

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2802133

Способ предоперационной подготовки больных раком легкого после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Лейман Игорь Александрович (RU), Харагезов Дмитрий Акимович (RU), Милакин Антон Григорьевич (RU), Лазутин Юрий Николаевич (RU), Статешный Олег Николаевич (RU), Айрапетова Тамара Георгиевна (RU), Гаппоева Мадина Асламбековна (RU), Витковская Виктория Николаевна (RU), Иозефи Дмитрий Ярославич (RU), Мирзоян Эллада Арменовна (RU)*

Заявка № 2023107420

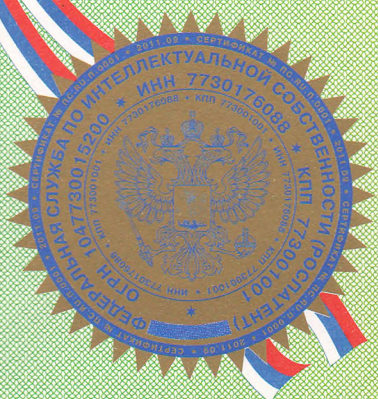
Приоритет изобретения 28 марта 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 22 августа 2023 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 28 марта 2043 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ИЗМЕНЕНИЕ

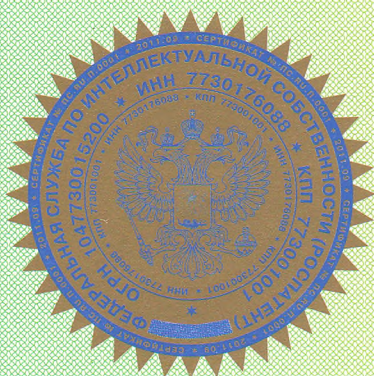
В ПАТЕНТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2802133

Изменение сведений об авторе(ах)

Автор(ы): *Лейман Игорь Александрович (RU), Харагезов Дмитрий Акимович (RU), Милакин Антон Григорьевич (RU), Лазутин Юрий Николаевич (RU), Статешный Олег Николаевич (RU), Айрапетова Тамара Георгиевна (RU), Гаппоева Мадина Асламбековна (RU), Витковская Виктория Николаевна (RU), Иозефи Кристиан Дмитриевич (RU), Мирзоян Эллада Арменовна (RU)*

Запись внесена в Государственный реестр
изобретений Российской Федерации
13 ноября 2023 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61H 1/00 (2023.05); A61M 15/00 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2023107420, 28.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.03.2023

Дата регистрации:
22.08.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.03.2023

(45) Опубликовано: 22.08.2023 Бюл. № 24

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63,
ФГБУ "НМИЦО" МЗ РФ, Ишонина О.Г.

(72) Автор(ы):

Лейман Игорь Александрович (RU),
Харагезов Дмитрий Акимович (RU),
Милакин Антон Григорьевич (RU),
Лазутин Юрий Николаевич (RU),
Статешный Олег Николаевич (RU),
Айрапетова Тамара Георгиевна (RU),
Гаппоева Мадина Асламбековна (RU),
Витковская Виктория Николаевна (RU),
Иозефи Дмитрий Ярославич (RU),
Мирзоян Эллада Арменовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2766291 C1 28.03.2022. RU
2732765 C1 22.09.2020. RU 2726358 C1 13.07.2020.
ШЕФЕР Н.А. и др. Возможности
краткосрочной пульмореабилитации в
предоперационной подготовке больных раком
легкого на фоне ХОБЛ //Сибирское
медицинское обозрение. 2021. N 3 (129), с. 66-
72.

(54) Способ предоперационной подготовки больных раком легкого после перенесенной COVID-19
ассоциированной пневмонии

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, пульмонологии, и может быть использовано для улучшения функциональной переносимости радикальных хирургических операций у пациентов с раком легкого, после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии. У больных в предоперационном периоде в течение 7-10 дней проводят предоперационную подготовку, включающую в себя назначение прямого

антикоагулянта фраксипарин по 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки, дыхательную гимнастику в виде занятий с нагрузочным спирометром, основанном на эффекте сопротивления вдоху, 2 подхода в час (кроме ночного времени суток), медикаментозную терапию: дексаметазон по 4 мг внутримышечно 2 раза в день, мельдоний 10 мл с эуфиллином 2,4% 10,0 в/в на физиологическом растворе 100 мл в/в струйно 1 раз в день, в сочетании с омепразолом по 20 мг перорально 2 раза в сутки. Способ

обеспечивает облегчение переносимости радикальных хирургических вмешательств по поводу рака легкого, уменьшение частоты и выраженности послеоперационных осложнений,

длительности пребывания пациента в отделении анестезиологии и реанимации, послеоперационных койко-дней. 1 пр.

RU 2802133 C1

RU 2802133 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61H 1/00 (2023.05); *A61M 15/00* (2023.05)(21)(22) Application: **2023107420, 28.03.2023**(24) Effective date for property rights:
28.03.2023Registration date:
22.08.2023

Priority:

(22) Date of filing: **28.03.2023**(45) Date of publication: **22.08.2023** Bull. № 24

Mail address:

**344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14-ya Liniya, 63,
FGBU "NMITSO" MZ RF, Ishonina O.G.**

(72) Inventor(s):

**Leiman Igor Aleksandrovich (RU),
Kharagezov Dmitrii Akimovich (RU),
Milakin Anton Grigorevich (RU),
Lazutin Iurii Nikolaevich (RU),
Stateshnyi Oleg Nikolaevich (RU),
Airapetova Tamara Georgievna (RU),
Gappoeva Madina Aslambekovna (RU),
Vitkovskaia Viktoriia Nikolaevna (RU),
Iozefi Dmitrii Iaroslavich (RU),
Mirzoian Ellada Armenovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
uchrezhdenie "Natsionalnyi meditsinskii
issledovatel'skii tsentr onkologii" Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) METHOD OF PREOPERATIVE PREPARATION OF LUNG CANCER PATIENTS AFTER COVID-19 ASSOCIATED PNEUMONIA

(57) Abstract:

FIELD: medicine; oncology; pulmonology.

SUBSTANCE: invention can be used to improve the functional tolerance of radical surgery in patients with lung cancer after suffering from COVID-19 associated pneumonia. In patients in the preoperative period, preoperative preparation is carried out for 7–10 days, including the appointment of a direct anticoagulant fraxiparine 0.3 ml subcutaneously 2 times a day, breathing exercises in the form of exercises with a loading spirometer based on the effect of inhalation resistance, 2 approaches per hour (except at night), and the following drug therapy: dexamethasone 4 mg

intramuscularly 2 times a day, meldonium 10 ml with eufillin 2.4% 10.0 intravenously in saline 100 ml intramuscularly 1 time per day, in combination with omeprazole 20 mg orally 2 times a day.

EFFECT: method provides facilitating the tolerance of radical surgical interventions for lung cancer, reducing the frequency and severity of postoperative complications, the duration of the patient's stay in the anesthesiology and intensive care unit, and postoperative bed days.

1 cl, 1 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, пульмонологии, и может быть использовано в предоперационной подготовке больных раком легкого, после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии средней и тяжелой формы течения для улучшения функциональной переносимости радикальных хирургических операций.

Впервые официальная информация о случаях пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань (КНР) появилась 31 декабря 2019 г. Впоследствии установлено, что возбудителем является новый коронавирус, получивший название SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), а заболеванию присвоено название COVID-19. Ввиду высокой скорости распространения инфекции и тяжести заболевания 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии COVID-19. В России первые случаи инфекции зафиксированы 31 января 2020 г. [1]. У большинства инфицированных заболевание протекает относительно благоприятно, однако у 14% пациентов отмечается тяжелое течение, сопровождающееся развитием двусторонней пневмонии и требующее госпитализации, а в 5% случаев интенсивной терапии в условиях отделения реанимации [3, 4, 5].

По мере накопления клинического опыта обозначились категории населения, наиболее чаще подверженные заражению и смерти от тяжелого течения инфекции и последующих осложнений. Отдельную группу повышенного риска составили пациенты с опухолевой патологией. Общее истощение и иммунодефицитные состояния на фоне онкологического процесса при несоблюдении адекватных противоэпидемических мероприятий значительно повышают вероятность заражения и тяжелого течения вирусной пневмонии [6, 7]. По данным исследований, осложненное течение COVID-19 ассоциированной пневмонии у больных с онкологическими заболеваниями составляет 39%, из них на долю рака легкого приходится 25%, что вызывает особое внимание [8, 9]. Для пациентов с уже установленным онкологическим диагнозом в срочном порядке были разработаны и внедрены новые рекомендации по ведению и специализированному лечению в условиях пандемии [6, 7, 10]. Однако массовые госпитализации и обследования инфицированных в условиях респираторных госпиталей способствовали диагностическим находкам в виде новообразований различных локализаций, и прежде всего рака легкого. Накопленный за время пандемии опыт по сопровождению пациентов с тяжелым вирусным поражением органов дыхания, позволил улучшить результаты лечения как пожилых, так и больных с выраженным коморбидным фоном, в том числе онкологическим. В результате после выписки из респираторного госпиталя к онкологам начали обращаться пациенты, характеризующиеся перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонией и впервые выявленным раком легкого. Отличительной особенностью такого больного является выраженное физическое и эмоциональное истощение, сохраняющиеся последствия вирусного поражения легочной паренхимы со снижением функциональных показателей внешнего и тканевого дыхания, а также расстройствами реологических свойств крови.

Таким образом, онкологи столкнулись с новой моделью пациента, которому требуется специализированное хирургическое лечение, однако с учетом его общего состояния это лечение будет сопровождаться крайне высоким риском развития осложнений и летальности. Одним из возможных вариантов решения проблемы снижения послеоперационных осложнений и летальности у больных раком легкого после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии является разработка и применение комплекса предоперационной подготовки, направленного на восстановление функциональных расстройств за ограниченный период времени.

Известен способ предоперационной подготовки больных раком легкого после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии, заключающийся в следующем: за 7 недель до хирургического лечения проводят реабилитационный комплекс, представленный тремя модулями: небулайзерную терапию с ингаляциями смеси растворов лазолван 1 мл и чередованием сульфатной минеральной воды 2 мл и бром-йодной минеральной воды 2 мл, которую выполняют ежедневно, три раза сутки в течение 10 минут. Легочно-реабилитационную терапию, включающую комплекс дыхательных упражнений, состоящий из 4 упражнений, направленных на тренировку дыхательной мускулатуры. Комплекс силовых упражнений, состоящий из 2 упражнений на верхние и 2 упражнений на нижние группы скелетной мускулатуры. Комплекс аэробных тренировок, включающий по выбору пациента ходьбу, велотренажер, плавание. А также лекарственную терапию, включающую назначение на весь период подготовки орального антикоагулянта Эликвис в дозировке 2,5 мг 2 раза в сутки и смеси Nutridrink 200 мл в сутки. Способ обеспечивает выполнение радикального хирургического лечения больным раком легкого после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии и снижение риска послеоперационных осложнений и летальности за счет комплекса коррекции последствий и восстановления функциональных расстройств за ограниченный период времени (см. патент RU 2766291 C9) [2].

К преимуществам данной методики можно отнести простоту и достаточную локализованность по временному промежутку. К недостаткам же можно отнести, на наш взгляд, недостаточно комплексный подход к такой серьезной проблеме.

Техническим результатом является разработка способа предоперационной подготовки больных раком легкого, после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии, позволяющего улучшить функциональную переносимость радикальных хирургических операций.

Технический результат достигается тем, что у больных в предоперационном периоде в течение 7-10 дней проводят предоперационную подготовку, включающую в себя назначение прямого антикоагулянта фраксипарин по 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки, дыхательную гимнастику в виде занятий с нагрузочным спирометром по 2 подхода в час, кроме ночного времени суток, медикаментозную терапию: дексаметазон по 4 мг внутримышечно 2 раза в день, мельдоний 10 мл + эуфиллин 2,4% 10,0 в/в на физиологическом растворе 100 мл в/в струйно 1 раз в день, в сочетании с омепразолом по 20 мг перорально 2 раза в сутки.

Способ выполняется следующим образом.

Больному раком легкого, после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии за 7-10 дней до хирургического лечения назначают прямой антикоагулянт фраксипарин (надропарин кальция) по 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки, дыхательную гимнастику в виде занятий с нагрузочным спирометром, основанную на эффекте сопротивления вдоху, 2 подхода в час (кроме ночного времени суток), медикаментозную терапию: дексаметазон по 4 мг внутримышечно 2 раза в день, мельдоний 10 мл + эуфиллин 2,4% 10,0 в/в на физиологическом растворе 100 мл в/в струйно 1 раз в день, в сочетании с омепразолом по 20 мг перорально 2 раза в сутки. Нагрузочные спирометры данного типа предназначены для того, чтобы помочь пациентам делать длинные глубокие вдохи, похожие на зевок. Дыхательный тренажер обеспечивает достижение целого ряда целенаправленных лечебно-профилактических эффектов: увеличивается нагрузка на дыхательные мышцы; дыхательные пути остаются открытыми в фазе выдоха, предотвращая бронхиальный коллапс; углубляются вдох и выдох; улучшается выведение

из дыхательных путей слизи и мокроты, тем самым повышается легочная вентиляция; в дыхательный акт вовлекаются участки бронхолегочной системы с недостаточной аэрацией; увеличивается поток воздуха в конце фазы выдоха и увеличивается жизненная емкость легких; подавляется кашель [11, 12, 13].

- 5 Мы используем в своей практике нагрузочный спирометр Portex Coach 2, который упрощает стимулирующую спирометрию как для пациентов, так и для врачей. Односторонний клапан обеспечивает вдох пациента, а не выдох в аппарат. Хорошо видимые поршни и универсальная графика (указывающая правильную скорость вдоха) помогают пациентам выполнять и контролировать свои послеоперационные
- 10 дыхательные упражнения без непосредственного наблюдения. Предлагаемый нами подход к использованию нагрузочных спирометров - 2 подхода в течение часа, Каждый раз стараться не менее 5 секунд в предоперационном периоде и 3 секунд в послеоперационном периоде, на наш взгляд является с одной стороны достаточно эффективным, а, с другой, не утомляет пациента, не вызывает усугубления гипоксии
- 15 не только в предоперационном, но и в послеоперационном периоде.

Приводим клинический пример применения способа.

- Пациент У., 70 лет, поступил в отделение торакальной онкологии ФГБУ НМИЦ онкологии МЗ РФ 26.08.2022 года с диагнозом периферический рак в/ доли правого легкого cT2aN1M0 st Ib, кл.гр 2. В анамнезе - подтвержденная коронавирусная инфекция
- 20 с развитием 2-сторонней полисегментарной пневмонии с 50% поражением легких. Пациенту после поступления в стационар в течение 7 дней проведена предоперационная подготовка по предложенной нами методике. 01.09.2022 выполнена операция - расширенная верхняя лобэктомия справа. Гистологический анализ: в ткани легкого - плоскоклеточная неороговевающая карцинома с очагами некроза, периневральной и
- 25 периваскулярной инвазией, инвазией стенки крупного бронха. Признаков прорастания висцеральной плеврой не обнаружено. В ткани легкого, вне опухоли - неравномерный очаговый фиброз межалвеолярных перегородок в виде прослоек и полей, дистелектазы, перибронхиальный и периваскулярный фиброз, резкое полнокровие сосудов. Очаговая инфильтрация паренхимы ксантомными клетками, мелкими лимфоцитами, гистиоцитами.
- 30 В линии резекции бронха и сосудов опухолевого роста не обнаружено. В 1-м из 8 перибронхиальных лимфатических узлах - метастаз карциномы. В 8 лимфатических узлах корня легкого, 2х корня легкого, 6 паратрахеальных, 5 бифуркации - синусовый гистиоцитоз, отложение пылевого пигмента. На 1-е сутки послеоперационного периода пациент переведен из отделения реанимации в отделение торакальной онкологии, на
- 35 14-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии выписан по месту жительства.

Данным способом было пролечено 12 больных.

- Технико-экономическая эффективность способа заключается в том, что больные после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии легче переносят радикальные
- 40 хирургические вмешательства по поводу рака легкого, уменьшается частота и выраженность послеоперационных осложнений, уменьшается длительность пребывания пациента в отделении анестезиологии и реанимации, уменьшается послеоперационный койко-день.

Список источников

- 45 1. Каприн А.Д., Хоронько В.Э. и др. Опыт лечения онкологических больных в условиях пандемии COVID-19. Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2021. № 2. С. 117-123.
2. Шефер Н.А., Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц. Способ предоперационной

подготовки больных раком легкого после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии. Патент на изобретение 2766291 C9, 28.03.2022. Заявка №2021119824 от 07.07.2021.

3. Chan JF, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang ToK et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395(10223): 514-523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)

4. Srinivasan S, Cui H, Gao Z, Liu M, Lu S, Mkandawire W, Narykov O, Sun M, Korkin D. Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. *Viruses*. 2020; 12(4): 360. <https://doi.org/10.3390/v12040360>. Стр.: 11 RU 2766291 C9 (W1 C1).

5. Glowacka I, Bertram S, Muller MA et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *Journal of virology*. 2011; 85(9): 4122-4134. <https://doi.org/10.1128/JVI.02232-10>

6. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А., Корниецкая А.Л., Рубцова Н.А., Феденко А.А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(3): 5-22 [Kaprin AD, Gameeva EV, Polyakov AA, Kornieckaya AL, Rubtsova NA, Fedenko AA. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer practice. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* 2020; 19(3): 5-22. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>

7. Каприн А.Д., Феденко А.А., Поляков А.А., Поляков А.П. Стратегия хирургического лечения онкологических больных в условиях пандемии COVID-19. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; (12): 5-15 [Kaprin AD, Fedenko AA, Polyakov AA, Polyakov AP. Surgical treatment strategy for cancer patients in the context of the COVID19 pandemic. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2020; (12): 5-15. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20201215>

8. Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. и др. Рак легкого в Томской области (эпидемиологические аспекты). *Современная Онкология*. 2019;21(2):6-9 [Choinzonov EL, Zhuikova LD, Ananina OA. et al. Lung cancer in the Tomsk region (epidemiological aspects). *Sovremennaya Onkologiya*. 2019; 21(2): 6-9. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.2.190413>

9. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3): 335-337.

10. Аллахвердян А.С. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; 7: 82-85 [Allakhverdyan AS. Surgical treatment of non-small cell lung cancer in the context of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2020; 7: 82-85. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202007182>

11. Ежов В.В., Царев А.Ю. и др. Дыхательный тренажер «новое дыхание» в программе кинезиотерапии больных с хронической ишемией мозга. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2017. Т. 23. №3. С. 106-106а.

12. Дудченко Л.Ш., Мизин В.И. и др. Влияние физических тренировок с дыхательными тренажерами на динамику клинико-функциональных показателей больных бронхиальной астмой на санаторно-курортном этапе реабилитации. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2018. Т. 24. № 3. С. 16-21.

13. Руденко С.И., Тарина Е.Д. и др. Роль дыхательного тренажера в реабилитационной программе пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2019. №4 (64). С. 35-41.

(57) Формула изобретения

Способ предоперационной подготовки больных раком легкого после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии, заключающийся в том, что у больных в
5 предоперационном периоде в течение 7-10 дней проводят предоперационную подготовку, включающую в себя назначение прямого антикоагулянта фраксипарин по 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки, дыхательную гимнастику в виде занятий с нагрузочным
спирометром по 2 подхода в час, кроме ночного времени суток, медикаментозную
10 терапию: дексаметазон по 4 мг внутримышечно 2 раза в день, мельдоний 10 мл с эуфиллином 2,4% 10,0 в/в на физиологическом растворе 100 мл в/в струйно 1 раз в день, в сочетании с омепразолом по 20 мг перорально 2 раза в сутки.

15

20

25

30

35

40

45