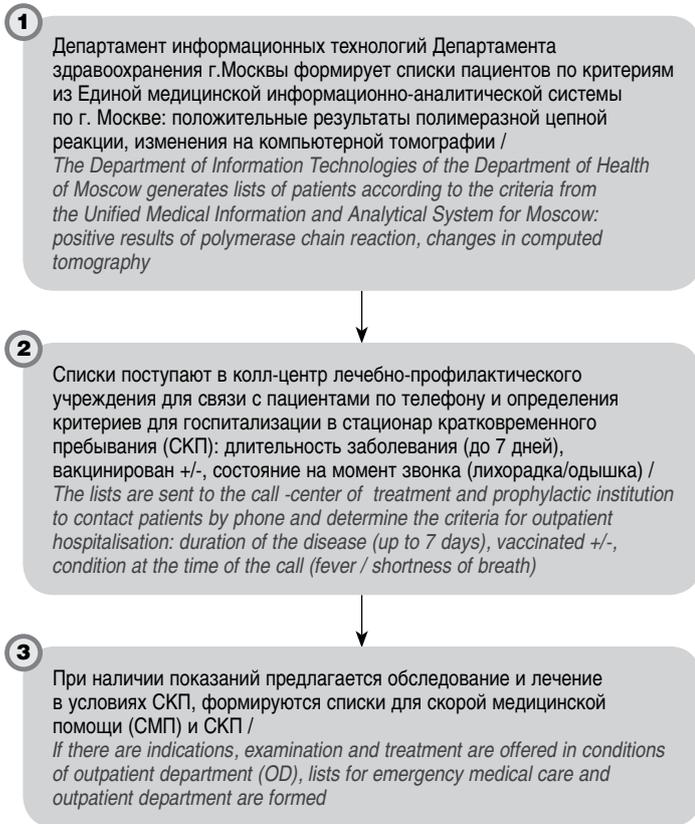


Рис. 2. Догоспитальный этап оказания помощи больным с COVID-19.

Fig. 2. Outpatient care for COVID-19 patients.

мацией по профильным учреждениям с последующим активным выходом на заболевших также с использованием системы колл-центра (рис. 2). В целом систему оказания медицинской помощи можно разделить на догоспитальный (рис. 2) и госпитальный этапы (рис. 3).

Пути решения: использование цифровых технологий для передачи сведений о заболевших COVID-19 между профильными учреждениями, выделение колл-центров как первичного этапа сортировки пациентов, разделение уровня оказания медицинской помощи на догоспитальный и госпитальный этапы.

3. Организация дневных стационаров. Дневной стационар является оптимальным вариантом для оказания медицинской помощи пациенту при показаниях к введению НМА в начальной стадии заболевания COVID-19 и при наличии факторов риска. В настоящее время единственным регионом в России, где успешно реализована концепция дневных стационаров при лечении COVID-19, является Москва (рис. 4). Отличительной особенностью московских дневных стационаров является их 12-часовая работа в 2 смены с техническими интервалами. С одной стороны, это позволяет выделить небольшое количество коек и обеспечить их высокий оборот, с другой – сокращает временные затраты медицинского персонала на ведение одного пациента. При общем понимании ценности такого подхода со стороны организаторов здравоохранения основной барьер для создания дневных стационаров в регионах – неготовность системы здравоохранения (отсутствие лицензированных дневных стационаров, трудности в организации транспортировки пациентов и др.). Для стимулирования создания дневных стационаров в регионах рекомендуется начать проект с лечения беременных женщин с COVID-19, по-



Рис. 3. Госпитальный этап оказания помощи больным с COVID-19. СКП – стационар кратковременного пребывания; ГКБ – городская клиническая больница; ВК – врачебная комиссия.

Fig. 3. Outpatient (hospital) phase of care for COVID-19 patients. OD – outpatient department.

**Организация работы стационара кратковременного пребывания: опыт ГКБ № 52 /
 Organisation of work of outpatient department: the experience of City Hospital No 52**

- Отделение развернуто на 20–25 коек, работа в 2 смены /
The department is deployed for 20–25 beds, work in 2 shifts
 - Пребывание пациента в отделении порядка 5 ч + питание (завтрак + обед или обед + ужин) /
The patient stays in the department about 5 hours + meals (breakfast + lunch or lunch + dinner)
 - График работы по 12 ч, 2/2 / *Work schedule for 12 hours, 2/2*
 - Палаты: 2-, 3-местные (комфорт, «политические» причины) /
Wards: 2, 3-bed (comfort, "political" reasons)
 - Комната для регистрации истории болезни (2–3 специалиста) /
Medical history registration room (2–3 specialists)
 - Процедурный кабинет (2 медсестры) / *Treatment room (2 nurses)*
 - Ординаторская / *Doctor's room*
 - Сестринская (2–3 постовые м/с + 1–2 младший персонал) / *Nurses' room*
- В СКП пациентов доставляет СМП /
Patients are delivered by ambulance to outpatient department
 - Необходима четкая налаженная связь с СМП: получение наряда СМП, внеплановый визит, ухудшение состояния, требующее специализированной помощи (например, нейрохирургия (инсульт) /
Should be strong connection with ambulance: receiving an ambulance vehicle, unscheduled visit, deterioration of condition which requires specialized care
 - Домой пациента транспортируют машиной СМП /
The patient is sent to home by ambulance car

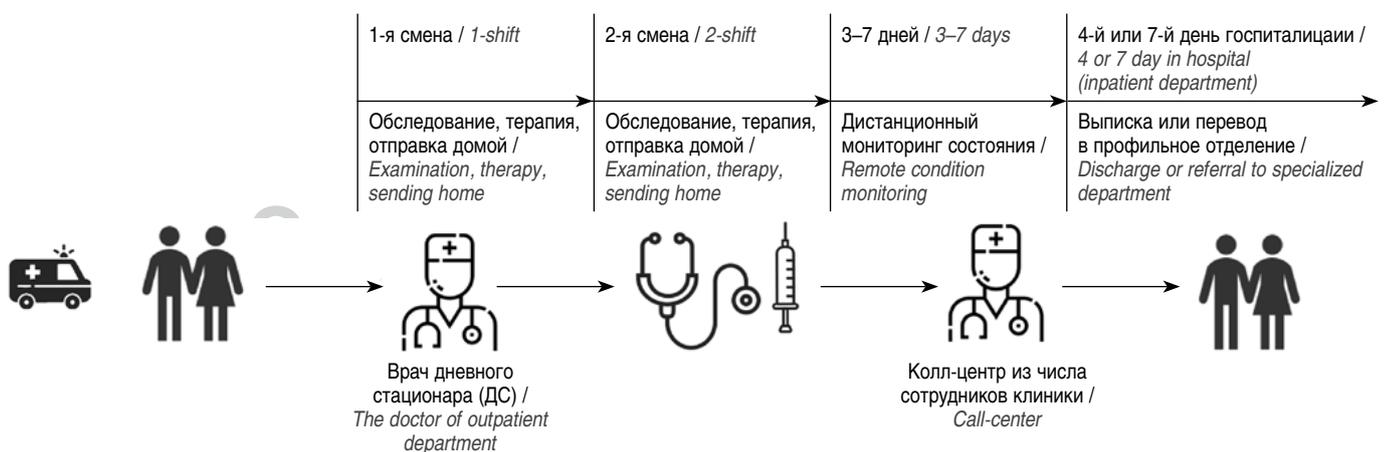


Рис. 4. Пример организации помощи больным с COVID-19 в дневном стационаре.
 Fig. 4. An example of care organisation for patients with COVID-19 in outpatient department .

Алгоритм городского взаимодействия / Algorithm of interaction

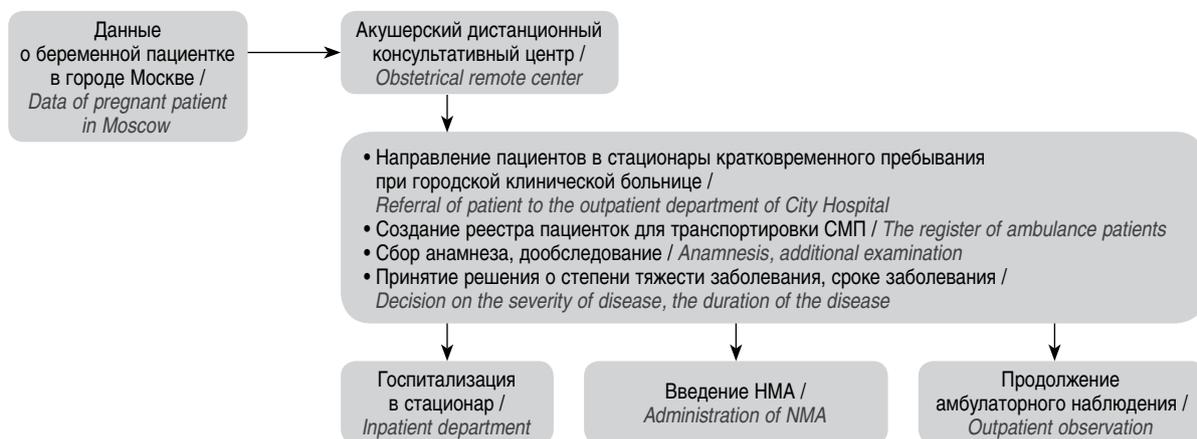


Рис. 5. Алгоритм оказания помощи больным женщинам с COVID-19 в Москве.
 Fig. 5. Algorithm for providing care to women with COVID-19 in Moscow.

сколькo материнская смертность является важнейшим социальным показателем и необходимость ее предотвращения позволит быстрее преодолеть существующие барьеры (рис. 5). Отмечено, что для беременных женщин момент госпитализации является крайне затруднительным с психологической точки зрения. По мнению специалистов, оптимальной является организация таких дневных стационаров в структуре многопрофильного медицинского учреждения для обеспечения постоянной готовности оказания помощи в случае развития осложнений.

Пути решения: как первый этап – создание дневных стационаров кратковременного пребывания беременных и больных групп высокого риска неблагоприятного течения COVID-19 с возможностью работы в несколько смен и доставкой заболевших специальным транспортом, с последующим расширением круга принимаемых пациентов, которым возможно оказать медицинскую помощь в таких условиях.

Вопросы по особенностям препаратов НМА

1. Устаревшее представление о профиле эффективности и безопасности моноклональных антител. Препараты моноклональных антител постоянно совершенствуются, повышается их эффективность и безопасность. Среди средств этиотропной терапии COVID-19 НМА являются одним из немногих вариантов, разрешенных к применению у беременных женщин и пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек. На сегодняшний день препарат касиривимаб + имдевимаб является одним из немногих препаратов класса НМА против COVID-19, в отношении которого опубликованы данные исследований, подтвердивших безопасность его применения у беременных. В ретроспективном исследовании препарата касиривимаб + имдевимаб он назначался 36 беременным с COVID-19, 50 пациенток служили группой контроля. Между обеими группами не было существенных различий в перинатальных исходах, продолжительности госпитализации, частоте госпитализаций в отделение интенсивной терапии, дополнительном

лечении COVID-19 или потребности в кислороде. Авторы делают заключение об отсутствии дополнительных сигналов по безопасности у беременных женщин при назначении препарата касиривимаб + имдевимаб [17].

Пути решения: повышение информированности медицинского сообщества о преимуществах препаратов моноклональных антител для терапии COVID-19, передача собственного клинического опыта, например в формате представления реальных клинических случаев применения препарата касиривимаб + имдевимаб для лечения уязвимых категорий пациентов.

2. Изменение активности НМА при новых вариантах SARS-CoV-2. На середину зимы 2022–2023 гг. в России продолжают преобладать варианты омикрона BA.4 и BA.5 [18]. Эпидемиологическая ситуация в России значительно отличается от общемировой: в России не получили широкого распространения такие «широко известные» варианты, как BA.2.75 (кентавр), BQ.1.1 (цербер) и XBB.1.5 (кракен), при этом вариант кракен в настоящее время получает все большее распространение в США и Европе [18, 19]. В связи со значительными изменениями структуры вируса большинство НМА значительно снизили свою активность против новых вариантов SARS-CoV-2 или полностью утратили ее по данным *in vitro* (рис. 6, 7) [9, 10]. Такие лабораторные данные затруднительно опровергнуть или подтвердить результатами реальной клинической практики. При появлении новых вариантов SARS-CoV-2 изменение активности НМА нередко носит мозаичный характер, а условия тестирования определенных вариантов в реальной клинической практике отсутствуют и не появятся в обозримом будущем. Следовательно, оценить активность НМА в определенном регионе можно только ретроспективно. В ситуации, когда в медицинской организации имеется в наличии препарат НМА, он должен назначаться больному по показаниям вне зависимости от имеющейся информации об его активности против тех или иных вариантов вируса. Также важно обращать внимание на клинические данные об эффективности НМА в реги-

	Имдевимаб / <i>Imdevimab</i>	Касиривимаб / <i>Casirivimab</i>	Тиксагевимаб / <i>Tixagevimab</i>	Цилгавимаб / <i>Cilgavimab</i>	Сотровимаб / <i>Sotrovimab</i>	Беттеловимаб / <i>Bebtelovimab</i>	Касиривимаб + Имдевимаб / <i>Casirivimab + Imdevimab</i>	Тиксагевимаб + Цилгавимаб / <i>Tixagevimab + Cilgavimab</i>
Референтное значение* / Reference value*	4,36	2,42	1,91	5,36	32,8	1,40	2,33	6,47
BA.2	958,28	>50 000	4374,21	21,59	>50 000	6,09	968,5	43,22
BA.2.75	>50 000	1153,19	122,31	101,71	28536,48	6,21	184,78	34,19
BA.5	174,37	>50 000	>50 000	54,02	6240,39	2,43	192,91	123,65

* Эталонным штаммом был SARS-CoV-2/UT-NC002–1T/Human/2020/Tokyo.

* The standard strain was SARS-CoV-2/UT-NC002–1T/Human/2020/Tokyo.

Рис. 6. Эффективность моноклональных антител против субвариантов омикрон *in vitro*, включая вариант BA.2.75 (кентавр). Представленные данные отражают нейтрализующую активность по отношению к вариантам SARS-CoV-2 омикрон BA. Чем ниже цифры, указанные в таблице, тем меньше препарата требуется для нейтрализации вируса, следовательно, тем выше его активность в лабораторных условиях. При значениях >50 000 предполагается отсутствие нейтрализующей активности. [в сокращении по данным Takashita E. et al. Efficacy of Antiviral Agents against the Omicron Subvariant BA.2.75. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1236-1238.]

Fig. 6. Efficacy of monoclonal antibodies against omicron subvariants *in vitro*, including variant BA.2.75 ("centaur"). The data reflects the neutralizing activity against variants of SARS-CoV-2 Omicron BA. The lower numbers are given in the table, the less medicine is needed to neutralize the virus, therefore, its activity is higher in the laboratory. In values >50 000, the absence of neutralizing activity is assumed. [abbrev. according to Takashita E. et al. Efficacy of Antiviral Agents against the Omicron Subvariant BA.2.75. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1236-1238.]

Test\mAb	BAM	ETE	BAM/ETE	CAS	IMD	CAS/IMD	CIL	TIX	CIL/TIX	SOT	BEB
Alpha	1 ₂₃	13 ₂₀	1.3 ₉	1 ₃₂	0.6 ₃₃	0.9 ₁₄	0.6 ₁₅	1.5 ₁₄	0.8 ₁₄	1.6 ₂₉	0.9 ₆
Beta	>1000 ₂₉	516 ₂₅	990 ₁₂	91 ₃₈	0.6 ₃₈	1.6 ₁₉	1.1 ₁₆	5.8 ₁₇	1.7 ₁₆	1.0 ₃₀	1 ₈
Gamma	>1000 ₁₅	348 ₁₆	404 ₄	124 ₂₄	0.4 ₂₄	1 ₉	0.5 ₁₂	3.7 ₁₁	0.9 ₁₀	1 ₂₃	1 ₅
Delta	>1000 ₂₄	0.4 ₂₄	1 ₉	0.7 ₃₂	1.5 ₃₃	1.3 ₁₄	2.7 ₁₄	1 ₁₅	1 ₁₇	1.1 ₂₉	1 ₁₁
Omicron/BA.1	>1000 ₄₁	432 ₄₁	980 ₁₇	>1000 ₄₉	>1000 ₅₀	>1000 ₂₃	263 ₄₆	264 ₄₈	60 ₃₄	3.8 ₆₁	1 ₂₅
Omicron/BA.2	>1000 ₂₂	504 ₂₂	744 ₁₅	>1000 ₃₀	220 ₂₉	387 ₂₁	2.1 ₃₃	893 ₃₂	8 ₃₁	23 ₄₅	1 ₂₇
Omicron/BA.2.12.1	>1000 ₁₀	468 ₁₀	794 ₈	>1000 ₁₁	88 ₁₁	250 ₉	3 ₁₂	382 ₁₂	9.5 ₉	19 ₁₅	1 ₁₁
Omicron/BA.2.75	705 ₇	383 ₇	554 ₅	233 ₉	>1000 ₉	>1000 ₇	19 ₁₀	30 ₁₀	25 ₈	9.6 ₁₀	3.8 ₁₀
Omicron/BA.2.75.2	556 ₂	489 ₂	>1000 ₁	589 ₄	588 ₄	>1000 ₃	700 ₄	819 ₄	738 ₄	17 ₄	3.0 ₄
Omicron/XBB	-	-	-	177 ₁	175 ₁	200 ₁	700 ₂	819 ₂	738 ₂	14 ₂	>1000 ₂
Omicron/BA.4/5	>1000 ₁₇	432 ₁₇	588 ₁₁	>1000 ₂₃	143 ₂₃	379 ₁₆	8.1 ₂₇	>1000 ₂₇	22 ₂₃	22 ₃₃	1 ₂₃
Omicron/BA.4.6	556 ₂	489 ₂	>1000 ₁	589 ₄	173 ₄	738 ₃	527 ₆	819 ₆	738 ₆	44 ₅	1.1 ₆
Omicron/BQ.1	-	-	-	177 ₁	175 ₁	200 ₁	700 ₂	819 ₂	738 ₂	25 ₂	>1000 ₂

Данные постоянно меняются и актуальны на 13.01.2023.
The data is always changing and is current for 13.01.2023.

Рис. 7. Изменение уровня нейтрализации (по сравнению с диким типом) у моноклональных антител, включая варианты B.2.75 кентавр и BQ.1 и BQ.1.1 цербер. Сокращения моноклональных антител (MAT): BAM: Бамланивимаб/LY-CoV555/LY3819253; ETE: Этесевимаб/LY-CoV016/JS016/CB6; CAS: Касиривимаб/REGN10933; IMD: Имдевимаб/REGN10987; CIL: Цилгавимаб/COV2-2130/AZD1061; TIX: Тиксагевимаб/COV2-2196/AZD8895; SOT: Сотровимаб/Vir-7831/S309; BEB: Бетеловимаб/LY-CoV1404/LY3853113; ADI: Адинтревимаб/ADG20/ADG-2. Цветовая схема указывает на кратное уменьшение нейтрализации: отсутствие окраски – <5-кратное снижение; серый – снижение в 5–24,9 раза; черный – снижение в ≥25 раз. [в сокращении по данным Стэнфордского университета <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>].

Fig. 7. Changes of neutralization level (compared to the wild variant) in monoclonal antibodies, including variants B.2.75 "centaur" and BQ.1 and BQ.1.1 "cerberus". Monoclonal antibodies abbreviations (MABs): BAM: Bamlanivimab/LY-CoV555/LY3819253; ETE: Etesevimab/LY-CoV016/JS016/CB6; CAS: Casirivimab/REGN10933; IMD: Imdevimab/REGN10987; CIL: Cilgavimab/COV2-2130/AZD1061; TIX: Tixagevimab/COV2-2196/AZD8895; SOT: Sotrovimab/Vir-7831/S309; BEB: Bebtelovimab/LY-CoV1404/LY3853113; ADI: Adintrevimab/ADG20/ADG-2. The color scheme indicates a multiple decrease in neutralization: lack of color – <5-fold decrease; gray – a decrease of 5-24.9 times; black – a decrease of ≥25 times. [abbreviated according to Stanford University <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>].

оне. Решение о будущих закупках НМА необходимо принимать на основании комплексной оценки препаратов в том числе и лабораторными методами *in vitro*.

Пути решения: использование всего арсенала НМА в лечебном учреждении по показаниям, взвешенный подход к закупкам новых партий препаратов с учетом их активности против SARS-CoV-2 в будущем, диверсификация выбора НМА в лечебных учреждениях с учетом накопленного клинического опыта, показаний к применению и прогноза активности НМА, учет данных о циркулирующих вариантах SARS-CoV-2 в стране и регионе (при наличии).

3. Пути повышения эффективности НМА. Как показывают данные *in vitro* (рис. 6, 7), наибольшее сохранение активности наблюдается у комбинированных препаратов НМА, поскольку даже в случае потери эффективности одного компонента она может сохраняться у препарата в целом.

Из группы НМА, представленных в России, примером может служить препарат касиривимаб + имдевимаб, который сохранил частичную активность против всех вариантов SARS-CoV-2, как циркулирующих в настоящее время (BA.4, BA.5), так и имеющих наибольшую вероятность широкого распространения в дальнейшем (BA.4.6; BA.4.7 и BA.5.9) (рис. 6, 7). Другим способом повышения эффективности НМА является увеличение дозы препарата. НМА практически не вступают в межлекарственные взаимодействия. Следует использовать комбинированную этиотропную терапию COVID-19 с различными противовирусными препаратами, включая НМА, прежде всего у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания и поздним обращением за медицинской помощью, длительным вирусывыделением. НМА обычно вводятся однократно, повторное введение в рамках крупных клинических исследований не изучалось.

Пути решения: использование комбинированных форм НМА (например, касиривимаб + имдевимаб), повышение дозы НМА, комбинация с другими средствами этиотропной терапии.

Заключение

1. В России накоплен обширный положительный опыт использования препаратов группы НМА в пандемию COVID-19 среди уязвимых групп пациентов. В отношении препарата касиривимаб + имдевимаб проведено наблюдательное клиническое исследование и опубликован ряд клинических случаев, подтверждающие эффективность и безопасность его применения для лечения уязвимых категорий больных с COVID-19.

2. НМА показали наибольшую эффективность в первые дни заболевания. Для пациентов с иммунодефицитом возможно более позднее назначение НМА вследствие увеличения сроков вирусывыделения.

3. В Москве и ряде регионов создана система маршрутизации больных COVID-19 с использованием цифровых технологий, позволяющая экономить ресурсы здравоохранения, дифференцировать группы уязвимых пациентов и проводить им лечение в оптимальные сроки. Необходимо совершенствование системы маршрутизации больных COVID-19 в регионах страны.

4. В будущем вирус-нейтрализующие моноклональные антитела будут назначаться для лечения и профилактики COVID-19 при условии сохранения активности против новых вариантов SARS-CoV-2. Перспективы будут иметь НМА, состоящие из 2 или более компонентов. В лечебных учреждениях необходимо диверсифицировать портфель НМА для оптимального выбора терапии с учетом накопленного клинического опыта, показаний к применению и возможного изменения активности НМА.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

- ВОЗ. Хронология действий ВОЗ по борьбе с COVID-19. / WHO. Listings of WHO's response to COVID-19. Access: <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline> (Date of the application: 29.01.2023.)
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. Access: <https://publichealthupdate.com/jhu/> (Date of the application: 29.01.2023.)
- Poorolajal J. The global pandemics are getting more frequent and severe. J Res Health Sci. 2021 Jan 18;21(1):e00502. DOI: 10.34172/jrhs.2021.40. PMID: 34024760; PMCID: PMC8957694
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 от 14.12.2022. / Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)". Version 17 of 12/14/2022. (In Russian).
- Богомолов ПО, Буеверов АО, Буеверова ЕЛ, Хван АА, Маев ИВ, Арапова МВ, и др. Первый российский опыт применения касиривимаба/имдевимаба при COVID-19. Инфекционные болезни. 2022;20(3):129-132. / Bogomolov PO, Bueverov AO, Bueverova EL, Khvan AA, Maev IV, Arapova MV, et al. First experience of using casirivimab/imdevimab in COVID-19 in the Russian Federation. Infekc. bolezni (Infectious Diseases). 2022;20(3):129-132. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-129-132 (In Russian).
- Deeks ED. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. Drugs. 2021 Nov;81(17):2047-2055. DOI: 10.1007/s40265-021-01620-z
- Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, et al. Casirivimab and Imdevimab for the Treatment of Hospitalized Patients With COVID-19. J Infect Dis. 2022 Dec 28;227(1):23-34. DOI: 10.1093/infdis/jiac320. PMID: 35895508; PMCID: PMC9384575
- Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. World Health Organization. Access: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern). Archived from the original on 26 November 2021. Retrieved 26 November 2021.
- Takashita E, Yamayoshi S, Fukushima S, Suzuki T, Maeda K, Sakai-Tagawa Y, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the Omicron Subvariant BA.2.75. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1236-1238. DOI: 10.1056/NEJMc2209952
- Данные Стэнфордского университета / Data from Stanford University. Access: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/> (Date of the application: 29.01.2023.)
- Smith ER, Oakley E, Grandner GW, Rukundo G, Farooq F, Ferguson K, et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2023 Feb;228(2):161-177. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.08.038. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36027953; PMCID: PMC9398561
- Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2021 Sep;31(5):1-16. DOI: 10.1002/rmv.2208. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33387448; PMCID: PMC7883245
- Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 5 от 28.12.2021. / Methodological recommendations "Organization of medical care for pregnant women, women in childbirth, puerperas and newborns with a new coronavirus infection COVID-19." Version 5 dated 12/28/2021. (In Russian).
- Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2021 Jun;9(6): e759-e772. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6
- Yu W, Hu X, Cao B. Viral Infections During Pregnancy: The Big Challenge Threatening Maternal and Fetal Health. Matern Fetal Med. 2021 Dec 9;4(1): 72-86. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000133
- Varikasuvu SR, Dutt N, Thangappazham B, Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. Prim Care Diabetes. 2021 Feb;15(1):24-27. DOI: 10.1016/j.pcd.2020.08.015
- Levey NH, Forrest AD, Spielman DW, Easley KA, Dude CM, Badell ML. Outcomes of pregnant patients treated with REGEN-COV during the COVID-19 pandemic. Am J Obstet Gynecol MFM. 2022 Sep;4(5):100673. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100673
- Российский консорциум по секвенированию геномов коронавирусов (CORGI) / Coronavirus Russian genetics initiative (CORGI). Access: <https://www.corgi.center/> (Date of the application: 29.01.2023.)
- WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. Access: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (Date of the application: 29.01.2023.)

Информация о соавторах:

Шмаков Роман Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор института акушерства Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России
ORCID: 0000-0002-2206-1002

Лиознов Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, директор НИИ гриппа им. А.А.Сморodinцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе
ORCID: 0000-0003-3643-7354

Абдулганиева Диана Ильдаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт Минздрава Республики Татарстан

Валишин Дамир Асхатович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям Минздрава Республики Башкортостан

Грабовский Василий Михайлович, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Городской клинической больницы №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

Иванова Марина Руслановна, главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Северо-Кавказском федеральном округе

Катаныхова Людмила Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Сургутского государственного университета, врач-инфекционист Сургутской окружной клинической больницы, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения ХМАО–Югра

Кузнецов Павел Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Уральского государственного медицинского университета, заведующий 2-м инфекционным отделением Городской клинической больницы №40

Мутвина Зинаида Юрьевна, кандидат медицинских наук, зав. ревматологическим отделением Городской клинической больницы №52 Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации
ORCID: 0000-0001-5809-6015

Поликарпова Ольга Валентиновна, врач – акушер-гинеколог Городской клинической больницы №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

Сагалова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, врач 2 инфекционного отделения Клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета, профессор кафедры инфекционных болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Уральском федеральном округе
ORCID: 0000-0003-3814-7342

Сметанина Светлана Васильевна, кандидат медицинских наук, главный врач Городской клинической больницы им. В.П.Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения г. Москвы

Хаертынов Халит Саубанович, доктор медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям Минздрава Республики Татарстан

Information about co-authors:

Roman G. Shmakov, MD, PhD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Obstetrics of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Chief Freelance Specialist in Obstetrics of the Ministry of Health of Russia
ORCID: 0000-0002-2206-1002

Dmitry A. Lioznov, MD, PhD, DSc, Director of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Chief Freelance Specialist in Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia in the North-Western Federal District
ORCID: 0000-0003-3643-7354

Diana I. Abdulganieva, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Freelance Specialist in Therapy of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

Damir A. Valishin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with the course of Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, Chief Freelance Specialist in Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan

Vasily M. Grabovsky, MD, Deputy Chief for Obstetrics and Gynecology for City Clinical Hospital No 52, Moscow

Marina R. Ivanova, MD, Chief Physician of the Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Chief Freelance Specialist in Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia in the North Caucasus Federal District

Lyudmila L. Katanakhova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the Surgut State University, Infectious Diseases Doctor of the Surgut Regional Clinical Hospital, Chief Freelance Specialist in Infectious Diseases of the Health Department of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug–Yugra

Pavel L. Kuznetsov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of Ural State Medical University, Head of the 2nd Infectious Diseases Department of City Clinical Hospital No 40, Yekaterinburg

Zinaida Yu. Mutovina, MD, PhD, Head of Rheumatology Department for City Clinical Hospital No 52, Moscow, Associate Professor of the Department of General Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics of the Postgraduate Department of the Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation
ORCID: 0000-0001-5809-6015

Olga V. Polikarpova, MD, obstetrician-gynecologist for City Clinical Hospital No 52 of the Moscow Department of Health

Olga I. Sagalova, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases of South Ural State Medical University, infectionist of the 2nd Infectious Diseases Department, Chief Freelance Specialist in Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia in the Ural Federal District
ORCID: 0000-0003-3814-7342

Svetlana V. Smetanina, MD, PhD, Chief Physician of the Demikhov City Clinical Hospital, Chief Freelance Specialist in Infectious Diseases in Moscow

Khalit S. Khaertynov, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Children's Infections, Kazan State Medical University, Chief Freelance Specialist in Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan