

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041800**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.12.05**
- (21) Номер заявки  
**202290581**
- (22) Дата подачи заявки  
**2022.03.11**
- (51) Int. Cl. *A61K 31/404* (2006.01)  
*A61K 31/202* (2006.01)  
*A61K 31/4965* (2006.01)  
*A61P 31/14* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

---

- (31) **2021106530**
- (32) **2021.03.13**
- (33) **RU**
- (43) **2022.09.30**
- (71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:  
**КИСЕЛЁВ ВСЕВОЛОД ИВАНОВИЧ  
(RU)**
- (56) **RU-C1-2537025  
WO-A2-2008019357  
МАТВЕЕВ А.В. и др. Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19. КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА, 2020, № S4, с. 106-114. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114 аннотация, с. 107, 1 колонка, последний абзац, с.113, 1 колонка, первый абзац**
- (74) Представитель:  
**Пилишкина Л.С. (RU)**

- 
- (57) Изобретение относится к области медицины и может быть использовано при лечении коронавирусной инфекции легкой и средней степени тяжести. Способ лечения заключается в применении лекарственного средства, содержащего 3,3'-дииндолилметан, рыбий жир типа А и полисорбат 80 при соотношении масс компонентов 15:2:58. Средство вводят в дозах 3,3'-дииндолилметана от 1200 до 2400 мг/сут в первые 2-3 дня, далее 600-900 мг/сут в течение 4-10 дней. Средство вводят в виде монотерапии или в комбинации с противовирусным препаратом на основе фавипиравира. Изобретение позволяет расширить арсенал средств лечения коронавирусной пневмонии, а именно разработать способ лечения коронавирусной пневмонии с использованием лекарственного средства на основе 3,3'-дииндолилметана с высокой биодоступностью.

**B1**

**041800**

**041800**

**B1**

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано при лечении коронавирусной инфекции легкой и средней степени тяжести.

COVID-19 (от англ. Coronavirus disease 2019) - новое эпидемическое инфекционное заболевание, характеризующееся сравнительно высокой контагиозностью и вероятностью развития жизнеугрожающих осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома, острой дыхательной и полиорганной недостаточности. Возбудитель заболевания - оболочечный зоонозный РНК-вирус SARS-CoV-2 - относится к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, как и известные ранее вирусы SARS-CoV и MERS-CoV, которые вызывают тяжелый острый респираторный синдром и ближневосточный респираторный синдром соответственно.

Клинические проявления COVID-19 варьируют от легкой и среднетяжелой (пневмония без нарушения сатурации O<sub>2</sub>; суммарно - 81% всех случаев) до тяжелой (14% случаев; сатурация O<sub>2</sub> 89-93%) и крайне тяжелой (5% случаев; сатурация ≤88%, острая дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, шок) степени. Клиническая картина острой респираторной вирусной инфекции с сильной лихорадкой, сухим кашлем, нарушениями дыхания, на фоне лимфо- и тромбоцитопении, нормального прокальцитонина, повышенных показателей ферритина, цитокинов и С-реактивного белка в крови с признаками билатеральной, полисегментарной пневмонии и очагами "матового стекла" и участками консолидации на компьютерной томографии даже при отсутствии неблагоприятного эпидемиологического анамнеза позволяет с высокой долей вероятности поставить диагноз COVID-19 и госпитализировать пациента в инфекционный изолятор, не дожидаясь результатов ПЦР-диагностики.

На основании клинической картины развития COVID-19 у пациентов с тяжелой формой заболевания можно сделать вывод, что наибольшую угрозу для жизни представляет не инфекция как таковая, а следующий за ней цитокиновый шторм [Tisoncik J.R., Korth M., Simmons C.P., et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012; 76(1):16-32, Zhang C., Wu Z., Li J.W., et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020:105954]. Этот феномен, представляющий собой выброс иммунокомпетентными клетками большого количества цитокинов (преимущественно провоспалительной направленности), наблюдается при ряде инфекционных заболеваний (птичий грипп, SARS, стрептококковая инфекция, хантавирусная инфекция) [Tisoncik J.R., Korth M., Simmons C.P., et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012; 76(1):16-32]. Полностью причины инициации цитокинового шторма и детальная картина его развития неясны, однако известно, что он характеризуется высокими концентрациями таких цитокинов, как IL-1β, IFNγ, IL6, TNFα и др. В качестве компенсаторного механизма повышается также и концентрация иммуносупрессивного цитокина IL10. Важным является вопрос о том, какой из цитокинов стоит выше в каскаде иммунологических реакций и запускает основные процессы цитокинового шторма. Блокада именно такого мастер-регулятора цитокинового шторма позволит эффективнее предотвращать или купировать это состояние [Wong et al., Insights into the immuno-pathogenesis of acute respiratory distress syndrome, *Ann Transl. Med.* 2019; 7(19):504, Miriam Merad and Jerome C. Martin, Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages, *Nat. Rev. Immunol.* (2020); 20(6):355-362].

Лекарственную терапию COVID-19 можно разделить на этиотропную, с которой начинают лечение в попытке минимизировать количество инфицированных клеток и свободного вируса, а также терапию осложнений, прежде всего купирование так называемого цитокинового шторма. Средства терапии в зависимости от этапа заболевания должны в значительной степени отличаться: если стимуляция иммунной системы в начале терапии оправдана, то по мере развития цитокинового шторма она может быть вредной.

Этиотропная терапия.

Среди потенциально этиотропных препаратов, применяемых в различных странах для лечения COVID-19, следует отметить лопинавир + ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин, препараты интерферонов, умифеновир, ремдесивир, фавипиравир [Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 5 (08.04.2020). М.: Минздрав РФ, 2020. 122 с.

В России в 2020 г. зарегистрировано сразу несколько препаратов под различными торговыми наименования на основе одного действующего вещества фавипиравира, который успешно применялся в Японии для лечения гриппа. Для лекарственного средства под названием Авифавир установлено, что оно эффективно угнетает вирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19 при концентрации 9,72 мкг/мл в живом организме. Подробнее: <https://medside.ru/avifavir>.

Купирование цитокинового шторма.

Как мы уже упоминали ранее, ключевой индуктор цитокинового шторма при COVID-19 пока не ясен, однако можно предполагать, что блокаторы основных провоспалительных цитокинов способны снижать тяжесть течения заболевания. Обсуждается возможность использования ингибиторов янускиназы (janus-kinase, JAK), таких как барицитиниб, федратиниб и руксолитиниб [Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier:

NCT04321993; Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020].

В качестве потенциального средства смягчения цитокинового шторма китайские исследователи указывают на мелатонин, ссылаясь на его противовоспалительные свойства [Zhang R., Wang X., Ni L., et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020 Mar 23;117583].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют аргументированные стандарты лечения этого заболевания. Стоит напомнить, что патологические процессы, развивающиеся в организме инфицированного человека, условно можно разделить на три фазы. 1 фаза вирусной инфекции, при которой регистрируется активная репликация вируса при отсутствии клинической симптоматики или с симптомами легкой формы ОРЗ. На этой фазе могли бы помочь противовирусные или иммуномодулирующие лекарственные средства. Однако бессимптомное течение заболевания не дает повода для начала лечения вследствие чего эта фаза часто переходит фазу 2, так называемую легочную. На этой стадии наблюдаются более выраженные симптомы (кашель, одышка, повышение температуры тела) Развитие этой фазы процесса вероятнее всего уже не зависит от дозы и активности вируса, а, следовательно, назначение этиотропных препаратов (даже при их наличии) может не оказывать существенный терапевтический эффект.

Дело в том, что на этой стадии патологического процесса развиваются гиперреактивные реакции так называемый "цитокиновый шторм", который сопровождается неконтролируемым выбросом различного типа цитокинов. В результате развития этой фазы патологического процесса развивается фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром, который в 8,5% случаев приводит к полиорганной недостаточности и наступает фаза 3, которая несет серьезную угрозу жизни и здоровью [Wagner Gouvea dos Santos, Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 129 (2020) 110493, Velazquez-Salinas et al., The Role of Interleukin 6 During Viral Infections, *Frontiers in Microbiology* (2019); 10:1057, Tang et al., Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies, *Frontiers in Immunology* (2020) Volume 11|Article 1708].

При отсутствии эффективных этиотропных препаратов важнейшим направлением терапии является терапия цитокинового шторма. В настоящее время при терапии COVID-19 запущены клинические испытания блокаторов цитокинов или их рецепторов для IL6 (сарилумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб) [Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04315298; Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04321993; Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients with COVID-19. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04315298; Treatment of COVID-19 Patients with Anti-interleukin Drugs (COV-AID). *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04330638; A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical trial registry: ChiCTR2000029765. ChiCTR; 2020], IL-1 $\beta$  (анакинра) [Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (COV-AID). *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04330638, Efficacy and Safety of Emapalumab and Anakinra in Reducing Hyperinflammation and Respiratory Distress in Patients with COVID-19 Infection. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04324021], IFN $\gamma$  (эмапалумаб) [Efficacy and Safety of Emapalumab and Anakinra in Reducing Hyperinflammation and Respiratory Distress in Patients with COVID-19 Infection. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04324021], TNF $\alpha$  (адалимумаб) [A clinical study for the efficacy and safety of Adalimumab Injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19)].

Недостатком этих препаратов (а все они разработаны на основе гуманизированных моноклональных антител) является их дороговизна. Кроме того, являясь препаратами таргетного действия, каждый из них способен блокировать только один из цитокинов, тогда как при цитокиновом шторме наблюдается выброс широкого спектра провоспалительных молекул. Более перспективным подходом является использование препаратов, блокирующих внутриклеточные сигнальные пути, которые запускают синтез широкого спектра цитокинов [Moses M. Kasembeli et al., Contribution of STAT3 to Inflammatory and Fibrotic Diseases and Prospects for its Targeting for Treatment, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2299:X, Wei Luo et al., Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19, *Trends Pharmacol Sci* (2020); 41(8):531-543]. Сегодня хорошо известно, что одним из основных пусковых механизмов синтеза цитокинов является Янус-киназа и факторы транскрипции семейства Stat и NF $\kappa$ B [Wei Luo et al., Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19, *Trends Pharmacol Sci* (2020);41(8):531-543, Roca Suarez A.A., Van Renne N., Baumert T.F., Lupberger J. (2018) Viral manipulation of STAT3: Evade, exploit, and injure. *PLoS Pathog* 14 (3): e1006839]. Поэтому одновременное ингибирование этих факторов могло бы дать более выраженный терапевтический эффект. Важнейшим фактором развития легочной недостаточности является фиброз, который запускается провоспалительными цитокинами через активацию эпителиально-мезенхимального перехода [Ademola S. Ojo. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies, *Hindawi Pulmonary Medicine* (2020), Article ID 6175964]. Эпителиальные клетки легочных альвеол приобретают признаки мезенхимальных клеток, которые легко превращаются в фибробласты. Другим важным индуктором активации эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) является фактор, индуцируемый гипоксией (HIF1). Поэтому

лечение этой фазы патологических процессов требует подавления как HIF, так эпителиально-мезенхимального перехода для предотвращения фиброзных изменений в легочной ткани [Uddalak Bhargadwaj et al., Targeting Janus Kinases and Signal Transducer and Activator of Transcription 3 To Treat Inflammation, Fibrosis, and Cancer: Rationale, Progress, and Caution, *Pharmacol Rev* (2020) 72:486-526].

Еще один фактор патогенеза при поражении легких во время вирусной инфекции это повышенное тромбообразование и нарушение микроциркуляции в легких [Jie Wang et al., Dysfunctional Coagulation in COVID-19: From Cell to Bedside, *Adv Ther* (2020) 37(7):3033-3039].

Известен способ лечения, подавления или предотвращения выброса цитокинов или липидов у субъекта или лечения, подавления или предотвращения заболевания или состояния, вызванного выбросом цитокинов или липидов, вызванного, в том числе, коронавирусом человека, причем способ включает введение субъекту двойного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и растворимой эпоксициклооксигеназы (сЭГ), или ингибитора ЦОГ-2 и ингибитора сЭГ (WO 2020/146770 A1, 16.07.2020). Данный способ принят за прототип. Авторы исследуют возможность лекарственной коррекции гиперсекреции цитокинов при различных состояниях, включая бактериальные и вирусные инфекции, злокачественные новообразования различной локализации и проблемы гиперсекреции цитокинов при их химиотерапии, цитокиновый шторм, индуцированный алкоголем, также является предметом их интереса. Можно согласиться, что все эти состояния имеют общие механизмы развития, однако не настолько, чтобы одновременное ингибирование циклооксигеназы и растворимой эпоксициклооксигеназы могли бы оказать выраженный терапевтический эффект. Авторы приводят экспериментальные доказательства *in vitro* своей концепции терапии цитокинового шторма. Однако большинство из них традиционны и отличаются только использованием других ингибиторов. Подобные исследования были проведены многократно с применением самых разных ингибиторов как химической, так и биологической природы, однако до настоящего времени не привели к созданию эффективных протоколов лечения этого синдрома в клинической практике.

Технической проблемой, решаемой настоящим изобретением, явилось расширение арсенала средств лечения коронавирусной инфекции, а именно разработка способа лечения коронавирусной инфекции с использованием лекарственного средства на основе 3,3'-дииндолилметана с высокой биодоступностью.

Техническая проблема решается способом лечения коронавирусной инфекции легкой и средней степени тяжести, заключающимся в применении лекарственного средства, содержащего 3,3'-дииндолилметан, рыбий жир типа А и полисорбат 80 при соотношении масс компонентов 15:2:58, при этом средство вводят в дозах 3,3'-дииндолилметана от 1200 до 2400 мг/сут в первые 2-3 дня, далее 600-900 мг/сут в течение 4-10 дней.

При этом указанное средство можно вводить в виде монотерапии либо в комбинации с противовирусным препаратом на основе фавипирира.

Ранее нами была разработана лекарственная форма на основе дииндолилметана (ДИМ) для лечения гриппа и ОРЗ, содержащее 3,3'-дииндолилметан, рыбий жир типа А и полисорбат 80 при соотношении компонентов, мас. %: 3,3'-дииндолилметан 9-20, рыбий жир типа А 1-10, полисорбат 80 остальное [RU 2537025 С1, опуб. 27.12.2014].

Основанием для использования ДИМ в качестве фармакологически активного вещества послужил тот факт, что ДИМ ингибирует широкий спектр молекул, участвующих в развитии воспалительных реакций при респираторных вирусных инфекциях верхних дыхательных путей и легких. В частности, ДИМ ингибирует активность Янус-киназы и препятствует активации фактора Stat3 [Prabodh K. Kandala, Sanjay K. Srivastava, Regulation of Janus-activated kinase-2 (JAK2) by diindolylmethane in ovarian cancer *in vitro* and *in vivo*, *Drug Discoveries & Therapeutics* 2012; 6(2):94-101]. Для ДИМ описана способность блокировать транслокацию ядерного фактора транскрипции в клеточное ядро [V.L. Maruthanila et al., Attenuation of Carcinogenesis and the Mechanism Underlying by the Influence of Indole-3-carbinol and Its Metabolite 3,3'-Diindolylmethane: A Therapeutic Marvel, *Advances in Pharmacological Sciences* (2014) 4:832161]. ДИМ способен подавлять воспалительные реакции на системном уровне при использовании разных экспериментальных моделей [Song et al., Dietary diindolylmethane suppresses inflammation-driven lung squamous cell carcinoma in mice, *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015; 8(1):77-85]. Важным механизмом действия ДИМ является его способность ингибировать эпителиально-мезенхимальную транзицию и препятствовать образованию фиброза [Joomin Lee (2019) 3,3'-Diindolylmethane Inhibits TNF- $\alpha$ - and TGF- $\beta$ -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer Cells, *Nutrition and Cancer*, 71:6, 992-1006]. Гипоксияиндуцируемый фактор также является мишенью для действия ДИМ [Riby et al., 3,3'-Diindolylmethane reduces levels of HIF-1 $\alpha$  and HIF-1 activity in hypoxic cultured human cancer cells, *Biochem Pharmacol.* (2008) 1; 75(9):1858-1867]. Кроме того, ДИМ ингибирует избыточную активность фосфотидин-3-инозитольного сигнального пути, который вовлечен в репликацию коронавирусов [A.H. de Wilde et al., Host Factors in Coronavirus Replication, *Current Topics in Microbiology and Immunology* (2018) 419:1-42; Bouhaddou et al., The Global Phosphorylation Landscape of SARS-CoV-2 Infection, *Cell* (2020) 182, 685-712].

ДИМ также ингибирует тромбообразование, нормализуя микроциркуляцию в легочной ткани [Ahmad et al., Targeted Regulation of PDK/Akt/mTOR/NF- $\kappa$ B Signaling by Indole Compounds and their Deriva-

tives: Mechanistic Details and Biological Implications for Cancer Therapy, *Anticancer Agents Med Chem.* (2013) 13(7):1002-1013, Ampofo et al., Targeting the Microcirculation by Indole-3-carbinol and Its Main Derivative 3,3'-diindolylmethane: Effects on Angiogenesis, Thrombosis and Inflammation, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2018, Vol. 18].

Нельзя не упомянуть и о выраженной антиоксидантной активности ДИМ, что немаловажно при лечении воспалительных процессов в легочной ткани [Li et al., *Antioxidant Function of Isoflavone and 3,3'-Diindolylmethane: Are They Important for Cancer Prevention and Therapy?*, *Antioxid Redox Signal* 2013,19(2):139-50]. Таким образом ДИМ является вероятно единственной молекулой, обладающей таким широким спектром терапевтической активности. Несмотря на это в мире отсутствуют лекарственные средства на его основе. Что, вероятно, обусловлено его крайне низкой биодоступностью. Ранее нами была разработана лекарственная форма ДИМ с очень высокой биодоступностью, позволяющей достигать терапевтических концентраций вещества в тканях-мишенях при пероральном применении [Paltsev et al., *Comparative preclinical pharmacokinetics study of 3,3'-diindolylmethane formulations: is personalized treatment and targeted chemoprevention in the horizon?* *The EPMA Journal* (2013), 4:25]. При этом именно в легких удается добиться концентраций, способных контролировать многие патологические процессы [Cynthia A. Thomson, et al., *Chemopreventive properties of Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane in breast cancer: evidence from experimental and human studies diindolylmethane in breast cancer: evidence from experimental and human studies*, *Nutrition Reviews VR* (2016) Vol. 74(7):432-443].

На фиг. 1-4 приведены графики, иллюстрирующие динамику концентраций Интерлейкина-6 (ИЛ-6) в периферической крови пациентов с диагнозом коронавирусная инфекция легкой и средней тяжести на фоне монотерапии Цезароксом по примеру 4.

Пока нет четких руководств, утверждающих, что имеется в виду под легкой, средней или тяжелой степенью тяжести COVID-19. Появилось руководство по классификации болезни в исследовательских работах и эпидемиологических отчетах, но нельзя назвать его конкретным.

Симптомы при легкой степени тяжести коронавирусной болезни COVID-19:

повышение температуры до 37,8°C,

утрата обоняния,

усталость, мышечные боли или головная боль,

в некоторых случаях боль в горле или насморк,

нет выраженной одышки.

Симптомы при средней степени тяжести коронавирусной болезни COVID-19:

может быть более сильный кашель,

температура, скорее всего, достигнет или превысит 37,8°C,

одышка от физической нагрузки, даже при подъеме по лестнице. В неподвижном состоянии одышки нет,

незначительная боль при длительном кашле, но отсутствует постоянная боль,

может быть понос (диарея),

может быть головная боль,

могут появиться ранние признаки воспаления легких - одышка более сильная, чем в легкой степени (проявляется только при физической нагрузке),

ощущение усталости, но есть возможность обслуживать себя,

в течение нескольких дней уставшее состояние, нежелание покидать постель,

ухудшение психологического состояния.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами:

Пример 1.

В табл. 1 представлен состав лекарственного средства Цезарокс.

Таблица 1

Состав на одну капсулу	
Дииндолилметан ЛРС-008334/10-180810	150 мг
Рыбий жир типа А (Омега-3) ФС-42-2772-99, ФР 2007	20 мг
Вспомогательные вещества	
Полисорбат 80 (ЕР 2007)	580 мг
Масса содержимого капсулы	750 мг

Капсулы твердые желатиновые № 00	119 мг
Желатин фармацевтический (ЕР 2007)	7 мг
Краситель Е141 (К875 Медный хлорофиллин )	1,5 мг
Масса капсулы с содержимым	862 мг

Пример 2.

Клиническая апробация схем лечения коронавирусной инфекции. Исследование проводилось на 4 группах пациентов легкой и средней степени тяжести течения коронавирусной инфекции. Критерии включения пациентов в группы исследования:

мужчины и женщины старше 18 лет, госпитализированные в стационар для лечения;  
инфекция, вызванная SARS-nCoV-2, по данным ПЦР-мазка из носоглотки (допустимо использовать данные, полученные не более 3 дней до подписания согласия);

наличие пневмонии по данным КТ (допустимо использовать данные ранее проведенного обследования, полученные не более 3 дней до подписания согласия);

С-реактивный белок в плазме крови выше 10 мг/л;

наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Пациенты были разделены на 4 группы по 10 человек в каждой.

1-я группа получала стандартную терапию: гидроксихлорохин - по 400 мг 2 раза в сутки в течение 1-го дня, затем по 200 мг 2 раза в день 6 дней (курс 7 дней); антибиотик азитромицин по 0,5 г (1 раз в день) - 7 дней.

2-я группа - Цезарокс (800 мг/сут дииндолилметана на протяжении 3 суток, затем 400 мг/сут дииндолилметана в течение 7 суток); и стандартная терапия.

3-я группа - Цезарокс (1200 мг/сут дииндолилметана на протяжении 3 суток, затем 600 мг/сут дииндолилметана в течение 4 суток); и авифовир в дозировке 1,6 г, дважды в течение первого дня болезни, по 600 мг два раза в день со 2 по 10 день лечения.

4-я группа: монотерапия Цезароксом (2400 мг/сут дииндолилметана на протяжении 2 суток, затем 900 мг/сут дииндолилметана в течение 10 суток).

Во всех группах проводился ежедневный мониторинг клинических параметров, функции дыхания, лабораторных анализов и на 7 сутки делалась контрольная компьютерная томография легких (КТ). Результаты исследования показали, что в группах пациентов 3 и 4 наблюдалась более быстрая позитивная динамика как в клинической картине, так и в лабораторных показателях. В этих группах ни одному из пациентов не понадобилось подключение к аппарату искусственной вентиляции легких ИВЛ. Тогда как в группе 1 и 2 по 2 пациента были подключены к ИВЛ. Результаты КТ в 3 и 4 группах показали или стабилизацию процессов, или регрессию очагов поражения 4 и 5 пациентов соответственно.

Пример 3.

В табл. 2 показано изменение основных параметров заболевания при стандартной терапии и терапии Цезароксом.

Таблица 2

Критерий	Основная группа (монотерапия Цезароксом, пример 2, 4-ая группа)	Контрольная группа (Стандартная терапия, пример 2, 1-ая группа)	Значимость отличий (n=49)
Длительность лихорадки свыше 37,9 градусов (дни)	7,0±2,6	9,3±3,1	0,0001
Сатурация крови кислородом, средний уровень в группе на 14 день терапии (%)	96±4	92±5	0,0014

Снижение уровня С-реактивного белка (день снижения до 1 г/л)	4,2±2,3	5,1±1,9	0,0373
Факт перевода на НИВЛ/ИВЛ (доля в группе)	0,020	0,122	0,0493

#### Пример 4.

Исследование динамики концентраций Интерлейкина-6 (ИЛ-6) в периферической крови пациентов с диагнозом коронавирусная инфекция легкой и средней степени тяжести на фоне монотерапии Цезароксом.

Исследование проводилось на 4 группах пациентов.

Критерии включения пациентов в группы исследования:

мужчины в возрасте 50-65 лет, госпитализированные в стационар для лечения;

инфекция, вызванная SARS-nCoV-2, по данным ПЦР-мазка из носоглотки (допустимо использовать данные, полученные не более 3 дней до подписания согласия);

наличие пневмонии по данным КТ (допустимо использовать данные ранее проведенного обследования, полученные не более 3 дней до подписания согласия);

С-реактивный белок в плазме крови выше 10 мг/л;

ИЛ-6 выше 8 пг/мл.

Пациенты были разделены на 4 группы по 10 человек в каждой. Терапия назначалась в первый день после постановки диагноза.

1-я группа получала стандартную терапию: гидроксихлорохин - по 400 мг 2 раза в сутки в течение 1-го дня, затем по 200 мг 2 раза в день 6 дней (курс 7 дней); антибиотик азитромицин по 0,5 г (1 раз в день) - 10 дней.

2-я группа: Цезарокс (1200 мг/сут дииндолилметана на протяжении 3 суток, затем 600 мг/сут дииндолилметана в течение 10 суток);

3-я группа: Цезарокс (1800 мг/сут дииндолилметана на протяжении 3 суток, затем 700 мг/сут дииндолилметана в течение 10 суток);

4-я группа: Цезарокс (2400 мг/сут дииндолилметана на протяжении 2 суток, затем 900 мг/сут дииндолилметана в течение 10 суток).

Во всех группах проводился ежедневный мониторинг клинических параметров, функции дыхания, лабораторных анализов и на 14 сутки делалась контрольная компьютерная томография легких (КТ). Результаты исследования показали, что в группах пациентов 2, 3 и 4 наблюдалась более быстрая позитивная динамика как в клинической картине, так и в лабораторных показателях. Важно отметить, что в этих группах пациентов наблюдалась стабилизация показателей концентрации ИЛ-6 с последующим снижением (фиг. 1-4). ИЛ-6 является важнейшим фактором развития цитокинового шторма и вирусного поражения легких. Лекарственная коррекция этого параметра позволяет предупредить развитие острого респираторного дистресс-синдрома, несущего серьезную угрозу для жизни пациентов.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

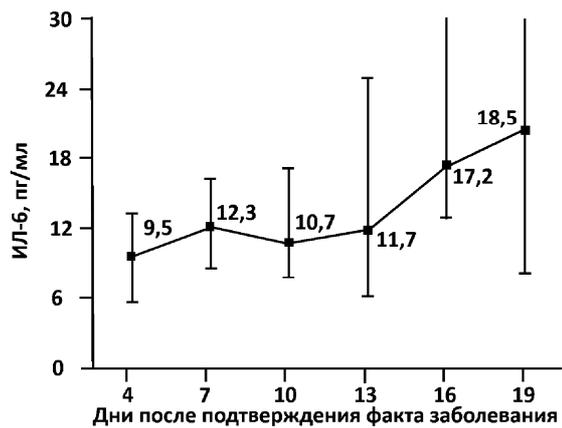
1. Способ лечения коронавирусной инфекции легкой и средней степени тяжести, заключающийся в применении лекарственного средства, содержащего 3,3'-дииндолилметан, рыбий жир типа А и полисорбат 80 при соотношении масс компонентов 15:2:58, при этом средство вводят в дозах 3,3'-дииндолилметана от 1200 до 2400 мг/сут в первые 2-3 дня, далее 600-900 мг/сут в течение 4-10 дней.

2. Способ по п.1, в котором указанное средство вводят в виде монотерапии.

3. Способ по п.1, в котором указанное средство вводят в комбинации с противовирусным препаратом на основе фавипирира.

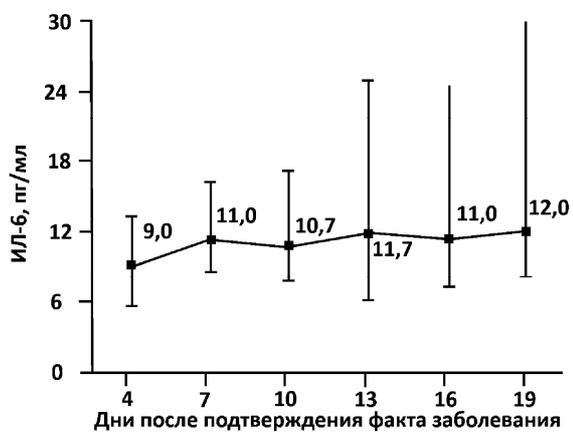
041800

Группа 1



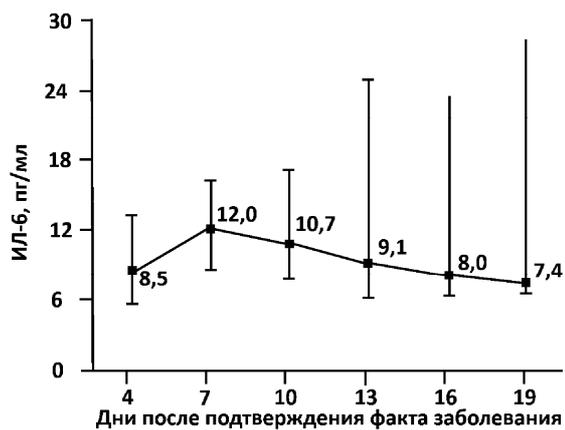
Фиг. 1

Группа 2

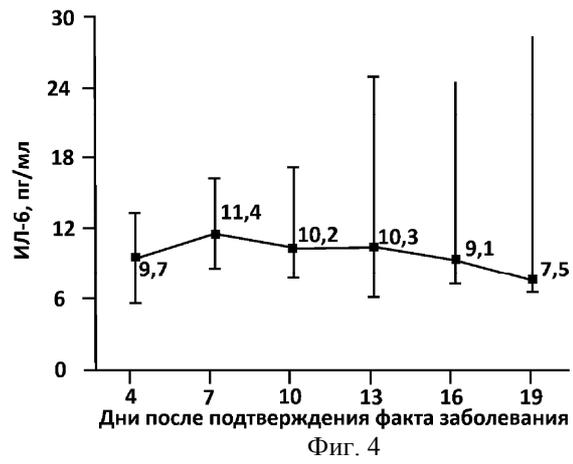


Фиг. 2

Группа 3



Фиг. 3



Фиг. 4

