



(51) МПК
A61M 15/00 (2006.01)
A61H 1/00 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61M 15/00 (2021.08); *A61H 1/00* (2021.08); *A61K 31/137* (2021.08); *A61K 31/437* (2021.08); *A61P 11/00* (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021119824, 07.07.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.07.2021

Дата регистрации:
14.03.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.07.2021

(45) Опубликовано: 14.03.2022 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ФГБОУ
 ВО СГМУ, Отдел интеллектуальной
 собственности

(72) Автор(ы):

Шефер Нииколой Анатольевич (RU),
 Топольницкий Евгений Богданович (RU),
 Дамбаев Георгий Цыренович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования «Сибирский государственный
 медицинский университет» Министерства
 здравоохранения Российской Федерации
 (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: 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. RU 2735797 C1, 09.11.2020. RU 2
 745 535 C1, 26.03.2021. СЫЧЕВ Д.А.
 Особенности ведения онкологических
 пациентов во время пандемии коронавирусной
 инфекции COVID-19. (см. прод.)

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

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, и может быть использовано для предоперационной подготовки больных раком легкого, которые перенесли COVID-19 ассоциированную пневмонию. Для этого 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 прямого 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. 1 пр.

(56) (продолжение):

Утвержден на УМС 27.03.2020 (протокол №4). КАПРИН А.Д. и др. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(3):5-22. CONTOLI M. et al. Reducing agents decrease the oxidative burst and improve clinical outcomes in COPD patients: a randomised controlled trial on the effects of sulphurous thermal water inhalation. The Scientific World Journal. 2013: 7 p.

R U 2 7 6 6 2 9 1 C 1

R U 2 7 6 6 2 9 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61M 15/00 (2006.01)
A61H 1/00 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61M 15/00 (2021.08); *A61H 1/00* (2021.08); *A61K 31/137* (2021.08); *A61K 31/437* (2021.08); *A61P 11/00* (2021.08)

(21)(22) Application: **2021119824, 07.07.2021**(24) Effective date for property rights:
07.07.2021Registration date:
14.03.2022

Priority:

(22) Date of filing: **07.07.2021**(45) Date of publication: **14.03.2022** Bull. № 8

Mail address:

**634050, g.Tomsk, Moskovskij trakt, 2, FGBOU
VO SGMU, Otdel intellektualnoj sobstvennosti**

(72) Inventor(s):

**Shefer Niikolai Anatolevich (RU),
Topolnitskii Evgenii Bogdanovich (RU),
Dambaev Georgii Tsyrenovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Sibirskii gosudarstvennyi
meditsinskii universitet» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

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

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to oncology, and can be used for preoperative preparation of patients with lung cancer who suffered COVID-19 associated pneumonia. For this purpose, 7 weeks before the surgical treatment, a rehabilitation complex is carried out, represented by three modules: nebulizer therapy with inhalations of a mixture of lazolvan solutions 1 ml and alternating sulphate mineral water 2 ml and bromine-iodine mineral water 2 ml, which is performed daily, three times day for 10 minutes. Pulmonary rehabilitation therapy includes a complex of respiratory exercises consisting of 4 exercises aimed at training the respiratory muscles. Complex of strength exercises consisting of 2 exercises

for upper and 2 exercises for lower groups of skeletal muscles. Complex of aerobic trainings, including walking, exercise bicycle, swimming at the choice of the patient. As well as drug therapy, including administration of direct oral anticoagulant Eliquis in dosage 2.5 mg 2 times a day and Nutridrink mixture 200 ml a day for the whole period of preparation.

EFFECT: method provides radical surgical management of lung cancer patients after suffering COVID-19 associated pneumonia and reducing the risk of postoperative complications and mortality due to a complex of correction of consequences and recovery of functional disorders for a limited period of time.

1 cl, 1 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии и может быть использовано для предоперационной подготовки больных раком легкого, которые перенесли COVID-19 ассоциированную пневмонию.

5 В медицинском сообществе прошедший 2020-й год ассоциируется с появлением и распространением нового вируса SARS-CoV-2, бросившего вызов всей системе мирового здравоохранения. Вспышка пандемии не обошла стороной ни одну из социальных сфер, а ее тяжелое течение с явлениями вирусной пневмонии привело к быстрому заполнению всех стационаров пациентами, зараженными коронавирусной инфекцией COVID-19 [1, 2, 3]. У большинства инфицированных заболевание протекает относительно
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
35 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.

40 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.

45 В настоящее время известен способ предоперационного улучшения функциональных показателей у больных раком легкого на фоне ХОБЛ и бронхиальной астмы за счет назначения в предоперационном периоде базисной терапии представленной комбинацией лекарственных препаратов [11, 12]. Актуальность способа обусловлена общим органом

мишенью, поражаемым как при вирусной пневмонии и раке легкого, так и при ХОБЛ и бронхиальной астме. Схемы терапии разнообразны и подбираются индивидуально в зависимости от заболевания и степени выраженности клинических проявлений. Основные механизмы действия препаратов заключаются в расслаблении гладкой мускулатуры бронхов мелкого и среднего калибров, улучшение мукоцилиарного транспорта и уменьшение секреции желез слизистой дыхательных путей, а применение стероидных гормонов позволяет снизить воспалительную реакцию в бронхиальном дереве. Дополнительно пациенты получают вспомогательную терапию, включающую назначение антибиотиков, муколитиков, антиоксидантов.

Получение больными ХОБЛ и бронхиальной астмы описанной терапии доказано улучшает качество жизни и снижает риск обострений заболеваний. Однако пациенты, которые перенесли COVID-19 ассоциированную пневмонию, длительное время находились в состоянии гипоксии и адинамии, что в результате приводит к слабости, атрофии, потери мышцами волокон 1-го типа, снижению активности окислительных ферментов и как следствие нарушение окислительно-восстановительного статуса. В результате, у них снижается мышечная сила и выносливость, увеличивается утомляемость мышц, что в итоге приводит к развитию дисфункции дыхательной и скелетной мускулатуры. Таким образом, фармакологические возможности улучшать функцию легких ограничены действием на бронхиальное дерево и не позволяют оказывать влияние на общее состояние и механику дыхания. Кроме того, патогенетические механизмы COVID-19 имеют ряд особенностей, связанных со сроками восстановления легочной паренхимы и влиянием вируса на реологические свойства крови, которые не учитываются при базисной терапии. Таким образом, элементы описанного лечения могут дополнять предоперационную подготовку больных раком легкого после вирусной пневмонии, но являться самостоятельным способом не могут.

Известно средство для предоперационной подготовки больного с ХОБЛ и способ предоперационной подготовки больного с ХОБЛ (патент RU № 2351324, опубл. 27.10.2008). Согласно способу, в качестве средства для предоперационной подготовки больного с ХОБЛ применяется фуросемид. Препарат в дозе 1% - 2 мл вводят за 30 минут до начала операции путем ультразвукового ингалирования. Согласно описанию, эффективность способа обеспечивается прямым расслабляющим действием фуросемида на гладкую мускулатуру воздухоносных путей. Однако ингаляционное введение диуретического препарата пациенту, истощенному длительно текущей пневмонией не только не эффективно, но и опасно.

Известен способ профилактики респираторных осложнений у пациентов после хирургического лечения рака легкого (патент RU № 2684761, опубл. 12.04.2019). Способ заключается в проведении за трое суток до операции небулайзерной терапии с ежедневными ингаляциями смеси растворов лазолвана 1 мл, беродуала 1 мл и физраствора 0,9% - 2 мл, которые выполняются ежедневно, три раза в сутки. За час до операции пациенту выполняется катетеризация эпидурального пространства на уровне Th 4-5. Во время операции, после выполнения основного этапа, пациенту со стороны плевральной полости в область реберно-позвоночного сочленения и грудино-реберную область на уровне выполненной торакотомии, а также в выше и ниже расположенные межреберья выполняется введение лимфотропной смеси препаратов, содержащей наропин 0,2% - 20 мл, лидазу 32 ЕД, 5 мл 5% раствор глюкозы, цефтриаксон 1,0 г; в раннем послеоперационном периоде сразу после экстубации выполняется санационная фибробронхоскопия; в послеоперационном периоде на протяжении 48 часов через эпидуральный катетер при помощи инфузионной помпы вводится 0,2% раствор

наропина со скоростью 2-4 мл/ч; с первых суток после операции продолжается небулайзерная терапия. Эффективность способа достигается за счет комплексного подхода с воздействием на патогенетические механизмы возникновения респираторных осложнений, в том числе с применением лимфотропных технологий, возникающих на
5 всех этапах периоперационного периода. Способ эффективен в качестве профилактики респираторных осложнений у пациентов после хирургического лечения рака легкого, однако не эффективен в отношении пациентов, после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии. При разработке способа не учитывались особенности и последствия воздействия инфекции COVID-19 на организм пациента в целом и паренхиму
10 легкого в частности, у больного после длительно текущей вирусной пневмонии на первый план выходит физическое истощение с белково-энергетической недостаточностью и снижением функциональных показателей внешнего дыхания.

Разработанные онкологические рекомендации указывают на необходимость по возможности отложить начало лечения на неопределенный срок по причине
15 выраженного истощения больных и высокого риска осложнений, и трехдневная коррекция не обеспечит адекватного восстановления [6, 7]. В способе не учитываются возможности восстановительного лечения органических повреждений паренхимы легкого после вирусной пневмонии, что не позволит добиться нормализации значений показателей внешнего дыхания, отвечающих требованиям функциональной
20 операбельности. Не рассматриваются варианты антикоагулянтной терапии, при этом доказана тромбоопасность COVID-19 ассоциированных больных [13, 14]. Таким образом, способ профилактики респираторных осложнений эффективен у функционально операбельного больного раком легкого, не переносившего COVID-19 ассоциированную пневмонию.

25 Задачей, решаемой данным изобретением, является коррекция последствий и восстановление функциональных расстройств за ограниченный период времени, что позволит выполнить радикальное хирургическое лечение больным раком легкого после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии и снизит риск послеоперационных осложнений и летальности.

30 Для решения поставленной задачи в способе предоперационной подготовки больных раком легкого после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии, на амбулаторном этапе под контролем онколога, пульмонолога и физиотерапевта назначают реабилитационный комплекс, состоящий из трех ключевых компонентов: ингаляционный, легочно-реабилитационный и лекарственный. Ингаляционный
35 компонент выполняют с использованием небулайзера, путем ежедневного ингалирования раствора лазолвана совместно с сульфатной и бром йодной минеральными водами. Легочно-реабилитационный компонент включает физические тренировки, представленные дыхательными, силовыми и аэробными упражнениями. Комплекс упражнений подбирают индивидуально в зависимости от физического статуса
40 пациента и выполняют ежедневно. Лекарственный компонент выполняют путем медикаментозной коррекции реологических расстройств системы гемостаза и белково-энергетических нарушений. Реабилитационный комплекс начинают непосредственно после клинического выздоровления от COVID-19 и выписки из респираторного госпиталя и продолжают не менее семи недель с последующим хирургическим лечением.

45 *Способ осуществляют следующим образом.* Предоперационная подготовка показана больным с впервые диагностированным раком легкого, которые перенесли COVID-19 ассоциированную пневмонию и выписаны из респираторного госпиталя с выздоровлением. Реабилитационный комплекс представлен тремя модулями.

Ингаляционный модуль. Пациенту назначают небулайзерную терапию с ингаляциями смеси растворов лазолван 1 мл и чередованием сульфатной минеральной воды 2 мл и бром-йодной минеральной воды 2 мл. Ингаляции выполняют ежедневно, три раза сутки в течение 10 минут.

5 *Легочно-реабилитационный модуль.* Пациент последовательно, ежедневно в домашних условиях выполняет комплексов упражнений:

Комплекс дыхательных упражнений. Выполняют 4 упражнения, направленных на тренировку дыхательной мускулатуры.

10 Комплекс силовых упражнений. Выполняют по два упражнения на верхние и нижние группы скелетной мускулатуры.

Комплекс аэробных тренировок. По выбору пациента выполняют ходьбу, велотренажер, плавание.

15 *Лекарственный модуль.* На весь период подготовки назначают прямой оральный антикоагулянт Эликвис в дозировке 2,5 мг 2 раза в сутки. К рациону питания добавляют смесь Nutridrink 200 мл в сутки.

Комплекс реабилитации выполняют на протяжении семи недель с последующей госпитализацией на хирургическое лечение.

Клинический пример

20 Больной Б., 66 лет, 06.11.20 г. обратился на прием к торакальному хирургу по направлению терапевта поликлиники с подозрением на новообразование нижней доли правого легкого. Из анамнеза известно, что пациент в период с 21.09.20 по 28.10.20 г. находился на госпитализации в респираторном госпитале с диагнозом:

Основное заболевание: U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, подтвержденная, тяжелая форма.

25 *Осложнение основного диагноза:* J12.8 Двусторонняя полисегментарная пневмония вирусного генеза, тяжелое течение. Левосторонний плеврит. Дыхательная недостаточность 3 степени. Инвазивная ИВЛ с 25.09.2020 г.

30 *Сопутствующий диагноз:* I25.9 ИБС: стенокардия напряжения ФК II. ХСН I стадии, ФК II (NYHA). Фоновое: Гипертоническая болезнь III стадии, степень АГ 1 (достигнутая), ожирение 3 степени, дислипидемия, гипертрофия левого желудочка, риск 4 (очень высокий). Анемия средней степени смешанного генеза. Новообразование нижней доли правого легкого, неуточненное.

Фоновый диагноз: E11.9 Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c < 7,0%.

35 В ходе госпитализации с целью контроля интерстициальных изменений в легких на фоне вирусной пневмонии выполнялась серия исследований СКТ ОГК. На всех снимках определялось периферическое новообразование нижней доли правого легкого с лучистыми контурами, без четких границ, размерами до 3,0 см. При болюсном контрастировании новообразование активно накапливало контраст. При оценке в динамике на фоне разрешающейся воспалительной инфильтрации изменения в
40 отношении новообразования отсутствовали в результате чего заподозрено новообразование легкого. В условиях респираторного госпиталя пациент осмотрен онкологом, выставлен диагноз новообразование легкого, неуточненное и рекомендовано после выписки обратиться в ТООД.

45 При объективном осмотре в условиях амбулаторно-поликлинического отделения ТООД рост пациента 175 см, вес 105 кг (ИМТ 32), обращает на себя внимание выраженное снижение тургора кожи, содержание мышечной ткани в организме составило 35%. Со слов пациента за период лечения вирусной пневмонии потеря в весе составила 14 кг. Пациент астеничен, передвигается с трудом, прибегает к помощи

родственников, отмечает выраженную одышку при минимальных физических нагрузках, при общении отмечается психоэмоциональная подавленность. По результатам спирометрии ФЖЕЛ < 52%, ОФВ₁ < 49%, заключение: снижение ЖЕЛ (3 степени),
5 значительно выраженное нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу. Для уточнения гистотипа опухоли легкого 10.11.20 г. выполнена трансторакальная трепан-биопсия новообразования под контролем спиральной компьютерной томографии, по результатам морфологического исследования выявлена аденокарцинома. Обращает на себя внимание сохраняющиеся интерстициальные изменения паренхимы легких в рамках последствий перенесенной вирусной пневмонии.

10 С учетом результатов обследований, сформулирован предварительный диагноз: С34.3 Рак нижней доли правого легкого T1cNxM0, IA ст., аденокарцинома.

Сопутствующее: Перенесенная двусторонняя полисегментарная пневмония, ковид ассоциированная, тяжелое течение от 09.2020. ИБС: стенокардия напряжения ФК II. ХСН I стадии, ФК II (NYHA). Фоновое: Гипертоническая болезнь III стадии, степень
15 АГ 1 (достигнутая), ожирение 3 степени, дислипидемия, гипертрофия левого желудочка, риск 4 (очень высокий). Анемия средней степени смешанного генеза.

Фоновый диагноз: E11.9 Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c < 7,0%.

С учетом характера и локализации новообразования, пациенту показано радикальное хирургическое лечение в объеме расширенной нижней лобэктомии справа. Однако с
20 учетом низких функциональных показателей, касающихся внешнего дыхания и белково-энергетической недостаточности, а также сохраняющихся интерстициальных изменений в легких пациент входит в группу высокого операционного риска как функционально не операбельный. На амбулаторном этапе 12.11.20 г. проведен совместный осмотр торакального хирурга, пульмонолога, реабилитолога. Назначен с 14.11.20 г.

25 реабилитационный комплекс продолжительностью семь недель, включающий ингаляционный, легочно-реабилитационный и лекарственный модули. Контроль за правильностью и адекватностью выполнения комплекса осуществлялся торакальным хирургом и реабилитологом раз в неделю при личной встрече с пациентом. При осмотре
30 нормализовался, содержание мышечной ткани в организме поднялось до 44%. Выполнено повторное спирометрическое исследование ФЖЕЛ < 74%, ОФВ₁ < 61%, заключение: легкое снижение ЖЕЛ (1 степени), незначительное нарушение

вентиляционной функции легких по обструктивному типу. По решению лечебно-контрольной комиссии 11.01.21 г. пациент направлен на госпитализацию в
35 онкологическое отделение «ГООД» для планового хирургического лечения. Осмотрен анестезиологом, риск анестезии оценен как ASAIII. После стандартной предоперационной подготовки 14.01.21 пациенту выполнено плановое хирургическое лечение в объеме: Видеоассистированная расширенная нижняя лобэктомия справа. Медиастинальная лимфаденэктомия в объеме D2. Дренирование плевральной полости.
40 Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 10-е сутки. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. В удовлетворительном состоянии 26.01.21 г. больной выписан из отделения.

С применением разработанного комплекса реабилитации пролечено семь пациентов
45 с операбельными формами немелкоклеточного рака легкого IA-IIA стадии в возрасте 52-67 лет, ранее перенесшие тяжелую COVID ассоциированную пневмонию. Во всех случаях отмечено восстановление функциональных показателей и психоэмоциональных расстройств. Ни у одного пациента в послеоперационном периоде осложнений, связанных с дыхательной недостаточностью, снижением регенеративных способностей

и тромбообразованием не отмечено.

Новым является разработка предоперационного, реабилитационного комплекса, позволяющего больным с впервые выявленным раком легкого восстанавливать органические и функциональные нарушения, возникшие после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии, а также перенести хирургическое лечение с минимальным риском послеоперационных осложнений и летальности. Эффективность способа достигается благодаря коррекции основных патогенетических нарушений, возникших в результате воздействия вируса на организм пациента.

Первый модуль, входящий в состав реабилитационного комплекса представлен ингаляционной терапией и направлен на коррекцию последствий интерстициального поражения легочной ткани, а также восстановление естественного мукоцилиарного клиренса. Препараты, используемые для ингаляционной терапии, подобраны не случайно. В результате массивного вирусного поражения паренхимы легких у пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). В патогенезе деструкции альвеолярной мембраны и развития ОРДС существенную роль играет оксидантный стресс. В исследованиях доказано, что применение в ингаляционной смеси сульфатной минеральной воды уменьшает прооксидантную активность конденсата выдыхаемого воздуха у пациентов с обструктивными заболеваниями легких и улучшает симптоматические проявления [15]. При вирусной пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2, в пораженных легких развиваются патологические процессы, связанные с размножением вируса и гиперактивацией иммунного ответа. Как правило, эти события сопряжены с развитием окислительного стресса [16]. Таким образом, применение ингаляционного раствора сульфатной воды у пациентов с последствиями вирусного поражения легких позволит снизить патологическое воздействие оксидантов на паренхиму легких. Кроме того, показано, что сульфатные воды оказывают выраженное муколитическое действие, что может быть использовано для профилактики вторичной инфекции у пациентов с ослабленным местным иммунитетом в результате COVID-19 инфекции [17]. Считается, что основную роль в воспалительных процессах при тяжелых формах COVID-19 выполняют моноциты и макрофаги [18]. При воспалительной активации эти иммунные клетки выделяют большое количество цитокинов воспаления (IL1 β , IL6, TNF, IL8), которое типично для пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. В настоящее время известно, что при ингаляции бром-йодной минеральной воды снижается аттракция нейтрофилов в индуцированной мокроте, что представляется важным, учитывая роль миграции нейтрофилов в пораженную вирусом легочную ткань [19]. Базовым препаратом в ингаляционном компоненте комплекса выбран лазолван. Препарат увеличивает секрецию в дыхательных путях, усиливает продукцию легочного сурфактанта и стимулирует цилиарную активность. Эти эффекты приводят к усилению тока и транспорта слизи. Усиление мукоцилиарного клиренса улучшает отхождение мокроты и облегчает кашель.

Таким образом, выбранные препараты для ингаляционного модуля позволяют проводить коррекцию на уровне патогенетических механизмов, что позволит значительно ускорить восстановление поврежденных тканей, способствует нормализации секреции и транспорта слизи. Применение перечисленных лекарственных препаратов по отдельности довольно широко используется в пульмонологии, однако совместное использование у больного раком легкого, который перенес COVID19 ассоциированную пневмонию в литературе и практике не встречается.

У больных раком легкого, готовящихся к хирургическому лечению, ключевая роль отводится состоянию физического и функционального статуса, это отражает

регенеративные возможности организма и определяет функциональную операбельность. Длительное течение вирусной пневмонии с пребыванием организма в хронической и изнурительной гипоксии приводит к резкому снижению двигательной активности, при этом в случае тяжелого течения заболевания для улучшения дыхания многие пациенты помещаются в прон-позицию [14]. Подобная тактика оправдана, так как доказано, что она улучшает вентиляцию и перфузию легких. Однако обратной стороной является развитие слабости, атрофии, утрата мышцами волокон 1-го типа, снижение активности окислительных ферментов и, как следствие, расстройство окислительно-восстановительного статуса. В результате у пациентов снижаются мышечная сила и выносливость, увеличивается утомляемость мышц, что в итоге приводит к развитию дисфункции дыхательной и скелетной мускулатуры. В итоге на момент выписки из стационара пациент в силу значительной астенизации становится функционально неоперабельным и требует восстановительной реабилитации [20]. Нами разработан и применен оптимальный легочно-реабилитационный модуль, комплексы которого обеспечивают последовательное воздействие на системы организма, отвечающие за внешнее дыхание без перегрузки организма.

Выполнение комплекса дыхательных упражнений позволяет научить пациента правильному дыханию с максимальным участием диафрагмы. Для достижения цели подобрано оптимальное количество упражнений, которые позволяют укрепить мускулатуру выдоха, увеличить подвижность грудной клетки и оптимизировать фазы дыхания. Кроме того, упражнения способствуют увеличению подвижности в реберно-позвоноковых сочленениях и суставах позвоночника, улучшению осанки.

Комплекс силовых упражнений направлен на устранение дисфункции скелетных мышц и повышения толерантности к физическим нагрузкам. В результате хронической гипоксии и адинамии происходит снижение количества мышечных волокон I типа, при этом этот тип волокон обладает повышенной окислительной способностью и устойчив к усталости. Подобные изменения приводят к неприятным ощущениям при физических нагрузках и как следствие снижение общего уровня физической активности пациента с атрофией скелетных мышц. Разработанный нами комплекс включает упражнения на группы мышц верхних и нижних конечностей, что является оптимальным для включения в работу всех групп мышц без общей перегрузки организма.

Комплекс аэробных тренировок максимально ориентирован на пациента и позволяет выбирать исходя из временных и физических возможностей ходьбу, велотренажер или плавание. Цикл не просто обеспечивает дополнительную тренировку всех групп мышц, но и усиливает функцию сердечной мышцы. Это позволяет обеспечить дополнительное поступление кислорода к мышцам и увеличивать толерантность к физическим нагрузкам.

Кроме того, на фоне тренировок улучшается психоэмоциональное состояние пациента, уменьшаются депрессивные изменения, что способствует дополнительной мотивации не только при выполнении курса реабилитации, но и при подготовке к предстоящему хирургическому лечению.

Лекарственный модуль реабилитационного комплекса ориентирован на патогенетические особенности течения COVID-19 инфекции и в первую очередь учитывает расстройства реологических свойств крови и склонность к тромбообразованию [13, 14]. Все пациенты после выписки из респираторного госпиталя получали антикоагулянтную терапию в профилактической дозировке до момента госпитализации на хирургическое лечение. В нашем случае был выбран прямой оральным антикоагулянт Эликвис в дозировке 2,5 мг 2 раза в сутки. Этот препарат, согласно инструкциям и установленным различными клиническими рекомендациями общим

подходам к профилактике тромбоэмболических осложнений, не требуют лабораторного контроля системы гемостаза ни перед назначением, ни в процессе применения. С учетом выявленного онкологического заболевания и двойного риска тромбообразования, прием таблетированных форм антикоагулянтов прямого действия продолжался до момента госпитализации на хирургическое лечение, а в условиях отделения пациент переводится на низкомолекулярные гепарины с подкожным введением.

Второй патогенетической особенностью течения новой вирусной инфекции является прямое влияние на развитие выраженных метаболических нарушений и питательной недостаточности с развитием вторичного иммунодефицита. В свою очередь, развитие гиперкатаболизма с повышением расхода энергии, распадом тканевых белков, мышечной дистрофии не только формирует, но и поддерживает дыхательную недостаточность, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, иммунодефицит вплоть до развития полиорганной недостаточности. Одновременные и глубокие поражения системы метаболического гомеостаза, органной и полиорганной недостаточности у пациентов с коронарновирусной инфекцией COVID-19, определяют необходимость коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержки с применением специализированных смесей энтерального питания. В качестве нутритивной поддержки был выбран Nutridrink 200 мл в сутки. Готовое к применению питание одержит качественный хорошо усваиваемый белок, который является строительным материалом для всех клеток и тканей. Имеет оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот, омега-6 и омега-3, что обеспечивает наибольший противовоспалительный эффект; все необходимые для организма витамины (в том числе: А, Б, Д, Е, С) и минералы; комплекс каротиноидов, которые обладают мощным антиоксидантным эффектом и являются стимуляторами иммунитета.

Таким образом, разработанный реабилитационный комплекс направлен на восстановление уровня функциональных резервов организма пациента, а также улучшение газообмена и регуляции перфузионно-вентиляционного соотношения, восстановление бронхиального дренажа, улучшение психофизиологического статуса, качества жизни, а также осуществляет профилактику развития осложнений, связанных с особенностями патогенеза вирусной инфекции.

Длительность выполнения разработанного комплекса выбрана не случайно и обусловлена современными научными данными, определяющими оптимальные сроки для восстановления и проведения хирургического лечения у пациентов, которые перенесли COVID-19 ассоциированную пневмонию [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (CoVID-19)». Версия 7 (03.06.2020)» (утв. Минздравом России) [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (CoVID-19)». Version 7 (06/03/2020) (approved by the Ministry of Health of Russia) (in Russ.)].

2. Всемирная организация здравоохранения. Обновленная стратегия борьбы с COVID-19. 14 апреля 2020 г. [World Health Organization. Updated strategy of struggle with COVID-19. April 14, 2020 (in Russ.)].

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>.

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>.

5 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 COVID-19 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. Чучалин А.Г. ред. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. 2-е изд. перераб. и доп. М.:Литера, 2017.

12. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019;29(2):199-206. DOI:org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206.

13. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30 (5):645–657. [Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonology*. 2020;30 (5):645–657. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>.

14. Thachil J, Tang N, Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journaj of. Thrombosis and. Haemostasis*. 2020;18(5):1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.

15. Contoli M, Gnesini G, Forini G, Marku B, Pauletti A, Padovani A, et al. Reducing agents decrease the oxidative burst and improve clinical outcomes in COPD patients: a randomised controlled trial on the effects of sulphurous thermal water inhalation. *The Scientific World Journal*. 2013; 7 p. DOI: 10.1155/2013/927835.

16. Б.В. Черняк, Е.Н. Попова, А.С. Приходько, О.А. Гребенчиков, Л.А. Зиновкина, Р.А. Зиновкин. COVID19 и окислительный стресс. *Биохимия*. 2020;Т85(12):1816 – 1828.

17. Braga PC, Sambataro G, Dal Sasso M, Culici M, Alfieri M, Nappi G: Antioxidant Effect of Sulphurous Thermal Water on Human Neutrophil Bursts: Chemiluminescence Evaluation. *Respiration*. 2008; 75: 193-201. DOI: 10.1159/000107976

18. Merad, M., and Martin, J.C. (2020) Pathological inflammation in patients with COVID19: a key role for monocytes and macrophages, *Nat. Rev. Immunol.*, 20, 355362, doi: 10.1038/s4157702003314.

19. Pellegrini M, Fanin D, Nowicki Y, et al. Effect of inhalation of thermal water on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2005; 99(6): 748754. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.11.001.

20. Мещерякова Н.Н., Белевский А.С., Кулешов А.В. Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 (клинические примеры). *Пульмонология*. 2020;30(5):715-722 [Meshcheryakova NN, Belevsky AS, Kuleshov AV. Pulmonary rehabilitation of patients with coronavirus infection COVID-19 (clinical examples). *Pulmonology*. 2020;30(5):715-722. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-715-722>.

21. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. <https://doi.org/10.1111/anae.15458>.

(57) Формула изобретения

Способ предоперационной подготовки больных раком легкого после перенесенной COVID-19 ассоциированной пневмонии, включающий комплекс физических тренировок и отличающийся тем, что 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; и комплекс аэробных тренировок, включающий по выбору пациента ходьбу, велотренажер, плавание; лекарственную терапию, включающую назначение на весь период подготовки прямого орального антикоагулянта Эликвис в дозировке 2,5 мг 2 раза в сутки и смеси Nutridrink 200 мл в сутки.

35

40

45