

Мясников А.Л.¹, Бернс С.А.¹, Ершов Ф.И.²

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

¹Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения Москвы, 121374, г. Москва;

²«Федеральный научный центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»

Минздрава России, 123098, г. Москва

♦ **Актуальность.** Проблема поиска средств, которые можно использовать для эффективной терапии COVID-19 на госпитальном этапе, остается крайне актуальной. Исследования, посвященные изучению роли интерферонов в процессах иммунного ответа, показали, что интерферон гамма является мощным эндогенным регуляторным цитокином, который активирует противовирусный иммунный ответ и одновременно обладает собственной противовирусной активностью, что открывает новые перспективы для эффективной терапевтической помощи пациентам с COVID-19. **Цель:** оценить эффективность и безопасность комплексной терапии с использованием интерферона гамма 500 000 МЕ при подкожном введении пациентам с вирусной пневмонией.

Материал и методы. В проспективное открытое рандомизированное контролируемое одноцентровое исследовательское исследование были включены пациенты старше 18 лет с коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжелого течения. Исследуемый препарат интерферона гамма назначался с лечебной целью по следующей схеме: по 500 000 МЕ подкожно 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней.

Результаты. Установлена превосходящая эффективность терапии с использованием исследуемого препарата. Выявлена статистически значимая разница по Шкале клинического улучшения Всемирной организации здравоохранения при оценке через 14 дней терапии ($p=0,024$), отмечены более высокие показатели выживаемости пациентов ($p=0,039$). Сравнительный анализ изменений показал статистически значимую разницу между группами по изменению уровней лабораторных показателей лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка, отражающих степень повреждения и воспаления ткани легких.

Обсуждение. В более ранних исследованиях была отмечена терапевтическая эффективность интерферона гамма при коронавирусной инфекции и внебольничной пневмонии. Настоящий клинический опыт подтверждает данные о положительном влиянии интерферона гамма на скорость клинической стабилизации и выздоровления пациентов.

Заключение. Интерферон гамма может быть рекомендован для медицинского применения в рамках комплексной терапии пациентов с течением заболевания COVID-19 средней тяжести.

Ключевые слова: интерферон гамма; вирус ТОРС; COVID-19; вирусная пневмония.

Для цитирования: Мясников А.Л., Бернс С.А., Ершов Ф.И. Опыт клинического применения интерферона гамма в комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(6):394-401. DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-394-401>

Для корреспонденции: Бернс Светлана Александровна, доктор мед. наук, профессор, научный консультант терапевтических отделений ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича ДЗМ», 121374, г. Москва, E-mail: svberns@yandex.ru

Myasnikov A.L.¹, Berns S.A.¹, Ershov F.I.²

CLINICAL APPLICATION OF INTERFERON GAMMA IN COMPREHENSIVE THERAPY OF PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

¹M.E. Zhadkevich State Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare, 121374, Moscow, Russian Federation;

²N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, 123098, Moscow, Russian Federation

♦ **Background.** The problem of effective therapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19) at the hospital stage requires urgent resolution. Studies on the role of interferons in the immune response finding showed that interferon gamma is a potent endogenous regulatory cytokine that activates an antiviral immune response while simultaneously exerting its intrinsic antiviral activity, which promises new horizons for effective therapeutic care of patients with COVID-19.

The present study aimed to evaluate the efficacy and safety of complex therapy using interferon gamma 500,000 IU when administered subcutaneously to patients with viral pneumonia.

Material and methods. This prospective, open-labeled, randomized-controlled, single-center, investigator-initiated study included patients aged >18 years with mild COVID-19. The study agent interferon gamma was prescribed for therapeutic purposes at a dose of 500,000 IU subcutaneously once daily for 5 days.

Results. A superior efficacy of therapy with the study agent was noted. A statistically significant difference was observed with reference to the World Health Organization scale for Clinical Improvement when assessed 14 days after the therapy ($p=0,024$), with a higher patient survival rate ($p=0,039$). A comparative analysis of the changes showed a statistically significant difference between the groups with respect to the change in the levels of laboratory parameters of lactate dehydrogenase and C-reactive protein, which reflected the degree of damage and inflammation of the lung tissues.

Discussion. Past studies demonstrated the therapeutic efficacy of interferon gamma for coronavirus infection and community-acquired pneumonia. The present clinical experience confirms the past data on the positive effect of interferon gamma on the rate of clinical stabilization and recovery of patients.

Conclusion. Interferon gamma can be recommended for medical use in the complex therapy of patients with moderate COVID-19.

Keywords: interferon gamma; SARS virus; COVID-19; viral pneumonia.

For citation: Myasnikov A.L., Berns S.A., Ershov F.I. Clinical application of interferon gamma in comprehensive therapy of patients with coronavirus infection. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2020;26(6):394-401. (in Russ.)

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-394-401>

For correspondence: Svetlana A. Berns, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Consultant of Therapeutic Departments, "M.E. Zhadkevich State Clinical Hospital", 121374, Moscow, Russian Federation, E-mail: svberns@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship, except medicine Ingaron provided by manufacturer SPP Pharmaclon Ltd.

Received 24.11.20
Accepted 22.12.20

Актуальность

Первый коронавирус был выделен еще в 1965 году от пациента, заболевшего острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) [1]. Но особый интерес к коронавирусу появился к началу 2000-х годов, когда стали возникать первые вспышки коронавирусных инфекций со смертельными исходами [2]. На сегодняшний день науке известно 43 типа содержащих рибонуклеиновую кислоту (РНК) коронавирусов [3].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 замечена в человеческой популяции в конце 2019 года [4]. Первоначальная вспышка заболевания в Китае в каждом пятом случае была представлена тяжелой формой. Осложненное течение COVID-19 связывают с высокой тропностью вируса SARS-CoV-2 к легочной ткани, что определяет его сходство с патогенозом тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС/SARS), зарегистрированного в 2003 году. С момента начала распространения COVID-19 получено достаточно много сообщений о легкой и даже бессимптомной формах течения заболевания без поражения нижних дыхательных путей [5, 6].

Характерными симптомами заболевания являются лихорадка, кашель, одышка, миалгия. По данным компьютерной томографии (КТ), в большинстве случаев регистрируется двустороннее поражение легких по типу «матового стекла» [7]. Легкие пациентов подвергаются двустороннему диффузному альвеолярному и бронхиальному [5] повреждению, отеку, в тканях образуется гиалиновая мембрана, накапливаются нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты [8, 9], развивается ложный респираторный дистресс-синдром.

Первым этапом жизненного цикла SARS-CoV-2 является адсорбция вирусной частицы клеткой-мишенью через ACE2 – отличный от других типов коронавирусов рецептор для внедрения в клетку-хозяина. После рецепторного связывания стадии вирусного цикла SARS-CoV-2 схожи для всех коронавирусов [10, 11]. Вирус SARS-CoV-2, как и другие представители коронавирусов, вызывающие тяжелые поражения дыхательных путей (SARS-CoV), достаточно долго персистирует в глотке, горле и легких и хорошо определяется в мазке из зева в течение первой недели заражения [5] и даже дольше в случае поражения пациентов более старшего возраста [12, 13]. Предел обнаружения максимален в начале заражения. В мокроте вирусную РНК можно обнаружить в течение месяца с момента манифестации симптомов заболевания. Обнаружение вируса в нижних дыхательных путях ассоциировано с развитием осложнений и высоким риском поражения легких [5]. В отличие от MERS-CoV, но так же как и в случаях SARS-CoV, SARS-CoV-2 инфицирует пневмоциты типа I и типа II, что объясняет

сходство их гистологической картины и развитие отека легких.

Также SARS-CoV-2 идентифицируется в тканях кишечника [14]. Образцы крови и мочи не дают положительный результат на наличие вирусной РНК [15].

К 14-му дню заболевания у всех пациентов на фоне остающейся вирусной нагрузки происходит сероконверсия и нарастание концентрации антител IgG и IgM [15]. Следует отметить, что приобретенный иммунитет против коронавирусных инфекций нестойкий и не защищает от повторного заражения [16]. Хотя тяжесть заболевания связывают с возрастом и наличием сопутствующей патологии [5], восприимчивость к SARS-CoV-2 высока у всех групп населения [17, 18]. Поэтому поиск средств, которые можно использовать для эффективной терапии заболевания, остается крайне актуальным.

Исследования, касающиеся изучения роли интерферонов в процессах иммунного ответа показали, что интерферон гамма является мощным эндогенным регуляторным цитокином, который активирует противовирусный иммунный ответ и одновременно обладает собственной противовирусной активностью [19]. Одним из уникальных проявлений иммунного влияния является способность интерферона гамма стимулировать другие клетки иммунной системы при помощи механизма «презентации антигена». Это процесс, при котором фагоциты «размещают» фрагменты белков патогенов на поверхность своих клеток, тем самым представляя (или презентуя) эти фрагменты другим клеткам иммунной системы для развития антиген-специфического ответа. Этот механизм в разы повышает возможности иммунной системы таргетно отвечать на вирус или любой другой внутриклеточный патоген [20].

Интерферон гамма представлен на рынке единственным производителем – ООО «НПП «Фармаклон» (Россия) – в двух лекарственных формах: лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения, а также внутримышечного или подкожного введения. Эффективность и безопасность показана в ходе рандомизированных контролируемых и плацебо-контролируемых клинических исследований [21–23].

В настоящем исследовании была поставлена цель – оценить эффективность и безопасность комплексной терапии с использованием интерферона гамма 500 000 МЕ при подкожном введении у пациентов с вирусной пневмонией. Оценка эффективности включала основной и дополнительные показатели. Безопасность оценивалась по частоте развития нежелательных явлений, в том числе зарегистрированных на основании изменений лабораторных данных, согласно шкале CTCAE (Common

Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.03 от 2010 года.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, соответствующие нижеуказанным критериям.

Критерии включения:

1. Пациенты с вирусной пневмонией по данным КТ-исследования вне зависимости от:

- ♦ степени поражения легких;
- ♦ результатов лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2;
- ♦ эпидемиологического анамнеза.

2. Пациенты обоих полов старше 18 лет.

3. Пациенты, способные ознакомиться, понять и самостоятельно письменно заверить форму информированного согласия.

4. Отрицательный тест на беременность для пациенток женского пола репродуктивного возраста с сохраненной репродуктивной функцией.

Критерии не включения:

1. Любые клинически подтвержденные или документально зафиксированные заболевания в анамнезе, способные затруднить интерпретацию оцениваемых данных.
2. Отсутствие симптомов респираторной инфекции.
3. Тяжелая печеночная или почечная недостаточность, и/или недостаточность других жизненно важных органов, в стадии декомпенсации (почки – уровень креатинина $>2 \times \text{ВГН}$, печеночные пробы: печеночные ферменты (АСТ и АЛТ) $>3 \times \text{ВГН}$).
4. Заболевания центральной нервной системы с тяжелыми нарушениями интеллектуальной и мнестической функций.
5. Любые иные заболевания или состояния, которые, по мнению врача-исследователя, могут искажать результаты исследования, ограничивать участие пациента в исследовании или подвергнуть его большему риску.
6. Серьезные заболевания и патологические состояния (тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром, онкологические заболевания, серьезные кровотечения и др.), требующие неотложной медицинской помощи или угрожающие жизни пациента.
7. Легкая, субклиническая и бессимптомная или тяжелая форма течения заболевания.
8. Острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, септический шок.
9. Противопоказания к применению исследуемого лекарственного препарата.
10. Индивидуальная непереносимость ингредиентов, входящих в состав исследуемого лекарственного препарата.
11. Участие в каких-либо клинических исследованиях в течение 1 мес перед визитом исходного уровня (день 0–1).

12. Беременность или кормление грудью.

13. Пациенты, не завершившие исследование по любой причине (за исключением нарушения режима дозирования исследуемого препарата), включались в анализ данных эффективности и безопасности. Пациенты, досрочно выбывшие по причине нарушения режима дозирования, включались в анализ безопасности.

Исследование представляло собой открытое рандомизированное одноцентровое инициативное исследование.

Исследуемый препарат назначался пациентам группы исследования с лечебной целью по схеме: по 500 000 МЕ подкожно 1 раз в сут ежедневно в течение 5 дней. В качестве контроля анализировалась комплексная терапия без использования исследуемого препарата, назначаемая пациентам группы контроля. Рандомизация была блоковой и реализовывалась методом конвертов. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ имени М.Е. Жадкевича ДЗМ» и было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола заседания № 1/1 от 23.04.2020). Всего было запланировано четыре визита. Основные этапы исследования включали скрининг (не более 1 дня) и лечение (10–14 дней), включая применение исследуемого лекарственного препарата в течение 5 дней. Общая длительность наблюдения пациентов велась до выписки из стационара или смерти с целью оценки длительности госпитализации и выживаемости. При сборе эпидемиологического анамнеза устанавливалось наличие зарубежных поездок за 14 дней до появления первых симптомов, а также наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами, у которых диагноз был подтвержден лабораторно [9]. Образцы назофарингеальных мазков для исследования методом полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией с целью обнаружения SARS-CoV-2, транспортировались с соблюдением требований санитарных правил 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности». Хранение материалов образцов допускалось при температуре $+2-8^{\circ}\text{C}$ в течение суток [5, 8].

При оказании медицинской помощи в ходе исследования соблюдался приоритет интересов пациента, права граждан в сфере охраны здоровья, врачебная тайна, международные принципы надлежащей клинической практики. Все пациенты, находившиеся под клиническим наблюдением, подписали и получили на руки экземпляры информированных согласий с информационными листками. Применение исследуемого препарата осуществлялось на основании решения врачебной комиссии с оформлением протокола и первичной медицинской документации пациента.

Для численных показателей были установлены: число непропущенных значений, минимальное значение, максимальное значение, арифметическое среднее, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал и медиана. При анализе численных данных было проведено

предварительное тестирование переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения внутригрупповое сравнение изменения параметров проводилось с помощью парного t -теста. В противном случае использовался тест Манна–Уитни. Для качественных переменных было рассчитано абсолютное количество в формате n/N , а также доля в %. Для сравнительной оценки использован χ^2 -критерий или точный тест Фишера, если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек была менее 5. Для анализа данных были использованы стандартные методы, доступные в программе XLSTAT 2020.3. Во всех тестах использован уровень значимости 0,05. Поправка на множественность сравнения не вводилась. В рамках пилотного исследования размер выборки не определялся, набор был ограничен сроками работы учреждения-инициатора исследования в качестве инфекционной больницы. Для оценки параметров эффективности применялось восполнение отсутствующих данных методом переноса последнего доступного наблюдения на следующую временную точку (last observation carried forward). Для всех иных параметров анализ проведен только на фактически доступной информации, без восполнения данных. Восполнение отсутствующих в первичной медицинской документации данных проводилось методом переноса последнего доступного наблюдения на следующие временные точки. Для параметров эффективности и безопасности, пропущенных у 50% и более пациентов, восполнение данных предусмотрено не было.

Первичным параметром эффективности принят балл по Шкале клинического улучшения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (WHO clinical improvement scale) на 14-й день после включения в исследование. Также в статье представлены результаты анализа баллов по Национальному рейтингу раннего предупреждения 2 (NEWS-2: National Early Warning Score 2), летальности пациентов и динамике лабораторных показателей: лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по оценке смертности от COVID-19, для оценки доли летальных случаев среди инфицированных пациентов используются два показателя [24]: коэффициент смертности от инфекций (infection fatality ratio, IFR), который оценивает долю летальных случаев среди всех инфицированных пациентов и коэффициент смертности (case fatality ratio, CFR), который оценивает долю летальных случаев среди идентифицированных подтвержденных случаев COVID-19. В данном исследовании рассчитаны оба варианта показателей.

Оценка безопасности лечения проводилась на основании регистрации нежелательных явлений с помощью анализа жалоб и субъективных симптомов, клинически значимых изменений лабораторных показателей, а также выраженности этих изменений с использованием шкалы СТСАЕ версии 4.03. Смертельные исходы, связанные с особенностями течения основного заболевания, не оценивались как серьезные нежелательные явления, а учи-

тывались при оценке терапевтической эффективности лечения.

Результаты

Представлены первичные результаты, полученные по итогам клинического наблюдения за 36 пациентами со среднетяжелой формой COVID-19, рандомизированными в равные группы в соотношении 1 : 1.

В исследование было включено 37 пациентов, из них 36 были рандомизированы, досрочно вышедших из исследования пациентов не зарегистрировано, 1 пациент был исключен из исследования на этапе скрининга по причине несоответствия критериям включения/невключения.

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

По основным клинико-демографическим показателям группа исследования и группа контроля были сопоставимы между собой ($p>0,05$). Статистически значимых различий между группами по основному диагнозу и форме заболевания также не выявлено. Все пациенты, попавшие под наблюдение, имели среднетяжелое течение заболевания и были госпитализированы с внебольничной вирусной пневмонией, в подавляющем большинстве случаев двусторонней (88,89%). Большая часть пациентов (75%) имела лабораторно подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19 (данные исследований методом полимеразной цепной реакции и/или иммуноферментным анализом), при этом у всех пациентов обеих групп по данным КТ была установлена вирусная пневмония.

Наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь (47%). Около половины больных обеих групп получали

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов

Показатели	Группа исследования, $n=18$	Группа контроля, $n=18$
Мужчины, n (%)	8 (44)	8 (44)
Женщины, n (%)	10 (56)	10 (56)
Возраст, лет ($M \pm SD$)	60 $\pm$ 12	66 $\pm$ 12
Курящие пациенты, n (%)	5 (28)	2 (11)
Эпидемиологически неблагоприятный анамнез, n (%)	4 (22)	5 (28)
Степень поражения легких 1 КТ, n (%)	4 (22,22)	6 (33,33)
Степень поражения легких 2 КТ, n (%)	10 (55,56)	7 (38,89)
Степень поражения легких 3 КТ, n (%)	4 (22,22)	5 (27,78)
Степень поражения легких 4 КТ, n (%)	0 (0)	0 (0)

Примечание: $p>0,05$ для всех сравниваемых характеристик; КТ – компьютерная томография, выполняется по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования в стационарных условиях.

Динамика оценки показателей эффективности ($M \pm SD$)

Параметр	Группа исследования, $n=18$			Группа контроля, $n=18$		
	исходно	через 1 нед	через 2 нед	исходно	через 1 нед	через 2 нед
WHO, баллы	3,11±0,31	3,28±0,45	2,00±0,00*	3,15±0,36	3,39±0,76	3,11±2,00*
NEWS-2, баллы	2,67±1,82	1,44±1,61	0,33±0,58	3,60±2,20	2,28±2,49	2,00±3,77
СРБ, мг/л	43,56±45,83	–	19,56±21,72**	41,93±37,40	–	60,50±76,90**
ЛДГ, Ед/л	534,46±187,79	–	391,25±129,74**	503,40±244,28	–	581,25±282,74**

Примечание. * $p < 0,05$ – статистически значимые различия средних значений между группами; ** $p < 0,05$ – статистически значимые различия изменений по сравнению с исходным значением; WHO – Шкала клинического улучшения ВОЗ; NEWS-2 – Национальный рейтинг раннего предупреждения 2; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

антагонисты рецепторов ангиотензина II, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы и другие препараты в качестве сопутствующей терапии хронических заболеваний.

В качестве базовой терапии, опираясь на действующие Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [25, 26] с учетом формы и тяжести течения заболевания, протоколом врачебной комиссии пациентам со среднетяжелым течением заболевания были назначены следующие лекарственные препараты: противовирусные (гидроксихлорохин), антибактериальные (азитромицин, цефтриаксон или цефоперазон, левофлоксацин или моксифлоксацин, ванкомицин, ампициллин), антикоагулянтные (соли эноксапарина или надропарина, гепарина).

По наличию и характеру сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии, а также базовой терапии основного заболевания статистически значимая разница между группами также не обнаружена.

Динамика оценки по Шкале клинического улучшения ВОЗ и Национальному рейтингу раннего предупреждения 2 в процессе проводимой фармакотерапии за время двухнедельного наблюдения отражена в табл. 2.

При сравнительной оценке средних баллов по шкалам через 14 дней терапии было показано, что в группе исследования таковые значения оказались более чем на 1 балл ниже, чем в группе контроля. Зарегистрирована статистически значимая разница между группами по Шкале клинического улучшения ВОЗ ($p=0,024$). В течение 1-й недели терапии максимальные баллы по обоим шкалам показали рост в Группе контроля (до 5 и 7 баллов соответственно), к 14-му дню значения достигли максимально допустимого для Шкалы ВОЗ (8 баллов) и достаточно высоких показателей по Национально-

му рейтингу (15 баллов, что соответствует порогу экстренной реакции и требует постоянного мониторинга жизненно важных функций). При этом в группе исследования к концу двухнедельного наблюдения оценки по обоим шкалам снизились до 2 баллов.

В группе исследования, в отличие от группы контроля, в течение двух недель наблюдения отмечено ярко выраженное падение уровней СРБ и ЛДГ по сравнению с данными скрининга (в 1,5–3 раза). При этом сравнительный анализ изменений показал статистически значимую разницу между группами по обоим показателям ($p < 0,05$). Сравнение средних значений не выявило статистически значимых различий (см. табл. 2).

Сравнительная оценка коэффициентов смертности показала, что более высокий показатель зарегистрирован в группе контроля: 12% (IFR) и 18% (CFR) – за весь период наблюдения зарегистрировано 2 смертельных исхода. В группе исследования все пациенты были выписаны из стационара с улучшением, летальных случаев не отмечено (IFR=CFR=0%). Отличия между группами по CFR достигли статистической значимости ($p=0,039$).

Во время наблюдения было зарегистрировано 40 нежелательных явлений у 16 пациентов: в 22 случаях они возникли у 9 пациентов в группе исследования, 18 – у 7 пациентов группы контроля. Наиболее часто встречались желудочно-кишечные симптомы, нарушения со стороны нервной и дыхательной систем, кожи и подкожных тканей. По профилю безопасности группа исследования и группа контроля не имели статистических различий ($p > 0,05$). Данные по оценке нежелательных явлений представлены в табл. 3. Как правило, нежелательные явления, возникшие у пациентов, в большинстве случаев проходили самостоятельно без применения лечебной коррекции, отмены или снижения дозы препарата. В группе исследования большее количество

Т а б л и ц а 3

Оценка нежелательных явлений

Группа	Общее количество НЯ, абс. (%)	Кол-во НЯ, не потребовавших коррекции, абс. (%)	Средняя степень выраженности НЯ согласно СТСАЕ 4.03 ($M \pm SD$)
Исследования	22/40 (55)	15/22 (68)	1±0,47
Контроля	18/40 (45)	9/18 (50)	2±0,50
p	0,204	0,035*	0,433

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия средних значений между группами; НЯ – нежелательное явление; СТСАЕ – шкала токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

(68% и 50% соответственно – статистически значимо по сравнению с группой контроля, $p=0,035$) нежелательных явлений не требовали никаких мер для их коррекции. Ни одному из пациентов группы исследования не потребовалась отмена или коррекция режима дозирования исследуемого препарата. Серьезных нежелательных явлений в исследовании не зарегистрировано.

Обсуждение

На сегодняшний день отсутствуют полноценные доказательства терапевтической эффективности применения при COVID-19 каких-либо лекарственных препаратов [10, 27, 28]. Появились новые предварительные данные о возможности применения фавипиравира, ожидающие окончательных выводов подтверждающих фаз клинических исследований [29]. Изучаются свойства новых фармацевтических агентов [30–33]. Продолжаются активные поиски эффективных препаратов среди существующих лекарственных средств.

Ранее в ходе проведения клинических исследований по оценке противовирусной эффективности интерферона гамма у пациентов с ОРВИ была отмечена терапевтическая эффективность препарата при коронавирусной инфекции [34]. Результаты пилотного исследования по оценке переносимости и эффективности интерферона гамма у пациентов с внебольничной пневмонией также показали многообещающие результаты [35].

Система интерферонов является важнейшей и неотъемлемой частью иммунной системы организма, ответственной за формирование иммунного ответа, выработку специфических антител и активацию отдельных клонов клеток иммунной системы, отвечающих за выявление и уничтожение инфекционных патогенов: вирусов и бактерий [36]. Доказано, что она играет ключевую роль в запуске клеточного иммунного ответа против любой вирусной экспансии [37], включая смертельно опасные вирусы [38–40], что открывает перспективные возможности для безопасного использования препаратов на основе интерферонов для оказания терапевтической помощи пациентам с COVID-19.

Главным ограничением настоящего исследования стало небольшое количество включенных в него пациентов. Предполагается, что различия между группами по ряду показателей не достигли статистической значимости по этой причине.

Стоит отметить, что лучшие показатели шкалы ВОЗ, динамики ЛДГ и СРБ, а также выживаемости, оцененными в течение 14 дней терапии, подтверждаются и несколько более благоприятной картиной стабилизации жизненно важных показателей, сокращением периода лихорадки, госпитализации и отсутствием необходимости в интенсивной терапии.

Заключение

Описанный клинический опыт свидетельствует о превосходящей эффективности терапии с использованием интерферона гамма – была выявлена статистически значимая разница по первичной конечной точке

(шкала ВОЗ) на третьем визите (10–14-й день терапии) ($p=0,024$), а также установлены лучшие показатели выживаемости пациентов, в сравнении с контрольной группой.

На основании вышеизложенного интерферон гамма может быть рекомендован для медицинского применения в рамках комплексной терапии пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения в режиме по 500 000 МЕ ежедневно в течение 5 дней.

Благодарность. Благодарим производителя лекарственного препарата на основе интерферона гамма («Ингарон») – компанию ООО «НПП «Фармаклон» за поддержку исследования лекарственным препаратом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки, за исключением лекарственного препарата «Ингарон», предоставленного производителем ООО «НПП «Фармаклон».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamin M. Counting the cost of COVID-19 // Int J Inf Technol. 2020. Vol. 12, N 2. P. 311–317. doi: 10.1007/s41870-020-00466-0.
2. Drosten C., Preiser W., Gunther S., et al. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent // Trends Mol Med. 2003. Vol. 9, N 8. P. 325–327. doi: 10.1016/s1471-4914(03)00133-3.
3. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., и др. История изучения и современная классификация коронавирусов // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
4. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) // Indian J Pediatr. 2020. Vol. 87, N 4. P. 281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
5. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model // Science. 2020. Vol. 368, N 6494. P. 1012–1015. doi: 10.1126/science.abb7314.
6. Kimball A., Hatfield K.M., Arons M., et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility – King County, Washington, March 2020 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. Vol. 69, N. 13. P. 377–381. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1.
7. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395, N 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
8. Shi H., Han X., Jiang N., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet Infect Dis. 2020. Vol. 20, N 4. P. 425–434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
9. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome // N Engl J Med. 2000. Vol. 342, N 18. P. 1334–1349. doi: 10.1056/NEJM200005043421806.
10. Никифоров В.А., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика Учебно-методическое пособие. Москва: Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», 2020.
11. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R., et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group // BioRxiv. 2020.
12. Zou L., Ruan F., Huang M., et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients // N Engl J Med. 2020. Vol. 382, N 12. P. 1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
13. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study // Lancet. 2003. Vol. 361, N 9371. P. 1767–1772. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.

14. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, N 6. P. 1831–1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
15. Wolfel R, Corman V.M., Guggemos W., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature*. 2020. Vol. 581, N 7809. P. 465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
16. Kang H, Wang Y, Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of “recovered” patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, N 11. P. 2263–2265. doi: 10.1002/jmv.26114.
17. Сметанина С.В., Нукифоров В.В., Колобухина Л.В., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва: Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы, 2020.
18. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10223. P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
19. Lee A.J., Ashkar A.A. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9, P. 2061. doi: 10.3389/fimmu.2018.02061.
20. Wijdeven R.H., van Luijn M.M., Wierenga-Wolf A.F., et al. Chemical and genetic control of IFN γ -induced MHCII expression // *EMBO Rep*. 2018. Vol. 19, N 9. P. e45553. doi: 10.15252/embr.201745553.
21. Сологуб Т.В., Голобоков Г.С., Цветков В.В., Токин И.И. Интерферон-гамма в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций // *Медицинский совет*. 2015. № 7. С. 54–48.
22. Нукифоров В.В., Сологуб Т.В., Токин И.И., и др. Возможность использования интерферона- γ при гриппозной инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. Т. 20, № 3. С. 11–16.
23. Сологуб Т.В., Мидикари А.С., Азафонов В.Н., и др. Эффективность и целесообразность использования рекомбинантного интерферона-гамма в комплексной терапии больных гриппом A(H1N1)PDM09 // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017. Т. 22, № 2. С. 58–63.
24. Estimating mortality from COVID-19. Scientific brief 4 August 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mortality/2020.1. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1>. Accessed: December 18, 2020.
25. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). Режим доступа: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_5.pdf. Дата обращения: 18.12.2020.
26. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19); Версия 6 (28.04.2020). Режим доступа: <http://profilaktika.su/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-minzdrava-rossii-koronavirus-2019-ncov-6-versiya/>. Дата обращения: 18.12.2020.
27. Сологуб Т.В., Мидикари А.С., Азафонов В.Н., и др. Эффективность и целесообразность использования рекомбинантного интерферона-гамма в комплексной терапии больных гриппом A(H1N1)PDM09 // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017. Т. 22, № 2. С. 58–63.
28. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) // *Biosci Trends*. 2020. Vol. 14, N 1. P. 69–71. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
29. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, N 5. P. 479–490. doi: 10.1002/jmv.25707.
30. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study // *Engineering (Beijing)*. 2020. Vol. 6, N 10. P. 1192–1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
31. Wang J.B., Wang Z.X., Jing J., et al. Exploring an Integrative Therapy for Treating COVID-19: A Randomized Controlled Trial // *Chin J Integr Med*. 2020. Vol. 26, N 9. P. 648–655. doi: 10.1007/s11655-020-3426-7.
32. Demidowich A.P., Levine J.A., Apps R., et al. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: results from a pilot randomized controlled trial // *Int J Obes (Lond)*. 2020. Vol. 44, N 8. P. 1793–1799. doi: 10.1038/s41366-020-0598-3.
33. Devereux S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial // *JAMA Netw Open*. 2020. Vol. 3, N 6. P. e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
34. Hung I.F.-N., Lung K.-C., Tso E.Y.-K., et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10238. P. 1695–1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
35. Tokin I., Nikiforov V., Shabalkin P., et al. Randomized Controlled Parallel-Design Clinical Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Interferon gamma in Treatment of Influenza-Like Infections // *International Journal of Biomedicine*. 2018. Vol. 8, N 4. P. 327–332. doi: 10.21103/Article8(4)_OA12.
36. Белевский А.С., Бернс С.А., Ларцева О.А., и др. Эффективность и безопасность гаммаинтерферона при лечении внебольничной пневмонии: результаты открытого рандомизированного исследования IN/100000-317 // *Медицина*. 2019. Т. 7, № 4. С. 110–125. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-110-125.
37. Costa-Pereira A.P., Williams T.M., Strobl B., et al. The antiviral response to gamma interferon // *J Virol*. 2002. Vol. 76, N 18. P. 9060–9068. doi: 10.1128/jvi.76.18.9060-9068.2002.
38. Rhein B.A., Powers L.S., Rogers K., et al. Interferon-gamma Inhibits Ebola Virus Infection // *PLoS Pathog*. 2015. Vol. 11, N 11. P. e1005263. doi: 10.1371/journal.ppat.1005263.
39. Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Деева Э.Г. Возможности использования интерферона-гамма в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С // *Инфекционные болезни*. 2013. Т. 11, № 2. С. 74–80.
40. Shan L, Fu F, Xue M, et al. Interferon gamma inhibits transmissible gastroenteritis virus infection mediated by an IRF1 signaling pathway. *Arch Virol*. 2019;164(11):2659–2669. doi: 10.1007/s00705-019-04362-2.

REFERENCES

1. Yamin M. Counting the cost of COVID-19. *Int J Inf Technol*. 2020;12(2):311–317. doi: 10.1007/s41870-020-00466-0.
2. Drosten C, Preiser W, Gunther S, et al. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. *Trends Mol Med*. 2003;9(8):325–327. doi: 10.1016/S1471-4914(03)00133-3.
3. Shchelkanov MY, Popova AY, Dedkov VG, et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (nidovirales: coronaviridae). *Infektsiia Immun*. 2020;10(2):221–246. (In Russ). doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
4. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
5. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020;368(6494):1012–1015. doi: 10.1126/science.abb7314.
6. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility – King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):377–381. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
8. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
9. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(18):1334–1349. doi: 10.1056/NEJM200005043421806.

10. Nikiforov VV, Suranova TG, Mironov AY, Zabozaev FG. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Moscow: Akademiya postdiplomnogo obrazovaniya FGBU «FNKTs FMBA Rossi»; 2020. (In Russ).
11. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric R, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. 2020.
12. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
13. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361(9371):1767–1772. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
14. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
15. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581(7809):465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
16. Kang H, Wang Y, Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of “recovered” patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol*. 2020;92(11):2263–2265. doi: 10.1002/jmv.26114.
17. Smetanina SV, Nikiforov VV, Kolobukhina LV, et al. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Moscow: Pravitel'stvo Moskv, Departament Zdravookhraneniya goroda Moskv; 2020. (In Russ).
18. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
19. Lee AJ, Ashkar AA. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. *Front Immunol*. 2018;9:2061. doi: 10.3389/fimmu.2018.02061.
20. Wijdeven RH, van Lijnn MM, Wierenga-Wolf AF, et al. Chemical and genetic control of IFNgamma-induced MHCII expression. *EMBO Rep*. 2018;19(9):e45553. doi: 10.15252/embr.201745553.
21. Sologub TV, Golobokov GS, Tsvetkov VV, Tokin II. Interferon-gamma in the treatment of influenza and other respiratory viral infections. *Meditsinskii sovet*. 2015;(7):54–48. (In Russ).
22. Nikiforov VV, Sologub TV, Tokin II, et al. Possibility of using interferon- γ for influenza infection. *Epidemiology and infectious diseases*. 2015;20(3):11–16. (In Russ).
23. Sologub TV, Midikari AS, Agafonov VN, et al. Efficiency and expediency of using recombinant interferon-gamma in the complex therapy of patients with influenza A (H1N1) PDM09. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017;22(2):58–63. (In Russ).
24. Estimating mortality from COVID-19. Scientific brief 4 August 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mortality/2020.1. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1>. Accessed: December 18, 2020.
25. Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 5 (08.04.2020). Available from: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_5.pdf. Accessed: Dec 18, 2020. (In Russ).
26. Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; Vremennye metodicheskie rekomendatsii Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19); Versiya 6 (28.04.2020). Available from: <http://profilaktika.su/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-minzdrava-rossii-koronavirus-2019-ncov-6-versiya/>. Accessed: Dec 18, 2020. (In Russ).
27. Sologub TV, Midikari AS, Agafonov VN, et al. Efficiency and performance of the use of recombinant interferon gamma in complex therapy of influenza A(H1N1)PDM09 patients. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017;22(2):58–63. (In Russ).
28. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14(1):69–71. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
29. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479–490. doi: 10.1002/jmv.25707.
30. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192–1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
31. Wang JB, Wang ZX, Jing J, et al. Exploring an Integrative Therapy for Treating COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Chin J Integr Med*. 2020;26(9):648–655. doi: 10.1007/s11655-020-3426-7.
32. Demidowich AP, Levine JA, Apps R, et al. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: results from a pilot randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(8):1793–1799. doi: 10.1038/s41366-020-0598-3.
33. Devereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
34. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695–1704. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31042-4.
35. Tokin I, Nikiforov V, Shabalkin P, et al. Randomized Controlled Parallel-Design Clinical Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Interferon gamma in Treatment of Influenza-Like Infections. *International Journal of Biomedicine*. 2018;8(4):327–332. doi: 10.21103/Article8(4)_OA12.
36. Belevskii AS, Berns SA, Lartseva OA, et al. The efficacy and safety of gamma-interferon in the treatment of community-acquired pneumonia: results of the open randomized trial IN/10000-317. *Meditsina*. 2019;7(4):110–125. (In Russ). doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-110-125.
37. Costa-Pereira AP, Williams TM, Strobl B, et al. The antiviral response to gamma interferon. *J Virol*. 2002;76(18):9060–9068. doi: 10.1128/jvi.76.18.9060-9068.2002.
38. Rhein BA, Powers LS, Rogers K, et al. Interferon-gamma Inhibits Ebola Virus Infection. *PLoS Pathog*. 2015;11(11):e1005263. doi: 10.1371/journal.ppat.1005263.
39. Sologub TV, Tokin II, Tsvetkov VV, Deeva EG. Possibilities of using interferon-gamma in complex therapy of patients with chronic hepatitis C. *Infectious diseases*. 2013;11(2):74–80. (In Russ).
40. Shan L, Fu F, Xue M, et al. Interferon gamma inhibits transmissible gastroenteritis virus infection mediated by an IRF1 signaling pathway. *Arch Virol*. 2019;164(11):2659–2669. doi: 10.1007/s00705-019-04362-2.

Поступила 24.11.20
Принята к печати 22.12.20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мясников Александр Леонидович, к.м.н. [Aleksandr L. Myasnikov, MD, PhD]; E-mail: Alex5373545@gmail.com,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2347-8317>

Бернс Светлана Александровна, д.м.н., профессор [Svetlana A. Berns, MD, PhD, DSc, Professor]; адрес: 121374, г. Москва, Россия
[address: 121374, Moscow, Russian Federation]; E-mail: svberns@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1002-1895>

Ершов Феликс Иванович, д.м.н., профессор, академик РАМН [Feliks I. Ershov, MD, PhD, DSc, Professor, academician of RAMS];
E-mail: felixershov@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4780-7560>