



## Интерферон гамма в терапии пациентов с COVID-19 среднетяжёлого течения

Мясников А.Л.<sup>1</sup>, Бернс С.А.<sup>1</sup>, Талызин П.А.<sup>1</sup>, Ершов Ф.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», 121374, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научный центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия

**Введение.** Интерфероны вырабатываются в ответ на внедрение патогена в клетку и отвечают за правильное формирование иммунного ответа. Предварительные исследования с участием пациентов с внебольничной пневмонией (в т.ч. бактериального генеза), острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), гриппом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19 по изучению свойств рекомбинантного интерферона гамма (ИФН-γ) показали обнадеживающие результаты.

**Цель** данной работы – оценка влияния ИФН-γ при подкожном введении у лиц с вирусной пневмонией на динамику жизненно важных показателей и длительность госпитализации.

**Материал и методы.** В открытое рандомизированное малоинтервенционное исследование были включены пациенты старше 18 лет обоих полов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжёлого течения. Препарат ИФН-γ назначался по 500 000 МЕ подкожно 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 5 дней.

**Результаты.** Установлена более благоприятная динамика стабилизации жизненно важных показателей в сочетании с сокращением длительности лихорадки и продолжительности госпитализации на 2 сут при применении ИФН-γ в дополнение к комплексной терапии, что позволяет предположить позитивное влияние этого вещества на процессы восстановления больных со среднетяжёлой степенью COVID-19. Особого внимания заслуживает тот факт, что получавшие рекомбинантный ИФН-γ не имели прогрессирования дыхательной недостаточности и не требовали перевода в отделение интенсивной терапии (ОРИТ).

**Обсуждение.** Представленная работа подтверждает полученные ранее данные о положительном влиянии ИФН-γ на скорость клинической стабилизации и выздоровления лиц с внебольничными пневмониями и вирусными инфекциями. Результаты настоящего исследования ограничены небольшим количеством участников и требуют дальнейшего изучения свойств препарата в рамках пострегистрационных исследований.

**Заключение.** Прогресс в лечении больных среднетяжёлой формой COVID-19 путём дополнения комплексной терапии рекомбинантным ИФН-γ может обоснованно расширить ряд существующих методов лечения этой инфекции.

**Ключевые слова:** *интерферон гамма; COVID-19; новая коронавирусная инфекция; вирусная пневмония; жизненно важные показатели; длительность госпитализации*

**Для цитирования:** Мясников А.Л., Бернс С.А., Талызин П.А., Ершов Ф.И. Интерферон гамма в терапии пациентов с COVID-19 среднетяжёлого течения. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66(1) 47-54. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-24>

**Для корреспонденции:** Бернс Светлана Александровна – д.м.н., профессор, научный консультант терапевтических отделений ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», 121374, Москва, Россия. E-mail: [svberns@yandex.ru](mailto:svberns@yandex.ru)

**Участие авторов:** Мясников А.Л. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи; Бернс С.А. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Талызин П.А. – сбор и обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи; Ершов Ф.И. – редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

**Финансирование.** Работа не имела спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.10.2020

Принята в печать 12.11.2020

## Interferon gamma in the treatment of patients with moderate COVID-19

Alexander L. Myasnikov<sup>1</sup>, Svetlana A. Berns<sup>1</sup>, Pavel A. Talyzin<sup>1</sup>, Felix I. Ershov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow SBIH «City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich of the Moscow City Health Department», 121374, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>FSBI «National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia

**Introduction.** Interferons are produced in response to the presence of pathogens in cells and are responsible for the proper formation of immune reaction. Preliminary data obtained in studies of properties of recombinant

interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) that involved patients with community-acquired pneumonia (including bacterial), acute respiratory viral infection (ARVI), influenza and new coronavirus infection have shown promising results.

The **purpose** of the study was to assess the effect of subcutaneous administration of IFN- $\gamma$  in patients with viral pneumonia on the changes of vital signs and the duration of hospital stay.

**Material and methods.** An open-label, randomized, low-interventional study included patients with moderate new coronavirus infection COVID-19 over 18 years of age of both sexes. IFN- $\gamma$  500,000 IU was administered s/c, daily, once a day, during 5 days.

**Results.** IFN- $\gamma$  in addition to complex therapy of the disease resulted in more favorable changes in the stabilization of vital signs, as well as in reduced length of fever and hospital stay by 2 days what allows suggesting a positive effect of this substance on the recovery processes in patients with moderate COVID-19. Special emphasis should be made to the fact that patients who received recombinant IFN- $\gamma$  experienced no progression of respiratory failure and required no transfer to intensive care unit.

**Discussion.** This study confirms earlier obtained data on the positive effect of IFN- $\gamma$  on the rate of clinical stabilization and recovery of patients with community-acquired pneumonia and viral infections. Presented results are limited to a small number of patients; further study of drug properties in post-marketing studies is required.

**Conclusion.** Progress in the treatment of patients with moderate COVID-19 by adding recombinant IFN- $\gamma$  to the complex therapy may reasonably expand the range of existing treatment options for this infection.

**Key words:** *interferon gamma; COVID-19; coronavirus infections; viral pneumonia; vital signs; duration of hospital stay*

**For citation:** Myasnikov A.L., Berns S.A., Talyzin P.A., Ershov F.I. Interferon gamma in the treatment of patients with moderate COVID-19. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(1) 47-54 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-24>

**For correspondence:** Svetlana A. Berns, D.Sci. (Med.), Prof., Scientific Consultant of Therapeutic Departments Moscow SBIH «City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich of the Moscow City Health Department», 121374, Moscow, Russia. E-mail: [svberns@yandex.ru](mailto:svberns@yandex.ru)

**Information about the authors:**

Ershov F.I., <http://orcid.org/0000-0002-4780-7560>

Myasnikov A.L., <http://orcid.org/0000-0003-2347-8317>

Berns S.A., <http://orcid.org/0000-0003-1002-1895>

Talyzin P.A., <http://orcid.org/0000-0001-8333-8354>

**Contribution:** Myasnikov A.L. – research concept and design, collection and analysis of the research data, approval of the final version of the article; Berns S.A. – research concept and design, writing of the text; Talyzin P.A. – collection and analysis of the research data, approval of the final version of the article; Ershov F.I. – editing of the text, approval of the final version of the article.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

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

Received 5 October 2020

Accepted 12 November 2020

## Введение

По данным [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) – всемирной базы данных результатов исследований, проводимых при государственной и частной поддержке в США и других странах, на сегодняшний день зарегистрированы 154 (по состоянию на 16 декабря 2020 г.) исследовательские работы по изучению влияния интерферонов на заболеваемость и течение COVID-19. Около половины из них посвящены применению при данной нозологии экзогенных рекомбинантных лекарственных препаратов на основе интерферонов [1]. Таким образом, интерес к этой группе фармакологических средств не ослабевает и появляются новые доказательства роли системы рассматриваемых веществ в развитии иммунного ответа у инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [2–4].

Симптомы ранней фазы инфекции значительно варьируют, представляя широкий спектр от лихорадки, усталости, сухого кашля и диареи до боли в горле и аносмии. В некоторых случаях заболевание может протекать полностью бессимптомно [5–7]. Однако главной особенностью новой коронавирусной ин-

фекции является высокая тропность её возбудителя к эпителиальным клеткам нижних дыхательных путей, что ассоциируется с высоким риском поражения бронхов и лёгких и развитием осложнений в форме вирусных пневмоний [8].

Большинство исследований, проведённых с участием страдающих тяжёлой формой COVID-19, указывают на вторичную распространённую воспалительную реакцию с высвобождением большого количества цитокинов в первичном очаге инфекции – тканях лёгких, а также в других органах (почках) и системах (сердечно-сосудистой, нервной). Этот феномен получил название цитокинового шторма [9]. Пока нет ответов на вопросы о том, что является катализатором развития данного синдрома, каков механизм его запуска и каким образом может повлиять на состояние пациента применение интерферонов.

Наиболее часто встречающимся последствием развития неконтролируемой воспалительной реакции, представляющим угрозу жизни больного и требующим перевода его в ОРИТ, является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [5].

В тканях верхних и нижних дыхательных путей происходит массивный выброс фибрина и тромбоз микрососудов, из-за чего развивается дыхательная недостаточность и возрастает риск летального исхода. У пациентов, умерших по причине COVID-19, гораздо чаще наблюдаются признаки микротромботических осложнений [10]. В наиболее тяжёлых случаях может присутствовать диссеминированный микрососудистый тромбоз сердца, мозга, почек и кожи [11, 12].

Сегодня научное сообщество постепенно начинает склоняться к представлению о том, что интерферонотерапия может быть наиболее эффективной при условии раннего назначения (в первые 5 дней поступления пациента) для комплексного лечения лёгкого и среднетяжёлого течения COVID-19 с целью ускорения элиминации инфекционного агента, предотвращения осложнений и снижения смертности непосредственно от заболевания [13, 14]. При тяжёлой форме болезни патогенез обусловлен не только самим патогеном, но и присоединившимся дисбалансом функционирования различных систем и органов пациента [15], что осложняет процесс терапии и представляет сложности для внедрения отдельных методов лечения и оценки их эффективности.

Интерфероны вырабатываются в ответ на внутриклеточное внедрение патогена и отвечают за правильное формирование иммунного ответа: активацию отдельных клонов клеток иммунной системы, выработку специфических иммуноглобулинов [16, 17]. Известно, что система интерферонов играет важнейшую роль в запуске реакций клеточного звена иммунитета при экспансии абсолютно любых вирусных агентов, в том числе смертельно опасных вирусов Эбола [18], SARS-CoV [19], гепатитов [20] и др. [21].

В ходе исследования GAMMACOVID-PROF получены данные, подтверждающие профилактическую эффективность ИФН- $\gamma$  в отношении COVID-19 [22]. Результаты изучения противовирусного действия этого вещества у пациентов с ОРВИ показали наличие эффекта при его терапевтическом применении, в том числе на фоне новой коронавирусной инфекции [23].

Предварительные результаты исследования IN/100000-317, проведённого при участии 114 пациентов с внебольничной пневмонией (в т.ч. бактериальной), показали некоторое ускорение процесса клинической стабилизации и сокращение периода выздоровления, а также большую частоту случаев полной эрадикации возбудителя или его персистенции с остановкой роста либо уменьшением титра микроорганизмов при применении ИФН- $\gamma$  по 500 000 МЕ подкожно 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней по сравнению с контрольной группой. Наряду с более высокой терапевтической эффективностью препарат продемонстрировал сравнимый профиль безопасности [24].

В настоящей статье приводятся вторичные результаты исследования 2GAMMACOVID-19, отражающие влияние ИФН- $\gamma$  на жизненно важные показатели пациентов и длительность их госпитализации.

## Материал и методы

Исследование 2GAMMACOVID-19 имело статус открытого, рандомизированного, малоинтервенционного. В него вошли пациенты обоих полов старше 18 лет с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжёлого течения, способные ознакомиться с содержанием предстоящей работы, принять условия протокола и самостоятельно в письменном виде заверить форму информированного согласия. Сепсис, ОРДС, а также любые прочие заболевания или состояния, которые по мнению врача-исследователя могли исказить результаты исследования, ограничить участие пациента либо подвергнуть его большему риску, считались критериями невключения. Протокол не допускал изменение режима дозирования исследуемого препарата, применение экспериментальных средств или методов лечения, преднамеренное нарушение процедур исследовательской программы и продолжение участия в случае отказа пациента (отзыв информированного согласия).

Все участники были рандомизированы в 2 группы: основную, в которой назначался рекомбинантный ИФН- $\gamma$  на фоне базовой антибактериальной и симптоматической терапии, и контрольную – с использованием только базового (антибактериального, симптоматического) лечения. Назначение комплексной терапии осуществлялось на основании решения врачебной комиссии с оформлением протокола и внесением записей в первичную медицинскую документацию пациента.

Человеческий рекомбинантный ИФН- $\gamma$  (Ингарон) состоит из 144 аминокислотных остатков, получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией. Препарат применялся в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения и назначался в следующем режиме дозирования: по 500 000 МЕ п/к 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 5 дней (в 1-й или следующий день с момента поступления в стационар).

Работа выполнена на базе ГБУЗ «ГКБ имени М.Е. Жадкевича ДЗМ» (г. Москва) в сопровождении локального этического комитета. Жизненно важные показатели измерялись ежедневно в течение 14 дней терапии. Общая длительность наблюдения за пациентами, включёнными в исследование, составила период времени до выписки из стационара или смерти.

Для количественных показателей вычислялись: число непропущенных значений; минимальное и максимальное значения; среднее арифметическое; стандартное отклонение; 95% доверительный интервал и медиана. В ходе анализа численных данных выполнялось предварительное тестирование переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. При этом в случае нормального распределения данных внутригрупповое сравнение параметров проводилось с помощью парного *t*-теста, в противном случае использовался тест Манна–Уитни (*U*-критерий).

Для качественных переменных рассчитывались абсолютное количество в формате *n/N*, а также доля

в процентах. В процессе сравнительной оценки использованы  $\chi^2$ -критерий или точный тест Фишера, если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек была менее 5.

С целью анализа данных применены стандартные методы, доступные в программе XLSTAT 2020.3. Во всех тестах использован уровень значимости ( $p$ ), равный 0,05.

При оценке параметров эффективности осуществлялось восполнение отсутствующих данных методом переноса последнего доступного наблюдения на следующую временную точку (last observation carried forward).

Все включённые в исследование пациенты завершили участие в программе. Целевой набор не был достигнут в связи с утратой учреждением инфекционного статуса.

В ходе работы проанализирована динамика изменения жизненно важных показателей пациентов в течение первых 2-х недель лечения, произведена сравнительная оценка длительности лихорадочного периода и общей продолжительности госпитализации больных с учётом времени пребывания в ОРИТ.

### Результаты

В исследование 2GAMMACOVID-19 вошли 37 пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 и установленным на основании данных компьютерной томографии (КТ) диагнозом вирусной пневмонии, из них 36 были рандомизированы в 2 группы терапии. 1 пациент был исключён на этапе скрининга по причине несоответствия критериям включения/невключения. Досрочно выбывших пациентов не зарегистрировано. Настоящая публикация представляет вторичные результаты исследовательского протокола.

Вирусологическое подтверждение диагноза получено у 75% участников с использованием методик полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или иммунофлуоресцентного анализа (ИФА). Характеристика включённых в исследование пациентов по основным демографическим и клиническим данным представлена в **табл. 1**.

По основным показателям обе группы были сопоставимы между собой ( $p > 0,05$ ). Не выявлено различий между ними по статусу курения, особенностям эпидемиологического анамнеза, сопутствующим заболеваниям и остальным клинически значимым параметрам. Статистически значимых отличий по основному диаг-

нозу, форме заболевания, а также по показателям оценки жизненно важных функций также не установлено.

Среди препаратов базовой терапии чаще всего назначались противовирусные (гидроксихлорохин), антибактериальные (азитромицин, цефтриаксон/цефоперазон, левофлоксацин/моксифлоксацин, ванкомицин, ампициллин), антикоагулянтные (соли эноксапарина/надропарина, гепарина) средства.

Результаты анализа средних значений уровня насыщения крови кислородом (**табл. 2**) демонстрируют наибольшую разницу между этими показателями и средними значениями с пограничной величиной коэффициента значимости на 4-й день терапии ( $p = 0,053$ ). Изменения уровня насыщения крови кислородом в сравнении с исходными данными, полученными на скрининге, не выявили статистически значимых отличий между группами исследования и контроля на протяжении 14 дней наблюдения.

Средние величины систолического и диастолического артериального давления (АД) также не продемонстрировали статистически значимых межгрупповых различий, за исключением показателей по окончании курсового лечения исследуемым препаратом – в 5-й день: для систолического АД показано значимое отличие ( $p = 0,049$ ), для диастолического – отмечена тенденция к достоверным различиям между группами ( $p = 0,098$ ) (**табл. 2**). В целом более высокие уровни как систолического, так и диастолического (в большинстве случаев) АД наблюдались у пациентов, получавших ИФН- $\gamma$ . Изменения этого показателя в сравнении с начальными параметрами, полученными на скрининге, не выявили статистически значимых отличий между группами.

Результаты анализа средних значений термометрии (**табл. 2**) выявили стабильное постепенное снижение их в основной группе начиная с 3-го дня терапии с установлением средней нормальной температуры тела (36,7 °C и менее) к 6-му дню. В контрольной группе средний нормализованный показатель (36,7 °C и менее) регистрировался с 11-го дня; при сопоставлении средних значений в 9-й день лечения выявлена статистически значимая разница ( $p = 0,027$ ). Динамика температуры тела в сравнении с исходными величинами, полученными на скрининге, не выявила статистически достоверных отличий между группами, которые к 13-му дню полностью сравнялись по показателям.

Результаты сравнительного анализа длительности лихорадки и продолжительности госпитализации показали, что у получавших ИФН- $\gamma$  гипертермия длилась на 2 сут меньше в сравнении с контрольной группой (9 и 7 сут соответственно) и выписывались они в среднем на 2 сут раньше. При этом ни один из пациентов не был переведён в реанимационное отделение, в то время как участники группы исследования проводили в ОРИТ свыше 50% общей длительности стационарного лечения (до 19 сут) (**табл. 3**).

Доля переведённых в ОРИТ пациентов в контрольной группе составила 15%. Статистически значимых межгрупповых различий по количеству таких больных также не выявлено ( $p = 0,165$ ).

**Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов**

**Table 1. Comparative characteristics of patients**

| Параметры<br>Parameters                              | Основная группа<br>Study group<br>(n = 18) | Контрольная группа<br>Control group<br>(n = 18) |
|--|--|---|
| Мужчины, n (%)<br>Men, n (%)                         | 8 (44)                                     | 8 (44)  |
| Женщины, n (%)<br>Women, n (%)                       | 10 (56)                                    | 10 (56)   |
| Возраст, лет (M $\pm$ SD)<br>Age, years (M $\pm$ SD) | 60 $\pm$ 12                                | 66 $\pm$ 12                                     |

**Примечание.**  $p > 0,05$  для всех сравниваемых характеристик.

**Note.**  $p > 0.05$  for all compared characteristics.

Таблица 2. Динамика оценки жизненно важных показателей  
 Table 2. Evaluation dynamics of vital signs indicators

| Параметры<br>Parameters | Основная группа<br>Study group<br>(n = 18) |  |   | Контрольная группа<br>Control group<br>(n = 18) |  |   |
|-------------------------|--|--|---|---|--|---|
|                         | SpO <sub>2</sub> (%)                       | T <sub>тела</sub><br>T <sub>body</sub><br>(°C) | АД (мм рт. ст.)<br>BP (mm Hg)                           | SpO <sub>2</sub> (%)                            | T <sub>тела</sub><br>T <sub>body</sub><br>(°C) | АД (мм рт. ст.)<br>BP (mm Hg)                         |
| День 1<br>Day 1         | 94,44 ± 2,89                               | 36,92 ± 0,65                                   | 125 ± 12,5/74 ± 5,9                                     | 93,28 ± 6,14                                    | 36,94 ± 0,83                                   | 122 ± 9,0/73 ± 4,4                                    |
| День 2<br>Day 2         | 93,28 ± 3,01                               | 37,22 ± 0,76                                   | 122 ± 11,7/74 ± 6,5                                     | 94,89 ± 2,62                                    | 36,97 ± 0,77                                   | 121 ± 9,0/72 ± 6,3                                    |
| День 3<br>Day 3         | 93,50 ± 3,76                               | 36,88 ± 0,58                                   | 123 ± 10,8/75 ± 5,6                                     | 94,00 ± 3,50                                    | 36,87 ± 0,45                                   | 121 ± 8,5/72 ± 5,7                                    |
| День 4<br>Day 4         | 95,06 ± 2,53 <sup>(*)</sup>                | 36,76 ± 0,36                                   | 125 ± 13,3/75 ± 8,6                                     | 91,78 ± 6,24 <sup>(*)</sup>                     | 36,83 ± 0,28                                   | 120 ± 7,7/72 ± 5,7                                    |
| День 5<br>Day 5         | 93,72 ± 2,08                               | 36,75 ± 0,42                                   | 128 ± 14,6 <sup>*</sup> /<br>77 ± 9,6 <sup>(*,**)</sup> | 93,61 ± 4,51                                    | 36,88 ± 0,63                                   | 119 ± 9,8 <sup>*</sup> /72 ±<br>7,6 <sup>(*,**)</sup> |
| День 6<br>Day 6         | 94,39 ± 3,16                               | 36,74 ± 0,20                                   | 123 ± 13,3/74 ± 9,1                                     | 93,67 ± 4,62                                    | 36,97 ± 0,60                                   | 119 ± 10,4/72 ± 6,0                                   |
| День 7<br>Day 7         | 94,94 ± 2,53                               | 36,74 ± 0,34                                   | 122 ± 11,0/76 ± 8,1                                     | 94,11 ± 4,54                                    | 36,79 ± 0,58                                   | 119 ± 13,4/72 ± 8,6                                   |
| День 8<br>Day 8         | 94,17 ± 2,99                               | 36,63 ± 0,28                                   | 122 ± 7,9/74 ± 6,4                                      | 94,00 ± 2,89                                    | 36,79 ± 0,46                                   | 122 ± 10,7/75 ± 9,6                                   |
| День 9<br>Day 9         | 95,39 ± 1,86                               | 36,56 ± 0,21 <sup>*</sup>                      | 123 ± 8,1/76 ± 5,6                                      | 94,50 ± 3,37                                    | 36,78 ±<br>0,32 <sup>*</sup>                   | 121 ± 9,7/74 ± 9,2                                    |
| День 10<br>Day 10       | 95,28 ± 2,10                               | 36,60 ± 0,14                                   | 123 ± 9,9/76 ± 5,6                                      | 95,40 ± 3,18                                    | 36,76 ± 0,36                                   | 121 ± 6,5/73 ± 7,8                                    |
| День 11<br>Day 11       | 95,39 ± 1,95                               | 36,62 ± 0,18                                   | 122 ± 10,2/75 ± 5,6                                     | 96,06 ± 2,48                                    | 36,66 ± 0,25                                   | 121 ± 8,6/76 ± 7,4                                    |
| День 12<br>Day 12       | 95,33 ± 1,86                               | 36,59 ± 0,20                                   | 123 ± 10,6/76 ± 5,9                                     | 95,94 ± 2,04                                    | 36,70 ± 0,28                                   | 121 ± 6,6/74 ± 8,8                                    |
| День 13<br>Day 13       | 95,44 ± 1,80                               | 36,63 ± 0,16                                   | 123 ± 10,6/76 ± 5,9                                     | 95,72 ± 2,42                                    | 36,60 ± 0,23                                   | 122 ± 7,6/75 ± 7,9                                    |
| День 14<br>Day 14       | 95,44 ± 1,80                               | 36,64 ± 0,15                                   | 123 ± 10,6/76 ± 5,9                                     | 95,72 ± 2,56                                    | 36,63 ± 0,24                                   | 121 ± 6,1/74 ± 7,3                                    |

**Примечание.** \**p* < 0,05 – статистически значимые различия средних значений между группами;  
 (\**p* < 0,10 – тенденция к достоверным различиям средних значений между группами;  
 (\*\**p* < 0,10 – тенденция к достоверным различиям изменений по сравнению с исходным значением между группами;  
 SpO<sub>2</sub> – уровень насыщения крови кислородом;  
 T<sub>тела</sub> – температура тела;  
 АД – артериальное давление.  
**Note.** \**p* < 0,05 – statistically significant differences in mean values between groups;  
 \*\**p* < 0,05 – statistically significant differences in changes compared with the baseline value between groups;  
 (\**p* < 0,10 – tendency towards significant differences in mean values between groups;  
 (\*\**p* < 0,10 – tendency towards significant differences in changes compared with the baseline value between groups;  
 SpO<sub>2</sub> – oxygen saturation level;  
 T<sub>body</sub> – body temperature;  
 BP – blood pressure.

Таблица 3. Сравнительная оценка прогрессирования заболевания  
 Table 3. Comparative assessment of disease progression

| Параметры<br>Indicators                                  | Основная группа<br>Study group<br>(n = 18) | Контрольная группа<br>Control group<br>(n = 18) |
|--|--|---|
| Переведено в ОРИТ<br>Transferred to RICU<br>n (%)        | 0 (0) <sup>(*)</sup>                       | 3 (15) <sup>(*)</sup>                           |
| Не переведено в ОРИТ<br>Not transferred to RICU<br>n (%) | 18 (100) <sup>(*)</sup>                    | 15 (85) <sup>(*)</sup>                          |

**Примечание.** *p* > 0,05 для всех сравниваемых характеристик;  
 (\**p* < 0,10 – тенденция к достоверным различиям средних значений между группами;  
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.  
**Note.** *p* > 0,05 for all compared characteristics;  
 (\**p* < 0,10 – tendency towards significant differences in mean values between groups;  
 RICU – resuscitation and intensive care unit.

## Обсуждение

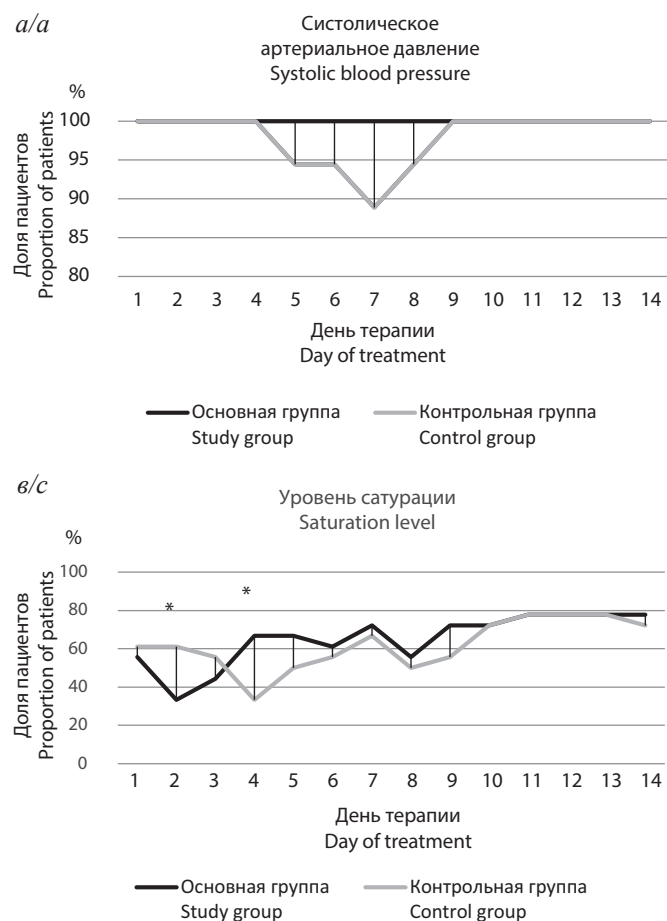
Несмотря на то что изначально в первые дни терапии количество исследуемых с отклонением по насыщенности кислородом (сатурации) крови (SpO<sub>2</sub>) в контрольной группе было меньше (во 2-й день выявлено статистически значимое различие по доле больных с нормальными значениями этого показателя в пользу группы контроля), к 4-му дню лечения это распределение кардинально изменилось. В основной группе более половины участников продемонстрировали нормальные значения SpO<sub>2</sub>, превышающие 94% [25]. Сравнительный анализ показал статистически значимую разницу между группами на 4-й день терапии (*p* = 0,03), а к 10-му дню они сравнялись по результатам (см. **рисунок, в**). Начиная с 11-го дня все пациенты обеих групп имели показатели пульсоксиметрии

трии выше 90%, при этом среди тех, кому назначался ИФН-γ, этот порог был достигнут на 9-й день лечения с сохранением на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения.

Важно, что все участники в начале исследования в 89% случаев не требовали респираторной поддержки и дышали самостоятельно. В период терапии на 4–6-й дни отмечалось некоторое ухудшение состояния – около 1/3 больных (28%) в обеих группах были переведены на дополнительную оксигенотерапию через назальный катетер с разной скоростью потока (от 1 до 6 л/мин). На 7-й день доля пациентов, требующих респираторной поддержки, в обеих группах была одинаковой. Через 14 дней лечения в основной группе все пациенты имели самостоятельное дыхание, в контрольной – отмечено повышение доли находящихся на оксигенотерапии (66%). Таким образом, за период наблюдения достигнуты лучшие в сравнении с группой контроля динамические показатели оксигенации.

Кроме того, следует отметить, что пациенты обеих групп в начале исследования имели нормальные либо субнормальные уровни АД (выше 99/69 мм рт. ст.).

В период терапии на 4–6-й дни отмечено некоторое ухудшение этих показателей. На 7-й день в основной группе доля исследуемых со стабильным АД достигла исходной величины, а уже через 1 сут (9-й день лечения) все больные были стабилизированы. В контрольной группе исходные параметры достигнуты не были, но отмечено повышение доли стабилизированных пациентов с 11-го дня терапии (см. **рисунок, а, б**). Таким образом, отмечены лучшие в сравнении с контрольной группой показатели АД на протяжении периода наблюдения. Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимой разницы между группами, однако в 9-й и 10-й дни выявлена тенденция к появлению достоверных различий. Несмотря на то что имеются сведения в пользу прямой корреляции величины АД с частотой развития дыхательной недостаточности [26], полученные в исследовании 2GAM-MACOVID-19 данные говорят об обратной зависимости. Необходимо подчеркнуть, что группы были сопоставимы по количеству участников, принимающих блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ( $p = 0,206$  и  $0,814$  соответственно).



Динамика доли пациентов с нормализованными показателями жизненно важных функций.

(а) систолическое артериальное давление; (б) диастолическое артериальное давление; (в) уровень сатурации; (г) температура тела; \*статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ).

Dynamics of the proportion of patients with normalized indices of vital signs.

(a) systolic blood pressure; (b) diastolic blood pressure; (c) saturation level; (d) body temperature; \*statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

Хотя изначально количество лихорадящих пациентов среди получавших ИФН- $\gamma$  было большим, к 4-му дню терапии у 67% (против 50% в контрольной группе) пациентов отмечены нормальные показатели температуры тела. В дальнейшем после 1-й недели группа исследования показала несколько лучшие результаты по сравнению с контролем. Выявлены достоверные межгрупповые различия в 8-й ( $p(f) = 0,040$ ), 9-й ( $p(f) = 0,038$ ) и 10-й дни ( $p(f) = 0,000$ ) (см. **рисунок, з**).

Несколько более благоприятная динамика стабилизации жизненно важных показателей оказалась ассоциированной с сокращённой длительностью периода лихорадки и продолжительности госпитализации, лучшими показателями общего состояния пациентов и их выживаемости в основной группе [27], что позволяет предположить позитивное влияние ИФН- $\gamma$  на процессы восстановления при среднетяжёлом течении новой коронавирусной инфекции. Особого внимания заслуживает тот факт, что получавшие препарат в дополнение к базовой комплексной терапии основного заболевания не отмечали ухудшения состояния, прогрессирования дыхательной недостаточности и не требовали перевода в ОРИТ.

Важно отметить, что результаты настоящего исследования ограничены небольшим количеством наблюдений (т.е. малой выборкой). При проведении анализа данных отмечено, что различия между группами стремились в части случаев к достижению статистической достоверности, которая может быть установлена при увеличении количества участников.

В данный протокол включались больные с вирусной пневмонией среднетяжёлой степени. С целью получения дополнительных сведений о влиянии ИФН- $\gamma$  на течение COVID-19 в лёгкой форме, когда предполагается наибольшая эффективность его терапевтического воздействия, рекомендовано дальнейшее изучение действия препарата в рамках пострегистрационных клинических исследований.

### Выводы

Добавление ИФН- $\gamma$  к комплексной терапии COVID-19 у пациентов со среднетяжёлой формой заболевания способствует лучшему насыщению крови кислородом и, как следствие, снижению риска потребности в оксигенотерапии к концу 2-й недели пребывания в стационаре. В свою очередь наблюдающаяся на этом фоне более быстрая нормализация температуры тела ведёт к сокращению длительности госпитализации, при этом не требуется перевод в ОРИТ.

Таким образом, результаты исследования 2GAM-MACoVID-19 продемонстрировали повышение эффективности комплексной терапии новой коронавирусной инфекции с использованием рекомбинантного ИФН- $\gamma$ . Положительное воздействие на динамику жизненно важных функций пациентов подтверждается уменьшением периода стационарного лечения. Кроме этого, ни один пациент из группы, где назначался данный препарат, не был переведён в ОРИТ.

Прогресс в лечении больных со среднетяжёлой формой COVID-19 путём дополнения комплексной

терапии рекомбинантным ИФН- $\gamma$  для подкожного и внутримышечного введения может обоснованно расширить ряд существующих методов лечения новой коронавирусной инфекции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2&term=IFN&cntry=&state=&city=&dist=> (accessed December 16, 2020).
2. Dastan F., Nadji S.A., Saffaei A., Marjani M., Moniri A., Jamaati H., et al. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 85(106688): 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.in-timp.2020.106688>. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7275997/pdf/main.pdf> (accessed December 16, 2020).
3. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., et al. Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11:1–6.
4. Koch T., Dahlke C., Fathi A., Kupke A., Krähling V., Okba N.M.A., et al. Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(7): 827–38.
5. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P., et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101623.
6. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506.
7. Hu Z., Song C., Xu C., Jin G., Chen Y., Xu X., et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63(5): 706–11.
8. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M.M., Oude Munnink B.B., et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science.* 2020; 368(6494): 1012–5. [cited 2020 Jun 22] Available from: <https://science.sciencemag.org/content/368/6494/1012> (accessed December 16, 2020).
9. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (80-)*. 2020; 368(6490): 473–4.
10. Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E., McIntyre R.C., Moore P.K., Veress L.A., et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(7): 1752–5.
11. Felsenstein S., Herbert J.A., McNamara P.S., Hedrich C.M. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108448. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448> (accessed December 16, 2020).
12. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) (accessed December 16, 2020).
13. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P., et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(3): 455–64.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005> (accessed December 16, 2020).
14. Hung I.F.N., Lung K.C., Tso E.Y.K., Liu R., Chung T.W.H., Chu M.Y., 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): 1695–704. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4) (accessed December 16, 2020).
15. Torres Acosta M.A., Singer B.D. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(3): 2002049. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02049-2020> (accessed December 16, 2020).
16. Lee A.J., Ashkar A.A. The dual nature of type I and type II interferons. *Frontiers in Immunology*. Vol. 9. Frontiers Media S.A.; 2018. [cited 2020 Jun 23] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254639/> (accessed December 16, 2020).
17. Costa-Pereira A.P., Williams T.M., Strobl B., Watling D., Briscoe J., Kerr I.M. The Antiviral Response to Gamma Interferon. *J. Virol.* 2002; 76(18): 9060–8. [cited 2020 Jun 23] Available from: <https://jvi.asm.org/content/76/18/9060> (accessed December 16, 2020).
18. Rhein B.A., Powers L.S., Rogers K., Anantpadma M., Singh B.K., Sakurai Y., et al. Interferon- $\gamma$  Inhibits Ebola Virus Infection. *PLoS*

- Pathog.* 2015; 11(11): e1005263. [cited 2020 Jun 23] Available from: <https://pmc/articles/PMC4643030/?report=abstract> (accessed December 16, 2020).
19. Sainz B., Mossel E.C., Peters C.J., Garry R.F. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology*. 2004; 329(1): 11–7.
  20. 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; 11(2): 74–80.
  21. Shan L., Fu F., Xue M., Zhu X., Li L., Feng L., et al. Interferon gamma inhibits transmissible gastroenteritis virus infection mediated by an IRF1 signaling pathway. *Arch. Virol.* 2019; 164(11): 2659–69. [cited 2020 Jun 23] Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-019-04362-2> (accessed December 16, 2020).
  22. Myasnikov A., Berns S., Zverev K., Lartseva O., Talyzin P. Efficacy of Interferon Gamma in the Prevention of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19): Results of a Prospective Controlled Trial. *Int. J. Biomed.* 2020; 10(3): 182–8.
  23. Tokin I., Nikiforov V., Shabalkin P., Pimanchev P., Isakova J., Tsvetkov V. Randomized Controlled Parallel-Design Clinical Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Interferon gamma in Treatment of Influenza-Like Infections. *Int. J. Biomed.* 2018; 8(4): 327–32.
  24. Белевский А.С., Бернс С.А., Ларцева О.А., Мясников А.Л., Надарая В.М., Тальзин П.А. Эффективность и безопасность гамма-интерферона при лечении внебольничной пневмонии: результаты открытого рандомизированного исследования IN/100000-317. *Медицина*. 2019; 4: 110–25. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-110-125.
  25. Shenoy N., Luchtel R., Gulani P. Considerations for target oxygen saturation in COVID-19 patients: Are we under-shooting? *BMC Med.* 2020; 18(1): 1–6.
  26. Vicenzi M., Di Cosola R., Ruscica M., Ratti A., Rota I., Rota F., et al. The liaison between respiratory failure and high blood pressure: Evidence from COVID-19 patients. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(1): 2001157.
  27. Мясников А.Л., Бернс С.А., Ершов Ф.И. Опыт клинического применения интерферона гамма в комплексной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(6): 394-401. DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-5-394-401>.
- ### REFERENCES
1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2&term=IFN&cntry=&state=&city=&dist=> (accessed December 16, 2020).
  2. Dastan F., Nadji S.A., Saffaei A., Marjani M., Moniri A., Jamaati H., et al. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 85(106688): 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106688>. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7275997/pdf/main.pdf> (accessed December 16, 2020).
  3. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., et al. Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11:1–6.
  4. Koch T., Dahlke C., Fathi A., Kupke A., Krähling V., Okba N.M.A., et al. Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(7): 827–38.
  5. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P., et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101623.
  6. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506.
  7. Hu Z., Song C., Xu C., Jin G., Chen Y., Xu X., et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63(5): 706–11.
  8. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M.M., Oude Munnink B.B., et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science.* 2020; 368(6494): 1012–5. [cited 2020 Jun 22] Available from: <https://science.sciencemag.org/content/368/6494/1012> (accessed December 16, 2020).
  9. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (80-)*. 2020; 368(6490): 473–4.
  10. Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E., McIntyre R.C., Moore P.K., Veress L.A., et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(7): 1752–5.
  11. Felsenstein S., Herbert J.A., McNamara P.S., Hedrich C.M. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108448. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448> (accessed December 16, 2020).
  12. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) (accessed December 16, 2020).
  13. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P., et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(3): 455–64.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005> (accessed December 16, 2020).
  14. Hung I.F.N., Lung K.C., Tso E.Y.K., Liu R., Chung T.W.H., Chu M.Y., 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): 1695–704. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4) (accessed December 16, 2020).
  15. Torres Acosta M.A., Singer B.D. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(3): 2002049. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02049-2020> (accessed December 16, 2020).
  16. Lee A.J., Ashkar A.A. The dual nature of type I and type II interferons. *Frontiers in Immunology*. Vol. 9. Frontiers Media S.A.; 2018. [cited 2020 Jun 23] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254639/> (accessed December 16, 2020).
  17. Costa-Pereira A.P., Williams T.M., Strobl B., Watling D., Briscoe J., Kerr I.M. The Antiviral Response to Gamma Interferon. *J. Virol.* 2002; 76(18): 9060–8. [cited 2020 Jun 23] Available from: <https://jvi.asm.org/content/76/18/9060> (accessed December 16, 2020).
  18. Rhein B.A., Powers L.S., Rogers K., Anantpadma M., Singh B.K., Sakurai Y., et al. Interferon- $\gamma$  Inhibits Ebola Virus Infection. *PLoS Pathog.* 2015; 11(11): e1005263. [cited 2020 Jun 23] Available from: <https://pmc/articles/PMC4643030/?report=abstract> (accessed December 16, 2020).
  19. Sainz B., Mossel E.C., Peters C.J., Garry R.F. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology*. 2004; 329(1): 11–7.
  20. Sologub T.V., Tokin I.I., Tsvetkov V.V., Deyeva E.G. Possibilities of using interferon-gamma in the complex therapy of patients with chronic hepatitis C. [*Vozможности ispol'zovaniya interferona-gamma v kompleksnoy terapii bol'nykh khronicheskim gepatitom CJ. Infektsionnye bolezni.* 2013; 11 (2): 74–80 (in Russian)].
  21. Shan L., Fu F., Xue M., Zhu X., Li L., Feng L., et al. Interferon gamma inhibits transmissible gastroenteritis virus infection mediated by an IRF1 signaling pathway. *Arch. Virol.* 2019; 164(11): 2659–69. [cited 2020 Jun 23] Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-019-04362-2> (accessed December 16, 2020).
  22. Myasnikov A., Berns S., Zverev K., Lartseva O., Talyzin P. Efficacy of Interferon Gamma in the Prevention of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19): Results of a Prospective Controlled Trial. *Int. J. Biomed.* 2020; 10(3): 182–8.
  23. Tokin I., Nikiforov V., Shabalkin P., Pimanchev P., Isakova J., Tsvetkov V. Randomized Controlled Parallel-Design Clinical Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Interferon gamma in Treatment of Influenza-Like Infections. *Int. J. Biomed.* 2018; 8(4): 327–32.
  24. Belevsky A.S., Burns S.A., Lartseva O.A., Myasnikov A.L., Nadaraya V.M., Talyzin P.A. Efficacy and safety of interferon gamma in the treatment of community-acquired pneumonia: results of an open-label randomized trial IN/100000-317. [*Effektivnost' i bezopasnost' gamma-interferona pri lechenii vnebol'nicnoy pnevmonii: rezultaty otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya IN/100000-317. Meditsina.* 2019; 4: 110–25. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-110-125 (in Russian)].
  25. Shenoy N., Luchtel R., Gulani P. Considerations for target oxygen saturation in COVID-19 patients: Are we under-shooting? *BMC Med.* 2020; 18(1): 1–6.
  26. Vicenzi M., Di Cosola R., Ruscica M., Ratti A., Rota I., Rota F., et al. The liaison between respiratory failure and high blood pressure: Evidence from COVID-19 patients. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(1): 2001157.
  27. 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/10.17816/0869-2106-2020-26-5-394-401>.