

Значение интерферонотерапии при COVID-19 у детей

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, С. Г. ГОРБУНОВ¹, Э. Р. САМИТОВА^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО Российской медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва,

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия

Представлен обзор литературы о роли интерферонов в иммунопатогенезе COVID-19 и клинической эффективности лекарственных препаратов на основе рекомбинантного интерферона-альфа 2b в лечении детей с новой коронавирусной инфекцией. Показано ведущее значение интерферонов как факторов первой линии защиты организма от различных вирусов, в том числе и SARS-CoV-2. Многочисленными исследованиями доказывается целесообразность включения препаратов интерферона в схемы терапии COVID-19 у детей как в качестве комбинаций с противовирусными средствами, так и в виде монотерапии.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, интерферон-альфа 2b, интерферонотерапия, дети

The value of interferon therapy for COVID-19 in children

L. N. Mazankova¹, S. G. Gorbunov¹, E. R. Samitova^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Children's city clinical hospital of Z.A. Bashlyayeva of the Moscow Department of health, Moscow, Russia

The article presents a literature review, which provides data on the role of interferons in the immunopathogenesis of COVID-19 and the clinical efficacy of drugs based on recombinant interferon-alpha 2b in the treatment of children with new coronavirus infection. Shown the leading role of interferons as factors of the first line of defense against various viruses, including SARS-CoV-2. Numerous studies have proven the feasibility of including interferon preparations in COVID-19 therapy regimens in children, both as combinations with antiviral agents and as monotherapy.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, interferon alpha 2b, interferon therapy, children

Для цитирования: Л. Н. Мазанкова, С. Г. Горбунов, Э. Р. Самитова. Значение интерферонотерапии при COVID-19 у детей. Детские инфекции. 2021; 20(1):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-34-38

For citation: L. N. Mazankova, S. G. Gorbunov, E. R. Samitova. The value of interferon therapy for COVID-19 in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(1):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-34-38

Информация об авторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (L. Mazankova), д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней, Российской медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва; MD, Professor, head of the department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow; mazankova@list.ru; orcid.org/0000-0002-0895-6707

Горбунов Сергей Георгиевич (S. Gorbunov), д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней, Российской медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва; MD, Professor of the department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow; gsgsg70@mail.ru; orcid.org/0000-0001-6335-0487

Самитова Эльмира Растворовна (E. Samitova, PhD, Deputy chief doctor on infections), к.м.н., заместитель главного врача по инфекциям ГБУЗ «ДГКБ им З. А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»; samitova_rudn@mail.ru; orcid.org/0000-0003-0380-7515

Эпидемиологическая ситуация в мире, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, продолжает оставаться напряженной. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19. Впервые данное заболевание было выявлено в декабре 2019 года в г. Ухань (КНР), как некий до сих пор неизвестный тип пневмонии [1]. Несмотря на то, что удельный вес детей среди больных COVID-19 составляет всего 1–5%, с первых же дней пандемии остро встал вопрос о терапии в данной возрастной группе этого заболевания. Тактика лечения инфекции COVID-19 у детей описана во многих научных работах и руководствах. Согласно Методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей», изданных Минздравом РФ от 24.04.2020 года, схемы этиопатогенетической терапии включают такие препараты как лопинавир/ритонавир, ремдезивир, фавипиравир, умифеновир, применение которых ограничено возрастным фактором и наличием серьезных побочных явлений. В то же

время в этом документе содержатся рекомендации о включении рекомбинантного интерферона-альфа-2b в схемы терапии детей с легкой и среднетяжелой формами COVID-19 у детей [2].

Необходимость создания высоких концентраций интерферона I типа в периферической крови, особенно в первые часы от начала заболевания для успешного отражения вирусной атаки, элиминации вирусных частиц и противодействия механизмам вирусной блокировки синтеза интерферонов этиопатогенетически оправдано. Методы интерферонотерапии при лечении коронавирусных инфекций и ТОРС-синдрома используются давно. Регулирование производства цитокинов, в частности интерферонов, может быть многообещающей стратегией лечения COVID-19. Интерферон I типа (IFN-I) активирует внутриклеточную защиту от патогенов и влияет на развитие врожденного и адаптивного иммунитета.

В работе X. Denga и соавторов доказано, что при fulminantном развитии COVID-19 происходит угнете-

ние синтеза эндогенного интерферона, в результате чего развивались тяжелые легочные и мультисистемные осложнения [3]. Львов Д.К. с соавторами (2015) показал, что при применении интерфероновых препаратов бетаферона, алферона и веллферона, было достигнуто 100-процентное подавление цитопатического действия коронавируса [4]. Falzarano D. et al. (2013) оценивали влияние интерферона- α 2b и рибавирина на репликацию изолята коронавирусных штаммов nCoV hCoV-EMC/2012 в клетках Vero и LLC-MK2. Авторы убедительно доказали, что штамм коронавируса hCoV-EMC/2012 был чувствителен как к интерферону-альфа 2b, так и к рибавирину в клетках Vero и LLC-MK2, но только при относительно высоких концентрациях [5]. По данным Vanderheiden A. et al. (2020) обработка клеток интерферонами I и III типа подавляет репликацию вируса. Авторы проверили чувствительность SARS-CoV-2 к интерферонам: они обрабатывали культуры рНAE интерферонами I или III типа за 24 часа до заражения, при этом количество вирусной РНК снижалось в три раза по сравнению с зараженными культурами, не обработанными интерферонами, а репликация вируса — на 90%. По мнению авторов, интерфероны усиливают экспрессию генов интерферонового пути, в том числе генов семейства IFIT, кодирующих белки, обладающие антивирусной активностью. Возможно, в этом причина ингибиции размножения вируса в клетках, обработанных интерферонами [6].

Необычайно важное исследование провели Lokugamage K.G. et al. (2020). Авторы оценили чувствительность SARS-CoV-2 к интерферону I типа (IFN-I) относительно исходного SARS-CoV. Согласно проведенным исследованиям, авторы показали, что хотя SARS-CoV-2 поддерживает кинетику репликации вируса, сходную с SARS-CoV в клетке Vero, новый коронавирус гораздо более чувствителен к предварительному воздействию экзогенного интерферона (IFN-I). SARS-CoV-2 в контексте IFN I типа индуцирует фосфорилирование STAT1 и повышенных белков ISG. Напротив — исходный SARS-CoV не имеет доказательств фосфорилирования STAT1 или увеличения белка ISG даже в присутствии предварительной обработки IFN I типа. Затем авторы исследовали компетентные по IFN клетки Calu3 2B4, обнаружив, что у SARS-CoV-2 снижена репликация вируса по сравнению с SARS-CoV и индуцировано фосфорилирование STAT1 на поздних стадиях инфекции. Наконец, авторы исследовали гомологию между SARS-CoV и SARS-CoV-2 в вирусных белках, которые, как показано, являются антагонистами интерферона. Отсутствие открытой рамки считывания (ORF) 3b и значительные изменения в ORF6 позволили предположить, что два ключевых антагониста IFN могут не поддерживать эквивалентную функцию в SARS-CoV-2. Авторы показали, что несколько дней количество вируса в инфицированных, но обработанных интерфероном клетках было в 1000–10 000 раз ниже, чем в таких же инфицированных клет-

ках, но предварительно не обработанных интерфероном. Исходный вирус SARS-CoV, напротив, практически нечувствителен к интерферону. Полученные результаты выявляют ключевые различия в восприимчивости к ответу IFN-I между SARS-CoV и SARS-CoV-2. В связи с продолжающейся вспышкой COVID-19 различия между SARS-CoV-2 и оригинальным SARS-CoV могут быть использованы для информирования о прогрессировании заболевания и возможных вариантах лечения. Кроме того, эти результаты могут иметь ключевое значение для разработки модели на животных, а также для дальнейшего изучения того, как SARS-CoV-2 модулирует ответ IFN типа I на ранних стадиях инфекции [7].

Исследованиями отечественных и зарубежных ученых установлено, что вирус SARS-CoV-2 высокочувствителен к действию интерферона. Но, как и многие вирусы, SARS-CoV-2 кодирует протеины, которые противодействуют врожденной иммунной защите, в том числе подавляя активность продукции интерферона I типа. В частности вирус SARS-CoV-2 генерирует короткий белок orf8, который кодируется orf3b-последовательностью. Так протеин Orf3b вируса SARS-CoV-2 ингибирует экспрессию гена интерферона- α [8, 9]. Американские исследователи также отметили повышенную чувствительность нового коронавируса SARS-CoV-2 к интерферону I типа, по сравнению с предыдущим штаммом коронавируса SARS-CoV, вызывающего атипичную пневмонию. Важно, что белки обоих вирусов, подавляющие синтез интерферона в организме, наиболее выражены именно в старом вирусе SARS-CoV. Этим объясняется значительно более высокий уровень летальности при атипичной пневмонии, по сравнению с COVID-19 [10].

Об интерферонах I типа, как потенциально эффективном способе лечения COVID-19, сообщили французские ученые. Авторы отмечают эффект от комбинации лопинавира/ритонавира и IFN α 2b, а также от вдыхания паров интерферона в сочетании с рибавирином. Кроме того, они подчеркивают, как и другие ученые из разных стран, что проведенные исследования в формате *in vitro* предполагают, что SARS-CoV-2 может быть значительно более чувствительным к интерферонам I типа, чем другие виды коронавирусов. Комбинация ИФН-I с лопинавиром/ритонавиром, рибавирином или ремдесивиром может повысить его эффективность, поскольку эффективность таких комбинаций наблюдается *in vitro* при заболеваниях, вызванных другими коронавирусами [11].

Клинические исследования у пациентов с COVID-19 показали сильную положительную регуляцию продукции цитокинов и интерферонов при SARS-CoV2-индукционной пневмонии с ассоциированным синдромом «цитокинового шторма». Для борьбы с гипервоспалением, вызванным SARS-CoV2 и «цитокиновым штормом», авторы советуют применять противовирусные препараты прямого действия, вакцины, моноклональные антитела, олигонуклеотиды, пептиды и интерфероны

[12]. R. Channappanavar и A.R. Fehr показали, что введение IFN-I в виде интерферона α 2b в течение 1 дня после инфицирования коронавирусом MERS-CoV (до пика титров вируса), защищало мышей от летальной инфекции, несмотря на снижение экспрессии стимулированного IFN гена (ISG) и гена воспалительного цитокина. В отличие от этого, замедленное лечение ИФН- β не смогло эффективно подавить репликацию вируса: увеличились инфильтрация и активация моноцитов, макрофагов и нейтрофилов в легких, наблюдалась повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, что приводило к смертельной пневмонии при сублетальной инфекции. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что относительное время реакции IFN-I и максимальная репликация вируса являются ключевыми факторами в определении исходов, по крайней мере, у инфицированных мышей. Авторы считают, что для лечения вирусных инфекций в клинических условиях необходимо применение ИФН- α или комбинированной терапии [13].

Французский ученый Sallarda et al. (2020) в своей проблемной статье, посвященной применению интерферона I типа в лечении инфекции COVID-19, дает высокую оценку препаратам на его основе, справедливо считая, что интерферонотерапии уготовано большое будущее. Авторы проводят многочисленные параллели между SARS-CoV-2 и другими известными типами коронавирусов, обсуждают работы коллег, посвященные этой теме и делают однозначный вывод о необходимости применения препаратов интерферона I типа при лечении COVID-19 [14]. По сообщению авторов, примерно 52 современные китайские клинические рекомендации по лечению COVID-19 включают интерфероны в качестве альтернативы комбинированной терапии [15]. В большом научном обзоре китайских ученых, посвященных профилактике и лечению COVID-19, авторы показали, что в основе этих методов лежит потенциальное применение биологических продуктов, таких как интерферон, реконвалесцентная плазма, кишечные микроэкологические регуляторы, вакцины и терапевтические антитела [16]. В настоящее время согласно сообщению ученых в Китае проводятся официальные исследования по сочетанному применению схем для лечения COVID-19, включающих комбинации противовирусных средств и препаратов интерферона-альфа [17]. Chih-Chia Lu et al. (2020) настоятельно советуют применять препараты интерферона при лечении COVID-19 в составе комплексной терапии [18]. Dong L et al. (2020) отводят интерферону I типа, в частности IFN- α важную роль в терапии COVID-19 [19]. Об удачном опыте применения перорального спрея с α -интерфероном, начатым с момента поступления ребенка в стационар, сообщили исследователи из Гуанчжоу (КНР) [20]. Испанские авторы, ссылаясь на китайский опыт, рекомендуют в качестве одного из способов терапии при COVID-19 применение ингаляционного интерферона-альфа в комбинации с лопинавиром/ритонавиром [21].

Комбинированная терапия с интерфероном сократила время носительства коронавируса. Раннее начало комбинированной терапии с применением интерферона бета-1b, лопинавира-ритонавира и рибаверина продемонстрировало более быстрое облегчение симптомов, сокращение времени вирусвыделения и госпитализации у пациентов с COVID-19 по сравнению с режимом лопинавир/ритонавир, сообщают исследователи из Гонконга. Это обнаружилось на небольшой выборке участников с легкими и умеренными симптомами заболевания [22]. Sophie Trouillet-Assant et al. (2020) подчеркивают, что у пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии отмечается высокий уровень смертности, а при исследовании их иммунитета выявляется гетерогенная продукция интерферона- α 2, причем около 20% пациентов в критическом состоянии не могут продуцировать интерферон- α 2, что подчеркивает гетерогенность иммунного ответа и открывает возможности для целенаправленной терапии [23].

Комбинация препаратов лопинавир+ритонавир для лечения COVID-19 не показала ожидаемой эффективности. При этом летальность у пациентов, получающих в качестве комбинированной терапии интерферон была меньше, чем у больных, применяющих только указанную комбинацию препаратов [24]. Согласно проведенным исследованиям во время приема интерферона-альфа 2b (IFN- α 2b) при лечении больных COVID-19, ни у одного из пациентов не развился острый респираторный дистресс-синдром, ни один из пациентов не нуждался в проведении интенсивной терапии [25].

П.Г. Дерябин и В.В. Зарубаев (2014) для лечения и профилактики коронавирусной инфекции с успехом использовали препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b под коммерческим наименованием Гриппферон®, который подавлял как прямую репликацию коронавируса в культуре, так и снижал инфекционность вирусного потомства. В слабой степени этот эффект сохранялся до концентраций 125 и 100 МЕ/мл. В результате проведенных исследований получены данные, свидетельствующие о наличии у препарата Гриппферон прямой ингибирующей активности в отношении коронавируса человека. Эта активность проявлялась как в дозозависимом снижении репликации вируса в присутствии препарата, так и в снижении инфекционного титра вирусного потомства и сопровождалась высоким химиотерапевтическим индексом [26]. Е.С. Кешиян с соавт. (2013) отметили высокую клиническую эффективность препарата ВИФЕРОН® при лечении ОРВИ различной этиологии, в том числе и коронавирусной инфекции. Авторы показали, что на фоне применения препарата ВИФЕРОН положительный эффект отмечался в 86,6% больных. Авторами показано, что ВИФЕРОН-гель прежде всего препятствует активному проникновению вирусов в эпителиальные ткани. Кроме того, препарат характеризуется умеренным бактериостатическим действием [27]. Согласно методическим рекомендациям Департамента здравоохранения г. Москвы «Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респира-

торных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона» (2011), использование препарата ВИФЕРОН в лечении различных форм ОРВИ, включая коронавирусную инфекцию, признано целесообразным и эффективным [28].

Группе врачей из Китая и Канады удалось побороть коронавирусную инфекцию, используя лекарственное средство — синтетическую версию интерферона альфа-2b. В рамках последних экспериментов с участием 77 добровольцев, интерферон альфа-2b протестировали на людях с коронавирусной инфекцией. Известно, что коронавирус остается в организме примерно 20 дней с момента заражения. Но синтетический интерферон- $\alpha 2b$ сократил это время примерно на неделю. Эффект проявлялся среди и молодых, и пожилых пациентов. Авторы применяли интерферон- $\alpha 2b$ (IFN- $\alpha 2b$) по 5 мЕд/день, умифеновир (арбидол) по 200 мг в день или комбинацию IFN- $\alpha 2b$ плюс арбидол. Лечение IFN- $\alpha 2b$ с арбидолом или без него значительно уменьшало продолжительность обнаруживаемого вируса в верхних дыхательных путях и параллельно уменьшало продолжительность повышенных уровней в крови для маркеров воспаления интерлейкина-6 и С-реактивного белка. Эти данные свидетельствуют о том, что IFN- $\alpha 2b$ следует дополнительно исследовать в качестве терапии в случаях COVID-19 [29]. Gruber C. показал, что по сравнению с легкими или умеренными случаями COVID-19, тяжелые и критические больные пациенты имеют глубоко нарушенный ответ на интерферон I типа, несмотря на сопоставимые вирусные нагрузки, измеренные с помощью назального мазка. Кроме того, клиническая тяжесть коррелировала с увеличением сигнатур интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (TNF) и хемокинов. Эти результаты показывают, что интерферон типа I может быть перспективным для прогностических и терапевтических стратегий [30].

Коллективом авторов в мае текущего года доказано, что терапия IFN- $\alpha 2b$ сокращает продолжительность коронавирусной инфекции. Были проведены точные измерения параметров с учетом пола, возраста пациентов, степени тяжести заболевания, уровня вирусного клиренса, оценено состояние цитокинового пула и функциональность биомаркеров. COVID-19 лечили небулизированным IFN- $\alpha 2b$, арбидолом (200 мг/день) или их комбинацией. Оказалось, что лечение IFN- $\alpha 2b$ с арбидолом или без него значительно сокращает сроки обнаружения вируса в верхних дыхательных путях, при этом параллельно снижается длительность повышенного содержания в крови маркеров воспаления, таких как IL-6 и С-реактивный белок. Полученные результаты свидетельствуют о том, что препараты экзогенного IFN- $\alpha 2b$ следует дополнительно изучать в качестве активного лечебного средства при терапии COVID-19 [31].

Заключение

Таким образом, лечение COVID-19 у детей является актуальной проблемой как отечественного, так и мирового здравоохранения. Рассмотренные в данном

обзоре сведения позволяют с уверенностью сказать, что уровень научной проработки проблемы достаточно высок. Мировое сообщество не стоит на месте в вопросах создания новых подходов к терапии инфекции, на основе современных знаний и технологий. Многие иностранные и отечественные авторы подтверждают известный тезис о том, что важнейшими элементами врожденной противовирусной защиты организма являются интерфероны I типа (ИФН- α , ИФН- β), продуцируемые всеми ядерными клетками в ответ на внедрение чужеродной генетической вирусной информации, которые обеспечивают экспрессию интерфероностимулированных генов для потенцирования противовирусных адаптивных реакций в инфицированных и близайших неинфицированных клетках, таких как стимуляция антигенпрезентирующих функций макрофагов, увеличение продукции цитокинов, усиление активности натуральных киллеров (NK-клеток) и дендритных клеток.

Важно отметить, что повышение продукции ИФН I типа, в частности ИФН- α , наблюдается через 30—40 минут после вирусного внедрения в клетку, при этом в периферической крови увеличение концентрации этого цитокина можно определить уже через 2—8 часов от начала вирусной атаки. Следовательно, ИФН является первым, генетически-детерминированным фактором иммунного ответа, проявляющим свою активность буквально с первых минут и часов от начала инфекционного процесса: ИФН- α стимулирует активность макрофагов и NR-клеток, подавляет пролиферацию Т и В-лимфоцитов. Таким образом, патогенез многих респираторных вирусных инфекций, в том числе COVID-19 напрямую связан с процессом врожденной реакции организма на внедрение вируса, характеризующимся увеличением концентрации ИФН- α в первые часы заболевания и ее снижением до нормальных значений в период реконвалесценции. В этой связи, назначение противовирусных препаратов, на основе рекомбинантных интерферонов- $\alpha 2b$ и как в качестве профилактических, так и лечебных средств, этиологически и патогенетически оправдано.

Литература/References:

1. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA*. 2020; 323(8): 707–708. <https://doi.org/10.1001/jam>
2. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». МЗ РФ, 24.04.2020. [Methodical recommendations "Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children." Ministry of Health of the Russian Federation, 04.24. 2020. (In Russ.)]
3. Xiaobing Denga, Xiaoyu Yub, Jianfeng Peic. Regulation of interferon production as a potential strategy for COVID-19 treatment. Cornell University, Submitted on 2 Mar 2020, arXiv: 2003.00751v1 [q-bio.MN] for this version
4. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015; 4:35–42. [Lvov D.K., Kolobukhina L.V., Deryabin P.G. Coronavirus infection.

- Severe acute respiratory syndrome. *Infectious Diseases: News, Opinions, Education.* 2015; 4:35–42. [In Russ]]
5. Darryl Falzarano, Emmie de Wit, Cynthia Martellaro Inhibition of novel coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci. Rep.* 2013; 3:1686.
6. Vanderheiden A. et al. Type I and Type III IFN Restrict SARS-CoV-2 Infection of Human Airway Epithelial Cultures. *BioRxiv* 2020.05.19.105437; DOI: 10.1101/2020.05.19.105437.
7. Lokugamage K.G., Schindewolf C., Menachery V.D. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.
8. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. Здоровье ребенка. 2020; 15(2):133–144. [Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A. Pathogenesis of COVID-19. Zdorov'e Rebenka. 2020; 15(2): 133–144. (In Russ)] doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598
9. Wong H.H., Fung T.S., Fang S., Huang M., Le M.T., Liu D.X. Accessory proteins 8b and 8ab of severe acute respiratory syndrome coronavirus suppress the interferon signaling pathway by mediating ubiquitin-dependent rapid degradation of interferon regulatory factor 3. *Virology.* 2018;515:165–175. doi:10.1016/j.virol.2017.12.028.
10. Kumari G. Lokugamage1, Adam Hage1, Craig Schindewolf1, Ricardo Rajsbaum, Vineet D. Menachery SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.
11. Erwan Sallarda, François-Xavier Lescureb, , Yazdan Yazdanpanahb, France Mentreb, Nathan Peiffer-Smadjab Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research.* 2020; 178: 104791.
12. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. ABSTRACT, *Cytokine and Growth Factor Reviews*, Received 11 April 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cytoogr.2020.05.002>.
13. Channappanavar R., Fehr A. R. et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. <https://www.jci.org/articles/view/126363>.
14. Sallarda E., Lescureb F-X., Yazdanpanahb Y.,c, Mentreb F, Nathan Peiffer-Smadjab N.Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research.* 2020; 178: 104791, Received 26 March 2020; Accepted 3 April 2020.
15. James M. Sanders, Marguerite L. Monogue, Tomasz Z. Jodlowski, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)A Review. *JAMA.* 2020; 323(18):1824–1836. doi:10.1001/jama.2020.6019.
16. Cai-Xia Yan , Jia Li, Xin Shen , Li Luo, Yan Li , Ming-Yuan Li Biological Product Development Strategies for Prevention and Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban – 2020, Mar.; 51(2):139–145.* DOI: 10.12182/20200360506.
17. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alphain in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. 2020-03-02, ChiCTR2000029387.
18. Chih-Chia Lu , Mei-Yu Chen , Yuh-Lih Chang Potential Therapeutic Agents Against COVID-19: What We Know So Far. *J Chin. Med. Assoc.* 2020 Apr 1;10.1097/JCMA.0000000000000318. Online ahead of print. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318.
19. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.* 2020; 14:58–60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.
20. Yi Xu, Xufang Li, Bing Zhu et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine.* 2020; 26:502–505.
21. Cristina Calvoa, Milagros García López-Hortelanoa, Juan Carlos de Carlos Vicente, Jose Luis Vázquez Martínez, Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus, colaboradores con el Ministerio de Sanidad. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infec-
- tion by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. SPANISH ASSOCIATION OF PEDIATRICS, *Anales de Pediatría (English version).* 2020; 92(4, April): 241.e1-241.e11 <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.02.002>.
22. Ivan Fan-Ngai Hung, Kwok-Cheung Lung, Eugene Yuk-Keung Tso, Raymond Liu 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. *The Lancet,* Published:May 08, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4).
23. Sophie Trouillet-Assant, Alexandre Gaymard, Sylvie Pons, Jean-Christophe Richard et al. Type I IFN Immunoprofiling in COVID-19 Patients. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2020, Apr., 29; S0091-6749 (20):30578–9.
24. Lindsey R. Baden, M.D., Eric J. Rubin, M.D., Ph.D. Covid-19 — The Search for Effective Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:1851–1852, doi: 10.1056/NEJMMe2005477.
25. Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, Zi-Hao Wang, Scott J. Tebbutt, Tobias R. Kollmann, Eleanor N. Fish Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.*, 15 May, 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.
26. Дерябин П.Г., Зарубаев В.В. К вопросу о коронавирусной инфекции и перспективах профилактики и лечения препаратами интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного. Инфекционные болезни, 2014; 12(3): 32–34. [Deryabin P.G., Zarubaev V.V. On the issue of coronavirus infection and the prospects for prevention and treatment with recombinant human interferon alpha-2b. *Infektsionnyye Bolezni=Infectious Diseases*, 2014; 12 (3): 32–34. (In Russ)]
27. Кешишян Е.С., Зенина О.М., Кушнарева М.В. Эффективность местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста в общесоматических отделениях. Эффективная фармакотерапия. 2013; 50:50–54. [Keshishyan E.S., Zenina O.M., Kushnareva M.V. The effectiveness of local immunoprophylaxis of acute respiratory infections in young children in general somatic departments. *Effektivnaya Farmakoterapiya=Effective Pharmacotherapy.* 2013; 50: 50-54. (In Russ)]
28. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона: Методические рекомендации. Департамент здравоохранения города Москвы, 2011. [Rationale, experience of treatment and prevention of acute respiratory viral infections with recombinant interferon preparations: Methodical recommendations. Moscow City Health Department, 2011. (In Russ)]
29. Qiong Zhou1, Virginia Chen2, Casey P. Shannon2, Xiao-Shan Wei1, Xuan Xiang1,Xu Wang1, Zi-Hao Wang1, Scott J. Tebbutt 2,3, Tobias R. Kollmann4 and Eleanor N. Fish Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.*, 15 May 2020, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.
30. Conor Gruber Impaired Interferon Signature in Severe COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Apr. 30;1, DOI: 10.1038/s41577-020-0335-0.
31. Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang,Xu Wang, Zi-Hao Wang, Scott J. Tebbut, Tobias R. Kollmann4 and Eleanor N. Fish Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Frontiers in Immunology* , May 2020, Volume 11, Article 1061.

Статья поступила 11.01.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.