



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11)**2 745 535** (13) **C1**

(51) МПК  
*A61K 38/17* (2006.01)  
*A61K 31/427* (2006.01)  
*A61K 31/513* (2006.01)  
*A61K 31/727* (2006.01)  
*A61P 31/14* (2006.01)  
*A61H 31/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*A61K 38/17 (2020.08); A61P 31/14 (2020.08); A61M 16/10 (2020.08)*

(21)(22) Заявка: 2020127926, 19.08.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
19.08.2020Дата регистрации:  
26.03.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.08.2020

(45) Опубликовано: 26.03.2021 Бюл. № 9

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул.  
 Ленинградская, 70, ФГБУ "РНЦРХТ им.  
 академика А.М. Гранова" Минздрава России,  
 Попова Алена Александровна

(72) Автор(ы):

Авдеев Сергей Николаевич (RU),  
 Баутин Андрей Евгеньевич (RU),  
 Сейлиев Андрей Алиевич (RU),  
 Розенберг Олег Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
 БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
 "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
 ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
 ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА"  
 МИНИСТЕРСТВА  
 ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
 ФЕДЕРАЦИИ / ФГБУ "НМИЦ ИМ. В.А.  
 Алмазова" Минздрава России (RU),  
 ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
 БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
 "РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
 РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ  
 ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА  
 А.М. ГРАНОВА" МИНИСТЕРСТВА  
 ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
 ФЕДЕРАЦИИ / ФГБУ "РНЦРХТ им.  
 академика А.М. Гранова" Минздрава России  
 (RU),  
 Общество с ограниченной ответственностью  
 "БИОСУРФ" / ООО "БИОСУРФ" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: CN 111358787 A, 03.07.2020.

Временные методические рекомендации  
 "Профилактика, диагностика и лечение новой  
 коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия  
 7 от 03.06.2020 [Найдено 02.10.2020] [он-лайн].  
 Найдено из Интернет: URL:  
<https://minzdrav.midural.ru/uploads/%D0%92%D0%9C%D0%A0-v7-03-06-2020%20%282%29.pdf> .  
 СВИСТОВ А.С. и др. Роль и место (см.  
 прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 ПНЕВМОНИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к пульмонологии, анестезиологии и реаниматологии, и предназначено для лечения COVID-19 пневмонии при среднетяжелом и тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. В дополнение к этиотропной антивирусной, противовоспалительной, антикоагулянтной терапии больному с сохраненным спонтанным дыханием

осуществляют ингаляции сурфактанта-БЛ в дозе 75 мг при весе пациента 70-80 кг 2-4 раза в сутки с постепенным переводом больного на дыхание атмосферным воздухом. Такие ингаляции осуществляют в течение 2-5 суток. Изобретение обеспечивает повышение эффективности лечения больных со среднетяжелой и тяжелой COVID-19 пневмонией за счет использования в схеме лечения сурфактанта-БЛ. 4 з.п. ф-лы, 3 пр.

(56) (продолжение):

современных инновационных медицинских технологий в лечении вирусных пневмоний. Морская медицина. 2020; 6(2): 100-105 (Ссылка помещена на сайт в Интернет 03 августа 2020 года URL: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-2-100-105>; дата размещения подтверждена по адресу Web-архива URL: <http://web.archive.org/web/20200803090423/https://seamed.bmoc-spb.ru/jour/article/view/355> . РОЗЕНБЕРГ О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2019; 9(1): 50-65.

R U 2 7 4 5 5 3 5 C 1

R U 2 7 4 5 5 3 5 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/727 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61H 31/00 (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 38/17 (2020.08); A61P 31/14 (2020.08); A61M 16/10 (2020.08)

(21)(22) Application: 2020127926, 19.08.2020

(24) Effective date for property rights:  
19.08.2020Registration date:  
26.03.2021

Priority:

(22) Date of filing: 19.08.2020

(45) Date of publication: 26.03.2021 Bull. № 9

Mail address:

197758, Sankt-Peterburg, p. Pesochnyj, ul.  
Leningradskaya, 70, FGBU "RNTSRKHT im.  
akademika A.M. Granova" Minzdrava Rossii,  
Popova Alena Aleksandrovna

(72) Inventor(s):

Avdeev Sergej Nikolaevich (RU),  
Bautin Andrej Evgenevich (RU),  
Sejlijev Andrej Alievich (RU),  
Rozenberg Oleg Aleksandrovich (RU)

(73) Proprietor(s):

FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE  
BYUDZHETNOE UCHREZHDENIE  
"NATSIONALNYJ MEDITSINSKIJ  
ISSLEDOVATELSKIJ TSENTR IMENI V.A.  
ALMAZOVA" MINISTERSTVA  
ZDRAVOOKHRANENIYA ROSSIJSKOJ  
FEDERATSII / FGBU "NIMITS IM. V.A.  
Almazova" Minzdrava Rossii (RU),  
FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE  
BYUDZHETNOE UCHREZHDENIE  
"ROSSIJSKIJ NAUCHNYJ TSENTR  
RADIOLOGII I KHIRURGICHESKIKH  
TEKHNologii IMENI AKADEMIKA A.M.  
GRANOVA" MINISTERSTVA  
ZDRAVOOKHRANENIYA ROSSIJSKOJ  
FEDERATSII / FGBU "RNTSRKHT im.  
akademika A.M. Granova" Minzdrava Rossii  
(RU),  
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu  
"BIOSURF" / OOO "BIOSURF" (RU)

## (54) METHOD FOR COVID-19 PNEUMONIA TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to pulmonology, anesthesiology and resuscitation medicine, and is intended for the treatment of COVID-19 pneumonia with the moderate and severe course of a new coronavirus infection. In addition to etiotropic antiviral, anti-inflammatory, anticoagulant therapy, a patient with preserved spontaneous breathing is inhaled a surfactant-BL at a dose of 75 mg with a

patient weighing 70-80 kg 2-4 times a day with a gradual transfer of the patient to breathing with atmospheric air. Such inhalations are carried out within 2-5 days.

EFFECT: increased efficiency of treatment of patients with moderate and severe COVID-19 pneumonia due to the use of surfactant-BL in the treatment.

5 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, точнее к пульмонологии, анестезиологии и реаниматологии, и может найти применение при лечении осложнений, возникающих при коронавирусной инфекции.

В 2019 году все население планеты столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-Cov-2. В большинстве случаев это острое респираторное заболевание осложняется COVID-19 пневмонией, при тяжелом течении заканчивающейся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Последний характеризуется тяжелой дыхательной недостаточностью с высоким риском смерти. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), присвоившая этой пандемии официальное название COVID-19, поставила перед специалистами здравоохранения сложную задачу, связанную с необходимостью разработки способов оказания пациентам экстренной адекватной медицинской помощи заболевшим. Недостаточность сведений о возможности лечения этого заболевания определяет актуальность и сложность этой проблемы, поскольку сложившиеся в современной медицине подходы не способствуют быстрой селекции наиболее эффективных терапевтических решений в случае глобальных угроз. В настоящее время отсутствуют какие-либо специфические противовирусные средства для лечения и профилактики этого заболевания. Последнее касается как этиотропной, так и патогенетической фармакотерапии COVID-19.

Для диагностики инфицирования SARS-Cov-2 используют тесты на наличие РНК вируса SARS-Cov-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а наличие COVID-19 пневмонии регистрируют с помощью компьютерной томографии (КТ) и в качестве ее основного признака отмечают «матовое стекло», локальные и двусторонние консолидаты, ретикулярные изменения, субплевральные линии. Примерно у 80% больных заболевание протекает в легкой или бессимптомной форме, у 20% - в состоянии средней тяжести, у половины из них тяжело, и около 5% больных находятся в критическом состоянии. Как при состоянии средней тяжести, так и у тяжелых больных необходимо применение кислородной терапии в виде обычной ингаляции, а также с помощью высокопоточной подачи кислорода и неинвазивной вентиляции легких в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При лечении COVID-19 пневмонии в настоящее время применяют различные противовирусные, противовоспалительные препараты, антикоагулянты, в случае обнаружения вторичной бактериальной инфекции - антибиотики, т.е. все то, что разрешено для применения в клинических условиях. В самых тяжелых случаях - обязательная интенсивная терапия для преодоления жизнеугрожающих осложнений (инотропы, кислородотерапия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ)).

Известно, что Медицинский регулятор Минздрава США FDA выдал экстренное разрешение на использование препарата ремдесивир (remdesivir) при уходе за пациентами с атипичной пневмонией COVID-19. Об этом глава FDA Стивен Хан сообщил в своем Twitter в пятницу, 1 мая (<https://www.dw.com/ru/ssha-odobrili-primenenie-preparata-remdesivir-protiv-koronavirusa/a-53307572>). Наиболее обнадеживающие результаты в отношении этиотропной терапии обнаружили в нескольких рандомизированных клинических испытаниях этого препарата. В настоящее время нам известны результаты трех клинических исследований ремдесивира, демонстрирующих улучшение клинических исходов, которые показали, что 5-дневный курс лечения ремдесивиром больных со средней тяжестью заболевания показал значительное улучшение состояния больных в сравнении со стандартным лечением. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-remdesivir-in-patients-with-moderate-covid-19>. В нашей стране этот препарат при лечении COVID-19 на дату подачи

нашей заявки не использовался.

Таким образом, можно констатировать тот факт, что до настоящего времени не имеется общепринятых, утвержденных в международных документах, стандартов лечения COVID-19 пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции.

5 Настоящее изобретение касается решения этой проблемы, а именно, лечения COVID-19 пневмонии при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции. На основании изучения структуры вирусов гриппа А/Н1N1 и SARS-Cov-2 и исследований *in vitro* и *in vivo* показано, что главной мишенью этих вирусов являются альвеолоциты второго типа (АЦ-II) - клетки, синтезирующие легочный сурфактант (ЛС) и экскретирующие его на  
10 поверхность альвеол (Nature. 2006, 440 (7083): 435-436; Science 27 Mar 2020; Журн. микробиол., 2018, №2, С. 38-44). Гибель этих клеток сопровождается выраженным снижением синтеза ЛС, а его вторичный дефицит является важным компонентом патогенеза микроателектазирования и тяжелого нарушения вентиляционно-перфузионных отношений при тяжелой двусторонней пневмонии и ОРДС (Am. J.  
15 Resp. Crit. Care Med. 1996; 153 (1): 176-184). Предположение о том, что у больных COVID-19 пневмонией также имеется дефицит ЛС, подтверждается тем фактом, что у умерших больных обнаруживают не только значительное кровенаполнение, тромбозы легочных сосудов и консолидацию легочной паренхимы, но также и гиалиновые мембраны - характерный признак дефицита ЛС.

20 Ранее Российский препарат сурфактанта - сурфактант-БЛ - показал высокую эффективность при лечении ОРДС при прямом и непрямом повреждении легких у взрослых больных, и на основании многоцентровых клинических испытаний (Клинические исследования лекарственных средств в России, 2002, №2, С. 18-23; Вестник РАМН, 2001, №5, С. 34-37.) в 2003 г был разрешен для клинического применения. Он  
25 также оказался эффективным при ОРДС вследствие тяжелой термоингаляционной травмы, после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и др. [European Respiratory Journal. 2001.V.18, Suppl. 38, P153, 7s. (11th ERS Annual Congress, Berlin); European Respiratory Journal. 2005, Vol.26, Suppl. 49, p.90; Liposome Research, 2006, V.16, N3: 265-272]. В России результаты сурфактант-терапии тяжелой пневмонии при  
30 гриппе А/Н1N1 2009 г. были опубликованы в 2009-2011 гг. Лечение таких больных проводилось в условиях реанимационного отделения на инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) и сурфактант-БЛ вводился эндобронхиально в дозе 3 мг/кг 2 раза в сутки в течение 2-7 дней. По данным когортного описательного исследования у 44 больных, 30 из которых требовали инвазивной вентиляции легких с FiO<sub>2</sub> более 80% и отношении  
35 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> менее 200 мм рт.ст., эндобронхиальное введение сурфактанта-БЛ в составе комплексной терапии, включающей противовирусный препарат Осельтамивир, привело к снижению смертности больных с 50% (Crit. Care Med, 2010, 38 (4) Suplment e-74- e90 DOI: 1097/CCM.0b013e318cc5373) до 6,7% (Eur Respir J 2010; 36: Suppl. 54, P4261). В связи с этим нами было предложено попробовать использование препарата сурфактанта-БЛ  
40 для лечения COVID-19 пневмонии [Интервью газете Известия 27 марта 2020 <https://iz.ru/991984/nataliia-mikhalchenko/legkoe-vdykhanie-v-peterburge-nauchilis-sokrashchat-prebyvanie-na-ivl>]. Как нами показано, разработанные режимы использования сурфактанта-БЛ при гриппе А/Н1N1 у больных COVID-19 пневмонией оказались неэффективными и потому не являются очевидными для настоящего изобретения. В связи с отсутствием,  
45 как выше сказано, общепринятых, утвержденных в международных документах стандартов лечения COVID-19 пневмонии, в качестве прототипа заявляемого «Способ лечения COVID-19 пневмонии при среднетяжелом и тяжелом течении новой коронавирусной инфекции» нами выбраны «Временные Методические рекомендации

профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ», версия 7 (03.06.2020), в которых дан перечень препаратов, которые могут быть использованы для лечения больных. В качестве таковых названы известные противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир с хлорохином и гидроксихлорохином), противовоспалительные (тоцилизумаб, азитромицин), антитромботические (низкомолекулярный гепарин), противомаларийные препараты (гидроксихлорохин), интерфероны (ИФН, в частности, ИФН-бета-1b, ИФН-альфа-1b), кислородотерапия - стр. 9, 35, 36, 42, 45 (Гелий-кислород - 58, 60, 61, 62, 86, 143) при сатурации SpO<sub>2</sub> ниже 92% в положении больного в прон-позиции (лежа на животе), не реже 2-х раз в сутки при общем времени нахождения больного в таковой 12-16 часов. Далее предлагаются рекомендуемые схемы лечения для больных среднетяжелым и тяжелым течением инфекции, осложненной пневмонией, нуждающихся в кислородотерапии.

Одновременно в рекомендациях отмечается, что в связи с тем, что имеющиеся на сегодняшний день сведения о результатах предложенной терапии не позволяют сделать однозначный вывод о ее эффективности или неэффективности, решение о применении названных препаратов и их комбинаций принимает врачебная комиссия, в случае если потенциальная польза для больного превысит риск их использования. Улучшение состояния больного по данным КТ фиксируется через 14 дней после их применения.

Следует отметить, что, как показывает статистика заболевания, используемая в настоящее время в клинической практике терапия, в том числе предлагаемая в прототипе, недостаточно эффективна для лечения COVID-19 пневмонии, основного и наиболее тяжелого осложнения коронавирусной инфекции, что делает актуальным поиск новых более эффективных способов ее лечения.

Технический результат настоящего изобретения состоит в повышении эффективности лечения больных COVID-19 пневмонией со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции за счет использования в схеме лечения сурфактанта-БЛ.

Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения COVID-19 пневмонии при среднетяжелом и тяжелом течении новой коронавирусной инфекции, включающем этиотропную противовирусную, противовоспалительную, антикоагулянтную терапию, а также кислородотерапию по значению сатурации крови кислородом при нахождении больного в прон-позиции на потоке кислорода 6-15 л/мин, или на постоянном положительном давлении кислородоно-воздушной смеси в конце выдоха, или на высокопоточном кислороде, согласно изобретению, больному с сохраненным спонтанным дыханием дополнительно во время проводимой терапии осуществляют ингаляции сурфактанта-БЛ в дозе 1 мг/кг 2-4 раза в сутки с постепенным переводом больного на дыхание атмосферным воздухом, и такие ингаляции осуществляют в течение 2-5 суток.

Целесообразно в качестве этиотропной противовирусной терапии использовать Лопинавир/ритонавир\* (200 мг/50 мг) по 2 таблетки 2 раза в день и гидроксихлорохин по 400 мг 2 раза в день и по 200 мг 2 раза в последующие дни, в качестве противовоспалительных препаратов - анти-интерлейкиновый препарат сарилумаб 400 мг внутривенно с повторным введением его через 12 часов, либо метилпреднизолон 125 мг/сут в течение недели или метилпреднизолон 125 мг/сут. в течение недели с последующим введением в течение следующей недели руксолитиниба по 5 мг 2 раза в день, в качестве антикоагулянтных препаратов - лечебную дозу низкомолекулярного гепарина - надропарина кальция (Фраксипарин) 0,8 мл два раза в сутки, а при высоком риске вторичной бактериальной инфекции на фоне иммуносупрессии целесообразно

использовать эмпирическую антибактериальную терапию эртапенемом 1000 мг/сут в течение 7 суток.

К использованию сурфактанта-БЛ в предлагаемой нами схеме лечения COVID-19 пневмонии нас побудил, во-первых, многолетний опыт применения его при лечении ОРДС, в том числе тяжелых форм пневмонии при гриппе А/Н1N1, во-вторых, получение нами в мае-июле 2020 г. первых обнадеживающих положительных результатов использования сурфактанта-БЛ в схеме лечения COVID-пневмонии при среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции в клинике Первого МГУ им. И.М. Сеченова (Москва), что нашло отражение в докладах авторов предлагаемого изобретения д.м.н. Баутина А.Е. 12.05.2020 г на on line Конференции Ассоциации Анестезиологов-реаниматологов России и профессора, член-корр. РАН, гл. внештатного пульмонолога МЗ РФ Авдеева С.Н. 15.07.2020 г <https://www.youtube.com/watch?v=w4zTCjtK3WI>). Следует отметить, что, несмотря на отсутствие рекомендаций по использованию препаратов сурфактанта в лечении COVID-19 в Рекомендациях Федерации анестезиологов-реаниматологов России от 5 мая 2020 г (<http://far.org.ru/recomendation?download=95%3Acovid-19>), мы продолжили исследование с использованием при лечении COVID-19 пневмонии различных доз и режимов применения сурфактанта-БЛ в зависимости от тяжести состояния таких больных (прежде всего значения сатурации крови кислородом и степени поражения легких) для нахождения оптимальной дозы препарата с целью ингаляции его больному. И если при лечении гриппа А/Н1N1 больному, находящемуся в реанимационном отделении на ИВЛ, приходилось вводить сурфактант-БЛ эндобронхиально в дозе 3 мг/кг 2 раза в сутки в течение 2-7 суток, то при лечении COVID-19 пневмонии мы обратили внимание на то, что при положении больного в прон-позиции у первых больных с тяжелой формой COVID-19 пневмонии в условиях обычного инфекционного отделения с типичной клиникой ее и падающей сатурацией в прон-позиции уже первая ингаляция сурфактанта-БЛ приводила к повышению сатурации крови с 88 - 90% до 94-96% на обычном потоке кислорода и к существенному субъективному облегчению дыхания больного, а последующие ингаляции - к уменьшению одышки. Эти наблюдения показали нам, что необходимой и достаточной для ингаляции сурфактанта-БЛ оказалась доза его, равная 1 мг/кг с ингалированием ее 2-4 раза в сутки в течение 2-5 суток с постепенным переводом больного на дыхание атмосферным воздухом, что является, на наш взгляд, существенным признаком настоящего изобретения. Таким образом, в результате наблюдения за больными в процессе их лечения нам удалось разработать адекватную схему применения сурфактанта-БЛ при COVID-19 пневмонии, не допуская перевода больных на инвазивную ИВЛ, поскольку, как показал наш и международный опыт, перевод таких больных на инвазивную ИВЛ сопряжен с очень высоким риском смертности - до 90%.

Отмечаем, что из литературных источников известно использование ряда сурфактантов, например, Куросурфа, в лечении COVID-19 пневмонии, описанное при успешном лечении единственного больного в клинике Медицинского Университета г. Семи (Казахстан) (<https://informburo.kz/novosti/uchyonye-iz-semeya-izobreli-novyuy-sposob-lecheniya-covid-19-odin-iz-pacientov-vyzdorovel-.html>).. Авторы отметили, что один пациент в возрасте 60 лет с тяжелым течением Covid-19 пневмонии, поступивший в клинику 21 апреля 2020 и получавший куросурф (без указания доз его и режимов введения) выздоровел и 10 мая был выписан из клиники. На основании этого они посчитали, что изобрели новый способ лечения Covid-19 пневмонии.

Однако следует отметить, что куросурф разрешен только для лечения новорожденных, никогда не применялся для лечения взрослых, не имея на это

разрешения. В связи с этим необходимо специальное исследование по определению режимов его применения, доказательств его эффективности и получение разрешения вышестоящего медицинского органа на его применение в клинической практике.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500  
505  
510  
515  
520  
525  
530  
535  
540  
545  
550  
555  
560  
565  
570  
575  
580  
585  
590  
595  
600  
605  
610  
615  
620  
625  
630  
635  
640  
645  
650  
655  
660  
665  
670  
675  
680  
685  
690  
695  
700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795  
800  
805  
810  
815  
820  
825  
830  
835  
840  
845  
850  
855  
860  
865  
870  
875  
880  
885  
890  
895  
900  
905  
910  
915  
920  
925  
930  
935  
940  
945  
950  
955  
960  
965  
970  
975  
980  
985  
990  
995

Описано применение сурфактанта-БЛ для лечения COVID-19 пневмонии работе «Роль и место современных инновационных медицинских технологий в лечении вирусных пневмоний» <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-2-100-105>. В этой публикации отмечено, что впервые для лечения COVID-19 пневмонии был использован сурфактант-БЛ при ингаляциях с применением в качестве носителя горячей гелий-кислородной смеси. Суть данной медицинской технологии заключалась в использовании аппарата серии «Ингалит-В2-01», который регулируемо подогревает гелиокс (гелий-кислородная смесь) до 90-110°C. Подогретая гелий-кислородная смесь в соотношении 80/20 или 70/30 при ингаляции ее в легкие больного, по мнению авторов, уничтожает коронавирус, блокируя его репликацию, уменьшает воспалительный процесс в альвеолах и при совместном применении с антикоагулянтами и легочным сурфактантом-БЛ улучшает кровоток в альвеолярно-капиллярном русле и нормализует газообмен. Авторы отметили, что применение этой технологии позволяет предупредить развитие ОРДС. Гелий (He) - инертный газ. Он обладает высокой теплопроводностью и огромной диффузионной способностью. Поскольку легкие при тяжелой коронавирусной пневмонии являются уязвимым органом, прямое введение лекарственных средств и гелия как пенетранта, на взгляд авторов работы, значительно улучшает результаты лечения, а гелиокс с температурой 90-110°C уничтожает коронавирус. Авторы сообщают, что больные через 15-20 минут ингаляции отмечали улучшение физического состояния, выражающегося в уменьшении одышки, общей слабости, болей в горле и за грудиной и кашля. Улучшался газовый состав крови. У одного больного с сопутствующим хроническим фиброзирующим альвеолитом после ингаляции гелиокса значительно улучшился газовый состав крови. Использование совместно с гелиоксом ингаляционного введения гепарина и сурфактанта ускорило развитие выраженного лечебного эффекта. Авторы считают, что «выраженный лечебный эффект современной высокотехнологичной инновационной медицинской технологии на ранних этапах развития коронавирусной инфекции связан не только с локальным (бронхолегочная система), но и с системным воздействием на организм».

Анализируя результаты приведенного авторами исследования, мы считаем, что этот способ лечения COVID-19 пневмонии не лишен целого ряда существенных недостатков: во-первых, в способе нет характеристики пролеченных больных: сколько их было, каково их состояние до и после лечения, не отмечена тяжесть пневмонии, объем поражения легочной паренхимы по данным КТ, уровень сатурации (SaO<sub>2</sub>) до и после проведения ингаляции гелиокса в смеси с сурфактантом или без сурфактанта, а также отсутствуют примеры осуществления способа лечения конкретных больных, а также контрольная группа как средство доказательства эффективности предлагаемого способа.

Следует также высказать следующие соображения, касающиеся применения Сурфактанта-БЛ в описанном способе, которые вызывают сомнения в оптимальном использовании этого препарата, обладающего многофункциональными свойствами и состоящего из достаточно лабильных, в том числе теромлябильных компонентов, таких, как жирные кислоты ненасыщенных фосфо- и нейтральных липидов. Эти компоненты, подвергаясь такой высокотемпературной обработке, которую представляет собой гелиокс, подаваемый в дыхательные пути больного при температуре 90-110°C, безусловно приводят к окислению ненасыщенных жирных кислот фосфо- и нейтральных липидов ЛС и потере ими тех свойств, которые они выполняют, таких как абсорбция

вирусных частиц на везикулах сурфактанта, абсорбция на них токсических компонентов, образующихся в результате повреждения клеток бронхиального и альвеолярного эпителия, повреждение механизмов стимулирования компонентами сурфактанта мукоциллиарного клиренса и прямого антимикробного действия одного из белков сурфактанта - сурфактант-ассоциированного белка «D». А белки, как известно, если они не термостабильные, денатурируются при температуре 60°C. Это делает предлагаемый авторами способ неубедительным в плане достижения в излагаемых условиях положительного клинического результата.

Известно также, что запланированы пилотные испытания двух препаратов легочного сурфактанта в США и Великобритании, в одном из них планируется лечение 24 больных, в другом - 30 больных, в обоих случаях без планирования лечения больных в группах сравнения. Первые данные планируется получить в ноябре 2020 г. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362059>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04389671>).

Сущность предлагаемого нами способа лечения COVID-19 пневмонии изложена в формуле изобретения и поясняется примерами.

#### ПРИМЕР 1.

Больной А., 64 года, вес 75 кг. 16.05.2020 поступил в клинику ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (СПб) через 13 дней после начала заболевания с диагнозом: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2 (вирус идентифицирован), тяжелое течение.

Осложнение: Внебольничная двухсторонняя полисегментарная пневмония COVID-19, дыхательная недостаточность (ДН) 2.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 3. Смешанный (лекарственный, вирусный) агранулоцитоз купирован.

16.05.2020 больной был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №14 стационара.

При поступлении клиническая картина представлена синдромами системной интоксикации (фебрильная лихорадка, 38,7°C), дыхательной недостаточности (SpO<sub>2</sub> на воздухе 82%, при ингаляции кислорода с потоком 8 л/мин SpO<sub>2</sub> - 90%). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки -двухсторонняя вирусная пневмония с вовлечением 90% легких (КТ4)

Через сутки после поступления больного на фоне ингаляции кислородом с потоком 8 л/мин в прон-позиции значение SaO<sub>2</sub> снизилось до 88%, в связи с чем больной был переведен на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) с FiO<sub>2</sub> 60%.

Больной стратифицирован в группу тяжелого течения COVID-19 инфекции.

16.05.2020 больному была начата этиотропная противовирусная терапия:

С 16.05.2020 по 29.05.2020 он получал Лопиновир/ритоновир (200 мг/50 мг) по 2 таблетки 2 раза в день; 16.05.2020 - Гидроксихлорохин по 400 мг 2 раза в день и по 200 мг 2 раза в последующие дни - до 22.05.2020.

16.05.2020 осуществлялась противовоспалительная терапия анти-интерлейкиновым препаратом сарилумаб 400 мг внутривенно с повторным введением такой же дозы через 12 часов.

С 16.05.2020 по 06.06.2020 проводилась антикоагулянтная терапия, больной получал лечебную дозу низкомолекулярного гепарина - надропарина кальция (Фраксипарин) 0,8 мл два раза в сутки.

Учитывая крайне высокие риски вторичной бактериальной инфекции на фоне иммуносупрессии с 20.05.2020 по 26.05.2020 была инициирована эмпирическая

антибактериальная терапия эртапенемом 1000 мг/сут (7 суток).

18.05.2020 (на третьи сутки лечения) начата ингаляционная терапия Сурфактантом-БЛ по 75 мг/кг на ингаляцию (по 1 мг/кг) каждые 6 часов (4 раза в сутки).

Использовали меш - небулайзер Aerogen. Ингаляции Сурфактанта-БЛ продолжались 3 суток - 18.05, 19.05 и 20.05 - суммарно ингалировали 900 мг Сурфактанта-БЛ. Уже в первые сутки терапии сурфактантом (СТ) - 18.05 - НИВЛ была прекращена и к третьим суткам в положении больного на спине при дыхании кислородом с потоком 6 л/мин значение SaO<sub>2</sub> достигло 95%. На 8-е сутки больной переведен из ОРИТ в инфекционное отделение. Рецидивов гипоксии не было.

Мазок на РНК SARS-Cov-2 19.05 (на 4 сутки лечения) -положительный, 25.05 (на 10 сутки) - отрицательный.

Пациент выписан 6.06.2020 под наблюдение терапевта по мету жительства. Срок нахождения больного в стационаре 21 день.

#### ПРИМЕР 2

Б-я Б, 67 лет, вес 70 кг. 14.05.2020 поступила в клинику ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (СПб) с диагнозом: коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-Cov-2 (подтверждена тестом на присутствие вирусной РНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Вирусная инфекция осложнена двусторонней полисегментарной COVID-19 пневмонией тяжелой степени. Степень поражения по КТ 3. Объем поражения легочной ткани 78%. ДН 2 ст.

Сопутствующие заболевания: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 2018 году). Чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием передней коронарной артерии от 09.03.2018 г. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма. Гипертоническая болезнь III степени.

14.05.2020 больная поступила в инфекционное отделение стационара на 7 сутки после начала заболевания. При поступлении клиническая картина представлена синдромами системной интоксикации (субфебрильная лихорадка, 37,3°C), дыхательной недостаточности (SpCO<sub>2</sub> на воздухе 89%, при ингаляции кислорода с потоком 6 л/мин SpO<sub>2</sub> - 96%), по МСКТ органов грудной клетки - двухсторонняя вирусная пневмония с вовлечением 78% легких (КТ3). Больная стратифицирована в группу тяжелого течения SARS-Cov-2 инфекции COVID19 пневмонии.

14.05.2020 больной начата этиотропная противовирусная терапия аналогично Примеру 1.

С 14.05.2020 проводилась противовоспалительная терапия метилпреднизолоном 125 мг/сут до 22.05.2020, а с 20.05.2020 она была дополнена введением руксолитиниба 5 мг 2 раза в день до 26.05.2020.

Начиная с 14.05.2020 вводилась лечебная доза низкомолекулярного гепарина - надропарина кальция (Фраксипарин) 0,7 мл два раза в сутки по 05.06.2020.

22.05.2020 (через 9 суток после поступления, на 16 сутки заболевания) значение SaO<sub>2</sub> при дыхании воздухом снизилось до 66%, на фоне ингаляции кислородом с потоком 8 л/мин в прон-позиции - до 91%.

24.05.2020 (на 11 сутки лечения, 18 сутки заболевания) начата ингаляционная терапия Сурфактантом-БЛ по 75 мг каждые 12 часов (2 раза в сутки) в течение 4 суток с использованием того же ингалятора. Сурфактант-терапия продолжалась 24.05, 25.05, 26.05, 27.05, суммарно ингалировали 600 мг Сурфактанта-БЛ. 27.05.2020 значение сатурации в положении больной на спине при дыхании атмосферным воздухом достигла 89%, а при ингаляции кислорода с потоком 6 л/мин SaO<sub>2</sub> -95%. Рецидивов гипоксии не было.

Тест на РНК SARS-Cov-2 от 01.06.2020 - отрицательный.

Больная выписана 05.06.2020. Срок пребывания больной в клинике 23 дня.

### ПРИМЕР 3

Б-й К. 58 лет, вес 80 кг. 28.05.2020 поступил в клинику ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (СПб) с клиническим диагнозом: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2 (вирус идентифицирован).

Осложнение заболевания: Внебольничная двухсторонняя полисегментарная COVID-19 пневмония, тяжелое течение, ДН 2.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Хроническая сердечная недостаточность - функциональный класс - 2. Синдром обструктивного апноэ сна. Варикозная болезнь вен нижних конечностей, посттромбофлебитический синдром.

28.05.2020 больной поступил в инфекционное отделение стационара на 10 суток заболевания. При поступлении клиническая картина представлена синдромами системной интоксикации (субфебрильная лихорадка, 37,3°C), дыхательной недостаточности ( $SpO_2$  на воздухе 85%, при ингаляции кислорода с потоком 6 л/мин  $SpO_2$  - 91%), по МСКТ органов грудной клетки - двухсторонняя вирусная пневмония с вовлечением 60% легких (КТ-3). Больной стратифицирован в группу тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 пневмонии.

28.05.2020 ему была инициирована двойная этиотропная терапия, аналогичная примеру 1.

С 28.05.2020 - противовоспалительная терапия метилпреднизолоном 125 мг/сут до 03.06.2020.

Антикоагулянтная терапия с 28.05.2020, аналогично примеру 1, проводилась по 16.06.2020 г.

С 31.05.2020 (на 4 сутки лечения, 13 сутки заболевания) осуществлялась ингаляционная терапия Сурфактантом-БЛ по 75 мг 2 раза в сутки в течение 3-х суток (31.05, 01.06, 02.06), суммарно ингалировали 450 мг Сурфактанта-БЛ тем же ингалятором. 02.06.2020 (на третьи сутки сурфактант-терапии) у больного в положении на спине при дыхании атмосферным воздухом  $SaO_2$  достигла 91%, при ингаляции кислорода с потоком 6 л/мин  $SaO_2$  - 97%. Рецидивов гипоксии не было.

Мазок на РНК SARS-Cov-2 31.05.2020 (4 сутки лечения) - положительный, повторный тест 10 июня - отрицательный. Больной выписан 16 июня. Срок пребывания в клинике 20 дней.

К настоящему времени в клинике Первого МГУ им. И.М Сеченова (Москва) и в НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) предлагаемым способом проведено лечение 56 больных с клиническим диагнозом COVID-19 пневмония (в клинике НМИЦ им. В.А. Алмазова у 28 больных тяжелого течения коронавирусной инфекции). Возраст больных был от 37 до 81. Сатурация крови при поступлении их в обе клиники при самостоятельном дыхании на атмосферном воздухе была у 2-х больных - 76% у 32-х - 80%-88% и у 22-х - 90% - 92. Поражение легких у 26-х больных - от 30% -50%, у 20-ти - от 51 до 70%, у 6 - от 71% до 90% и у 4 больных - от 91% до 100. Из 56 больных пришлось перевести в ОРИТ 11 больных и из них 8 человек на ИВЛ, которые умерли (14,3%).

В группе сравнения из 70 больных с аналогичной степенью тяжести COVID-19 пневмонии, получавших аналогичную терапию, но без сурфактанта-БЛ, 30 больных вынуждены были перевести на ИВЛ (42,9%) и 29 из них скончались. Таким образом, летальность в группе сравнения составила (41,1%,  $p < 0,01$ ).

Предлагаемый способ по сравнению с известными имеет ряд существенных преимуществ, а именно:

1. Обеспечивает выживаемость больных COVID-19 пневмонией при среднетяжелом и тяжелом течении новой коронавирусной инфекции, которая не сопоставима с выживаемостью таких больных ни в одном из известных в настоящее время способов лечения.

2. Позволяет достичь положительного лечебного эффекта при общем расходе сурфактанта-БЛ от 450 мг до 900 мг. Это можно сравнить с лечением ОРДС новорожденных, при котором расход сурфактанта-БЛ составляет при 75 мг/кг - от 150 мг на одного ребенка, а курсурфа, широко используемого во всем мире, в том числе и в РФ, при 200 мг/кг - от 400 мг, который к тому же при профилактике и лечении бронхолегочной дисплазии оказался не эффективным. Для сравнения можно привести и расход препарата при лечении классического ОРДС у взрослых, когда на одного больного необходимо от 1800 мг до 2400 мг сурфактанта-БЛ. Все это свидетельствует о том, что дополнительное применение в предлагаемом нами способе дорогостоящего препарата сурфактанта-БЛ по сравнению с использованием его в клинической практике для лечения ОРДС лишь незначительно повышает общую стоимость терапии среднетяжелой и тяжелой коронавирусной инфекции COVID-19 пневмонии.

Кроме приведенных примеров лечения больных в названных нами клиниках следует отметить, что предлагаемый способ был использован при сотрудничестве с нами и в других городах, в том числе в Сыктывкаре, Камышине, Иваново, Ярославле, Казани, а также при лечении беременных в перинатальном центре г. Тюмени, где 12 больных с тяжелой формой COVID-19 пневмонии, находившихся в ОРИТ, получали аналогичную нашей терапию, были родоразрешены и выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Способ разработан при совместном сотрудничестве авторов изобретения - главного внештатного пульмонолога Минздрава РФ, член-корр. РАН, профессора Авдеева С.Н. (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва), зав. лабораторией анестезиологии и реаниматологии, д.м.н Баутина А.Е. (НМИЦ им. В.А. Алмазова, СПб), биотехнолога, к.б.н. Сейлиева А.А. и фармаколога, профессора, д.м.н. Розенберга О.А. (оба из РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова, СПб) и прошел клиническую пробацию у 56 больных в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва) и НМИЦ им. В.А. Алмазова (СПб) с положительным результатом.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ лечения COVID-19 пневмонии при среднетяжелом и тяжелом течении новой коронавирусной инфекции, включающий этиотропную противовирусную, противовоспалительную, антикоагулянтную терапию, а также кислородотерапию по значению сатурации крови кислородом при нахождении больного в прон-позиции на потоке кислорода 6-15 л/мин или на постоянном положительном давлении кислородно-воздушной смеси в конце выдоха, или на высокопоточном кислороде, отличающийся тем, что больному с сохраненным спонтанным дыханием дополнительно во время проводимой терапии осуществляют ингаляции сурфактанта-БЛ в дозе 75 мг при весе пациента 70-80 кг 2-4 раза в сутки с постепенным переводом больного на дыхание атмосферным воздухом, и такие ингаляции осуществляют в течение 2-5 суток.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве этиотропной противовирусной терапии используют Лопиновир/ритоновир (200 мг/50 мг) по 2 таблетки 2 раза в день и гидроксихлорохин по 400 мг 2 раза в день и по 200 мг 2 раза в последующие дни.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве противовоспалительных препаратов используют анти-интерлейкиновый препарат сарилумаб 400 мг внутривенно с повторным введением его через 12 часов, либо метилпреднизолон 125 мг/сут в течение недели или метилпреднизолон 125 мг/сут в течение недели с последующим введением в течение следующей недели руксолитиниба по 5 мг 2 раза в день.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве антикоагулянтных препаратов используют лечебную дозу низкомолекулярного гепарина - Фраксипарина 0,8 мл два раза в сутки.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при высоком риске вторичной бактериальной инфекции на фоне иммуносупрессии используют эмпирическую антибактериальную терапию эртапенемом 1000 мг/сут в течение 7 суток.

15

20

25

30

35

40

45