

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ ИЛ-6 (ОЛОКИЗУМАБ) В КУПИРОВАНИИ ГИПЕРВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

ГАНЮКОВА Н. Г.¹, ЛИКСТАНОВ М.И.¹, КОСИНОВА М.В.¹, КУШНИР И.Н.¹, МОЗЕС В.Г.*², МОЗЕС К.Б.²

¹ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия.

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценка эффективности ингибитора ИЛ-6 (олокизумаба) в подавлении гипервоспаления и улучшении исходов лечения пациентов со среднетяжелой пневмонией, обусловленной штаммом SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Сплошным методом были отобраны 48 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, имеющие показания для назначения олокизумаба, были разделены на 2 группы. В группу А (n=29) включались пациенты, получавшие олокизумаб в дозе 160 мг/мл - 0,4 мл подкожно однократно, в группу В (n=19) включались пациенты, не получавшие препарат из-за наличия противопоказаний для его введения. Первой контрольной точкой для получения лабораторных показателей являлись первые сутки накануне введения олокизумаба, второй контрольной точкой – пятые сутки после введения препарата. **Первичным исходом** исследования являлись исходы лечения больных со среднетяжелой пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией, **вторичным исходом** исследования являлось влияние олокизумаба на лабораторные критерии цитокинового шторма.

Результаты. Во второй контрольной точке исследования показатели SpO₂ составили 90% (88;92) в группе А и 90% (88;93) в группе В, U_[29;19]=220,5, p=0,99; на ИВЛ находились 0% и 21,1% пациентов соответственно,

p=0,001; лабораторные критерии цитокинового шторма соответственно составили: С-реактивный белок 5,6 (1,8;13,5) и 23 (17;92,5) мг/л (U_[29;19]=61, p=0,0002), ферритин 325 (200;700) и 215 (186;526) нг/мл (U_[29;19]=119,5, p=0,41), D-димер 827 (378;1940) и 1464 (677;4600) нг фибриноген-экв. ЕД/мл (U_[29;19]=197,5, p=0,16), лейкоциты 5,9 (4,8;6,2) и 7,6 (6,6;12)*10⁹/л (U_[29;19]=162,5, p=0,03), лимфоциты 1,3 (0,8;2,1) и 1,5 (1;2,1)*10⁹/л (U_[29;19]=225, p=0,44). Выздоровление зарегистрировано у 96,5% пациентов в группе А и у 78,9% в группе В, p=0,05; смерть произошла у 3,5% и у 21,1% пациентов соответственно, p=0,05.

Заключение. В настоящем исследовании олокизумаб продемонстрировал способность снижать клинические проявления (гипертермию) и некоторые биохимические предикторы цитокинового шторма: СРБ и уровень лейкоцитов. Также при введении препарата были выявлены положительные клинические эффекты: снижение доли пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, и большая частота положительных исходов лечения.

Ключевые слова: коронавирус, пневмония, ингибиторы ИЛ-6.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В., Кушнир И.Н., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Эффективность таргетной терапии ингибитором ИЛ-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом SARS-COV-2. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 8-13. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13>

*Корреспонденцию адресовать:

Мозес Вадим Гельевич, 650000, Кемерово, Притомская набережная 3а-55, vadimmoses@mail.ru

© Ганюкова Н.Г. и др.

ORIGINAL RESEARCH

EFFICIENCY OF IL-6 INHIBITOR (OLOKIZUMAB) IN SUPPRESSING INFLAMMATION IN PATIENTS WITH MODERATE COVID-19 PNEUMONIA

NADEZHDA G. GANYUKOVA¹, MIKHAIL I. LIKSTANOV¹, MARINA V. KOSINOVA¹, IRINA N. KUSHNIR¹, VADIM G. MOSES^{1**}, KIRA B. MOSES²

¹Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the efficiency of IL-6 inhibitor olokizumab in suppressing the inflammation and improving treatment outcomes in patients with moderate COVID-19 pneumonia.

Materials and Methods. We enrolled 48 patients with confirmed COVID-19 pneumonia who had indications for the treatment with olokizumab. Treatment group (n = 29) included patients who received a single subcutaneous injection of olokizumab (0.4 mL, 160 mg/mL) while placebo group (n = 19) included those who did not receive the drug because of contraindications. Inflammatory markers (C-reactive protein, white blood cell count, lymphocyte count, ferritin and D-dimer) have been evaluated on the 1st and the 5th day after the administration of olokizumab. Efficiency of olokizumab was assessed by the treatment outcome and suppression of cytokine storm.

Results. At the 5th day, SpO₂ was 90% (88; 92-93) in both groups, yet none of the patients in the treatment group required a mechanical ventilation, in contrast to 21.1% patients in the placebo group (p = 0.001). In-

flammatory parameters were also reduced in the treatment group according to the measurements of serum C-reactive protein (5.6 (1.8;13.5) and 23 (17;92.5) mg/L in the treatment and placebo group, respectively, p = 0.0002) and white blood cell count (5.9 (4.8;6.2) and 7.6 (6.6;12) *10⁹/L in the treatment and placebo group, respectively, p=0.03). No statistically significant differences were registered regarding serum ferritin (325 (200; 700) and 215 (186; 526) ng/mL, p = 0.41), D-dimer (827 (378; 1940) and 1464 (677; 4600) ng FEU/mL, p = 0.16) and lymphocyte count (1.3 (0.8; 2.1) and 1.5 (1; 2.1)*10⁹/L, p =0.44). Death was registered in 3.5% and 21.1% of patients in the treatment and placebo group, respectively, (p = 0.05).

Conclusion. Olokizumab ameliorated the progression of COVID-19 pneumonia, improved treatment outcomes and reduced systemic inflammation.

Keywords: COVID-19, pneumonia, IL-6 inhibitors.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Nadezhda G. Ganyukova, Mikhail I. Likstanov, Marina V. Kosinova, Irina N. Kushnir, Vadim G. Moses, Kira B. Moses. Efficiency of IL-6 inhibitor (olokizumab) in suppressing inflammation in patients with moderate COVID-19 pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 8-13. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13>

**Corresponding author:

Prof. Vadim G. Moses, 3a-55, Pritomskaya Naberezhnaya, Kemerovo, 650000, Russian Federation, e-mail: vadimmoses@mail.ru
© Nadezhda G. Ganyukova et al.

Введение

Штамм SARS-CoV-2 был выделен в январе 2020 года и ассоциирован с атипичной пневмонией, сопровождающейся тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS). За последние семнадцать лет это седьмой респираторный коронавирус, который поражает человека: HCoV-229E (*Alphacoronavirus*), HCoV-OC43 (*Betacoronavirus*), HCoV-NL63 (*Alphacoronavirus*)

и HKU1 (*Betacoronavirus*) вызывают инфекции средних отделов дыхательных путей; SARS-CoV (*Betacoronavirus*) и Ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) (*Betacoronavirus*) часто приводят к тяжёлому поражению нижних отделов дыхательных путей и сопровождаются высоким риском смерти [1,2].

Пока еще идет накопление данных о патогенезе новой коронавирусной инфекции, однако

уже можно утверждать, что тяжелое течение заболевания, сопровождающееся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), гипервоспалением и полиорганной недостаточностью, развивается у 8 – 15% больных, а смертность у данной категории пациентов достигает 14 – 66% [3,4]. Триггерами тяжелого течения заболевания и смертности считаются пожилой возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания [5].

Среди лабораторных предикторов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции большой интерес вызывает интерлейкин 6 (IL-6). Вместе с IL-1 он индуцирует синтез ферритина, высокий уровень которого ассоциируется с вторичным синдромом активации макрофагов (САМ) и гемофагоцитарным лимфогистоцитозом (ГЛГ) – следствием массивированной неконтролируемой активации иммунной системы, спровоцированной острой вирусной инфекцией. Даже умеренно повышенный уровень IL-6, превышающий 80 пг/мл у пациентов с COVID-19, коррелирует с высокой частотой дыхательной недостаточности [6]. Более того, уровень вiremии SARS-CoV-2, который ассоциирован с вероятностью цитокинового шторма (состояние, вызванное обширной активацией иммунной системы и, как следствие, чрезмерной выработкой цитокинов и хемокинов), также сильно коррелирует с высокими уровнями IL-6 в сыворотке крови [7]. Все эти данные делают IL-6 потенциальной мишенью для применения таргетной терапии его ингибиторами у больных с цитокиновым штормом.

В Российской Федерации временные клинические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» регламентируют назначение таргетной терапии ингибиторами IL-6 при среднетяжелой форме пневмонии, целью которой является подавление гипервоспаления и предотвращение развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19 [8]. Одновременно с этим во временных клинических рекомендациях оговаривается факт, что в настоящее время недостаточно данных об их эффективности и безопасности, что требует больше исследований в этом направлении.

Цель исследования

Оценка эффективности ингибитора IL-6 (олокизумаба) в подавлении гипервоспаления и улучшении исходов лечения пациентов со среднетяжелой пневмонией, обусловленной штаммом SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 на базе перепрофилированного инфекционного госпиталя ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева». Сплошным методом были отобраны 48 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, имеющие показания для назначения олокизумаба.

Критериями включения на данном этапе были: наличие у пациента подтвержденной среднетяжелой пневмонии (КТ 2-3) с двумя и более клиническими и лабораторными признаками цитокинового шторма – снижение SpO₂, СРБ >30 мг/л, лихорадка >38° С в течение 3 дней, число лейкоцитов <3,0*10⁹/л, абсолютное число лимфоцитов < 1,0*10⁹/л [8].

Критериями исключения являлось наличие у пациента легкой (КТ 1) или тяжелой пневмонии (КТ 4), отсутствие пневмонии, наличие среднетяжелой пневмонии (КТ 2–3) с отсутствием двух и более клинических и лабораторных признаков цитокинового шторма.

Затем пациенты были разделены на 2 группы А и В.

В группу А (n=29) включались пациенты получавшие олокизумаб (гуманизированные моноклональные антитела изотипа иммуноглобулина G4/каппа, разработанные в качестве антагониста ИЛ-6) в дозе 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно однократно.

В группу В (n=19) включались пациенты, не получавшие олокизумаб из-за наличия противопоказаний для его введения (сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; гиперчувствительность к любому компоненту препарата; вирусный гепатит В; сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; нейтропения < 0,5*10⁹/л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм; тромбоцитопения < 50*10⁹/л; беременность).

Все пациенты получали одинаковую противовирусную и антибактериальную терапию в рамках временных клинических рекомендаций версия 8.1. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Первой контрольной точкой для получения лабораторных показателей являлись первые сутки накануне введения олокизумаба, **второй контрольной точкой** – пятые сутки после введения препарата.

Первичным исходом исследования являлись исходы лечения больных со среднетяжелой пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией. **Вторичным исходом** исследования являлось влияние олокизумаба на лабораторные критерии цитокинового шторма у больных со среднетяжелой пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы Statsoft Statistica 6,0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: *n* – объем анализируемой подгруппы, *p* – достигнутый уровень значимости. Абсолютные значения описывались медианой (*Me*) и межквартильным интервалом, относительные величины – процентными долями. При сравнении количественных признаков двух независимых групп использовали непараметрический *U*-критерий Манна-Уитни. Оценка статистической значимости частотных различий в двух независимых группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 . При проверке нулевых гипотез, критическое значение уровня статистической значимости, принималось равным 0,05.

Результаты

Возраст пациентов составил 55 (51;54) лет в

группе А и 67 (60;73) лет в группе В, $U_{[29;19]}=126,5$, $p=0,001$. В обеих группах преобладали женщины: 52,6% и 68,9% соответственно, $p=0,134$. Двухсторонняя пневмония была выявлена у 100% в группе А и у 94,7% в группе В (у 5,3% в группе В была выявлена односторонняя пневмония), $p=0,211$. В первой контрольной точке исследования на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находились 3,4% в группе А и 0% в группе В, $p=0,413$; на неинвазивной ИВЛ – 10,3% и 5,2% соответственно, $p=0,533$; показатели *SpO2* составили 90% (88;92) и 90% (88;93) соответственно, $U_{[29;19]}=220,5$, $p=0,99$; показатели температуры тела 38° С (37;38,6) и 37,8° С (37;38,4) соответственно, $U_{[29;19]}=236,5$, $p=0,414$. Лабораторные показатели пациентов на первой контрольной точке исследования представлены в таблице 1.

Медиана суток, на которые олокизумаб был введен пациентам группы А от начала заболевания, составила 3 (2;7).

В группе А пребывание в отделении интенсивной терапии составило 0 (0;5) суток, в группе В 0 (0;1) суток соответственно, $U_{[29;19]}=198,5$, $p=0,104$.

В группе А нормализация температуры после введения препарата произошла на 1 (0;1) сутки, в группе В – на 3 (1;6) сутки соответственно, $U_{[29;19]}=154$, $p=0,0009$.

Показатели *SpO2* во второй контрольной точке исследования составили 90% (88;92) в группе А и 90% (88;93) в группе В, $U_{[29;19]}=220,5$, $p=0,99$; на ИВЛ находились 0% и 21,1% пациентов соответственно, $p=0,001$.

Показатель Inflammatory marker	Группа А Treatment group n = 29	Группа В Placebo group n = 19	P
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	106 (66,4; 137)	80,7 (42,1; 111)	0,06
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	350,9 (200; 724)	314,8 (181; 822)	0,86
D-димер, нг фиб.-экв. ЕД/мл D-dimer, FEU/mL	1522 (703; 3214)	1645 (630; 2543)	0,75
Лейкоциты, *10 ⁹ /л White blood cell count, *10 ⁹ /L	6,6 (4,9; 9,5)	7,4 (5,2; 11,6)	0,25
Лимфоциты, *10 ⁹ /л Lymphocyte count, *10 ⁹ /L	0,9 (0,7; 1,1)	1,1 (0,6; 1,7)	0,34

Таблица 1.

Лабораторные показатели пациентов в первой контрольной точке исследования

Table 1.

Inflammatory markers in the patient serum on the 1st day after the administration of olokizumab

Показатель Inflammatory marker	Группа А Treatment group n = 29	Группа В Placebo group n = 19	P
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	5,6 (1,8; 13,5)	23 (17; 92,5)	0,0002
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	325 (200; 700)	215 (186; 526)	0,41
D-димер, нг фиб.-экв. ЕД/мл D-dimer, FEU/mL	827 (378; 1940)	1464 (677; 4600)	0,16
Лейкоциты, *10 ⁹ /л White blood cell count, *10 ⁹ /L	5,9 (4,8; 6,2)	7,6 (6,6; 12)	0,03
Лимфоциты, *10 ⁹ /л Lymphocyte count, *10 ⁹ /L	1,3 (0,8; 2,1)	1,5 (1; 2,1)	0,44

Таблица 2.

Лабораторные показатели пациентов во второй контрольной точке исследования

Table 2.

Inflammatory markers in the patient serum on the 5th day after the administration of olokizumab

Исход лечения: выздоровление зарегистрировано у 96,5% пациентов в группе А и у 78,9% в группе В, $p=0,05$; смерть произошла у 3,5% и у 21,1% пациентов соответственно, $p=0,05$.

Обсуждение

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), нередко наблюдаемого при новой коронавирусной инфекции, ведущая роль отводится двум ключевым факторам – повреждению альвеол и синдрому полиорганной недостаточности (СПОН), которые, в свою очередь, обусловлены гиперпродукцией цитокинов и хемокинов. В литературе этот феномен описан как цитокиновый шторм или синдром высвобождения цитокинов. Буквально с первых исследований было доказано, что как легкие, так и тяжелые формы заболевания приводят к изменениям в подгруппах циркулирующих лейкоцитов и секреции цитокинов, особенно IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), IP-10 (IFN-индуцированный белок 10), IL-17, MCP-3 (моноцитарный хемотаксический фактор-3) и IL-1ra. Тем не менее, несмотря на установленную связь между тяжестью заболевания, вирусной нагрузкой и высвобождением цитокинов и хемокинов, до сих пор неясно, какие молекулярные триггеры способствуют возникновению цитокинового шторма, и почему он может быстро перейти в ОРДС или СПОН с летальным исходом у части пациентов. Несмотря на это, практически сразу начались клинические исследования эффективности терапии, направленной на иммунный ответ и сдерживающей цитокиновый шторм у пациентов с COVID-19. В настоящее время для снижения уровня цитокинов применяются несколько направлений, каждое из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Кортикостероиды включены в большинство клинических рекомендаций, касающихся лечения больных COVID-19. По данным Wang D (2020), частота их назначения в отделениях интенсивной терапии достигает 72%, однако при-

ем кортикостероидов связан с потенциальным риском краткосрочных и долгосрочных нежелательных побочных эффектов [9]. У тяжелобольных пациентов к ним относятся гипергликемия, повышенный риск инфекций (включая бактериальные и грибковые) и развитие рефрактерного к терапии септического шока.

Применение гемофильтрации связано с необходимостью специального оборудования, а сама методика не обладает доказанной эффективностью в купировании цитокинового шторма [10].

Еще одним перспективным направлением является применение таргетной терапии ингибиторами IL-6. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции чаще всего выявляется повышение IL-6, что делает его потенциальной мишенью для таргетной терапии. Сегодня зарегистрировано более 70 клинических испытаний ингибиторов IL-6: тоцилизумаба, сарилумаба, силтуксимаба, клазакизумаба, олокизумаба. Уже полученные результаты некоторых исследований продемонстрировали спорную эффективность некоторых из перечисленных выше препаратов, что заставило отдельных производителей либо отказаться от дальнейших испытаний, либо продолжить накопление данных в отношении результатов терапии [11].

В настоящем исследовании олокизумаб продемонстрировал способность снижать клинические проявления (гипертермию) и некоторые биохимические предикторы цитокинового шторма: СРБ и уровень лейкоцитов [12]. Также при введении препарата были выявлены положительные клинические эффекты: снижение доли пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, и большая частота положительных исходов лечения. Следует, однако, отметить, что в настоящем исследовании отсутствовала рандомизация пациентов, что не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности олокизумаба в купировании гипервоспаления и улучшении исходов лечения при среднетяжелой пневмонии, обусловленной штаммом SARS-CoV-2.

Литература / References:

1. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Accessed: 29.07.2020.
2. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 182. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200720-covid-19-sitrep-182.pdf?sfvrsn=60aabc5c_2. Accessed: 29.07.2020.
3. Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive num-

- bers. *Proc Biol Sci.* 2007;274(1609):599-604. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3754>
4. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis.* 2020;93:284-286. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
 5. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):967. <https://doi.org/10.3390/jcm9040967>
 6. Miller JC. A note on the derivation of epidemic final sizes. *Bull Math Biol.* 2012;74(9):2125-2141. <https://doi.org/10.1007/s11538-012-9749-6>
 7. Rodpothong P, Auewarakul P. Viral evolution and transmission effectiveness. *World J Virol.* 2012;1(5):131-134. <https://doi.org/10.5501/wjv.v1.i5.131>
 8. Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *Am J Epidemiol.* 2013;178(9):1505-1512. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt133>
 9. Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(4):235-238. <https://doi.org/10.1136/jech.53.4.235>
 10. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 46. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200327-sitrep-67-covid-19.pdf?sfvrsn=b65f68eb_4. Accessed: 29.07.20.

Сведения об авторах

Ганюкова Надежда Григорьевна, кандидат медицинских наук, главный пульмонолог Кемеровской области, врач отделения пульмонологии ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).
Вклад в статью: обследование и лечение больных.
ORCID: 0000-0001-8407-7379

Ликстанов Михаил Исаакович, доктор медицинских наук, главный врач ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).
Вклад в статью: научное консультирование, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0001-6679-1245

Косинова Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, главный гематолог Кемеровской области, заместитель главного врача по терапии ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).
Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.
ORCID: 0000-0001-9181-6184

Кушнир Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, главный ревматолог Кемеровской области, врач ревматологического центра ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).
Вклад в статью: обследование и лечение больных.
ORCID: 0000-0002-3370-3031

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а); заместитель главного врача по науке ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).
Вклад в статью: редактирование статьи.
ORCID: 0000-0002-3269-9018

Мозес Кира Борисовна, главный гастроэнтеролог Кемеровской области, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0003-2906-6217

Статья поступила: 03.11.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Nadezhda G. Ganyukova, MD, PhD, Chief Regional Pulmonologist, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).
Contribution: provided the medical care.
ORCID: 0000-0001-8407-7379

Dr. Mikhail I. Likstanov, MD, DSc, Chief Executive Officer, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-6679-1245

Dr. Marina V. Kosinova, MD, PhD, Chief Regional Hematologist, Deputy Chief Executive Officer, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0001-9181-6184

Dr. Irina N. Kushnir, MD, PhD, Chief Regional Rheumatologist, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).
Contribution: provided the medical care.
ORCID: 0000-0002-3370-3031

Prof. Vadim G. Moses, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Deputy Chief Executive Officer, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3269-9018

Dr. Kira B. Moses, MD, Chief Regional Gastroenterologist, Assistant Professor, Department of Outpatient Care, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2906-6217

Received: 03.11.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.