

ISSN 2411-9164 (Print)
ISSN 2616-5945 (Online)

КЛІНІЧНА **АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ** *та* **ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC JOURNAL

Clinical Anesthesiology & Intensive Care



2(18)
2021



Засновники

Міжнародний європейський університет

Громадська організація «Одеське науково-практичне товариство гемостазіологів, анестезіологів та реаніматологів»

Головний редактор О.О. Тарабрін

Заступник головного редактора І.В. Савицький

Відповідальний секретар Р.Є. Сухонос

Редакційна колегія

Ч.М. Самама (Париж, Франція), Р.О. Ткаченко, О.А. Шандра, Р.С. Вастьянов (науковий редактор), А.А. Гудима, А.І. Гоженко, Л.С. Годлевський, Б.С. Запорожченко, Ю.І. Карпенко, В.В. Суслов, Р.О. Ткаченко, О.О. Тарабрін (головний редактор), В.Є. Вансович, І.В. Савицький (заступник головного редактора), Р.Є. Сухонос (відповідальний секретар)

Редакційна рада

К. Вернер – Університетська клініка (Майнц, Німеччина), І.Б. Заболотських – Кубанський державний медичний університет (Краснодар, Росія), О. Злотник – Медичний центр Сорока і університет Бен Гуріона в Негеві (Беер-Шева, Ізраїль), Ю.Ю. Кобеляцький – Дніпропетровська державна медична академія (Дніпро, Україна), К.М. Лебединський – Північно-Західний державний медичний університет ім. І.І. Мечникова (Санкт-Петербург, Росія), Х.В. Ллау – Католицький університет Валенсії «Сан Вісент Мартір» (Валенсія, Іспанія), Й. Надставек – Університетська клініка Бонна (Бонн, Німеччина), П. Пелозі – Університет Інсубрія (Варезе, Італія), Я.М. Підгірний – Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького (Львів, Україна), С.В. Сіньков – Кубанський державний медичний університет (Краснодар, Росія), Д.М. Сурков – Дніпропетровська державна медична академія (Дніпро, Україна), І.І. Тютрін – Сибірський державний медичний університет (Томськ, Росія), В.І. Черній – Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» (Київ, Україна), Є. Чумаченко – Госпітальний центр Євро-Сейн (Париж, Франція), С. Шандру – Державний медичний та фармацевтичний університет ім. Н. Тестеміцану (Кишинів, Молдова), Є.М. Шифман – Московський обласний науково-дослідний клінічний інститут ім. М.Ф. Володимирського (Москва, Росія), І.В. Савицький – д.мед.н., професор, проректор по науковій роботі Міжнародного європейського університету (Київ), Гудима А.А. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (Тернопіль), А.І. Гоженко – доктор медичних наук, професор, директор «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України (Одеса), Т.А. Александріна – директор ННІ «Європейська медична школа» Міжнародного європейського університету (Київ).



Founders

International European University

Public organization "Odessa scientific and practical society of hemostasiologists, anesthesiologists and resuscitators"

Editor-in-Chief O.O. Tarabrin

Deputy Editor-in-Chief I.V. Saitsky

Executive Secretary R.E. Sukhonos

Editorial board

Ch.M. Samama (Paris, France), V.V. Suslov, R.O. Tkachenko, O.A. Shandra, R.S. Vastyanov (scientific editor), A.A. Gudima, A.I. Gozhenko, L.S. Godlevsky, B.S. Zaporozhchenko, Y.I. Karpenko, R.O. Tkachenko, O.O. Tarabrin (editor-in-chief), V.E. Vansovich, I.V. Savitsky (Deputy Editor-in-Chief), R.Sukhonos (Executive Secretary)

Editorial Board

K. Werner – University Clinic (Mainz, Germany), I.B. Zabolotsky – Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia), O. Zlotnik – Copoka Medical Center and Ben Gurion University in the Negev (Beersheba, Israel), Yu.Yu. Kobeliatsky – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipro, Ukraine), K.M. Lebedinsky – North-Western State Medical University. I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia), H.V. Llau – Catholic University of Valencia "San Vicent Martyr" (Valencia, Spain), J. Nadstavek – University Clinic of Bonn (Bonn, Germany), P. Pelosi – University of Insubria (Varese, Italy), Y.M. Pidhirny – Lviv National Medical University. D. Halytsky (Lviv, Ukraine), S.V. Sinkov – Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia), D.M. Surkov – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipro, Ukraine), I.I. Tyutrin – Siberian State Medical University (Tomsk, Russia), V.I. Cherny – State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" (Kyiv, Ukraine), E. Chumachenko – Euro-Saine Hospital Center (Paris, France), C. Shandrou – State Medical and Pharmaceutical University. N. Testemitsanu (Chisinau, Moldova), E.M. Shifman – Moscow Regional Research Clinical Institute. M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia), I.V. Savitsky – Doctor of Medicine, Professor, Vice-Rector for Research at the International European University (Kyiv), Hudyma A.A. – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ternopil National Medical University, AND I. Gorbachevsky (Ternopil), A.I. Gozhenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine (Odessa), T.A. Alexandrina – Director of the European Medical School, International European University (Kyiv).



ЗМІСТ

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Тактика ведення хворої з коронавірусною інфекцією, викликану SARS-Cov-2, з важким пошкодженням дихальної та серцево-судинної системи

Бобирь А.Л., Сухонос Р.Є. 3

The anaesthetic management of a compromised airway secondary to lemierre's syndrome

D. Levy, K. Flower, T. Hinde, T. Ali, C. Vinall, A. Varvinskiy 8

Важке тромботичне ураження на тлі коронавірусної інфекції, викликану SARS-Cov-2

Сухонос Р.Є., Бобирь А.Л. 13

ОГЛЯД

The concept of prehabilitation in thoracic surgery: a systematic literature review

I. Maxim 16

The concept of prehabilitation and its impact in surgery: a systematic literature review

I. Maxim 34

CONTENTS

CLINICAL CASE

Tactics of management of a patient with coronavirus infection caused by SARS-Cov-2, with severe damage to the respiratory and cardiovascular systems

Bobir A.L., Sukhonos R.E. 3

The anaesthetic management of a compromised airway secondary to lemierre's syndrome

D. Levy, K. Flower, T. Hinde, T. Ali, C. Vinall, A. Varvinskiy 8

Severe thrombotic lesions on the background of coronavirus infection caused by SARS-Cov-2

Sukhonos R.E., Bobyr A.L. 13

REVIEW

The concept of prehabilitation in thoracic surgery: a systematic literature review

I. Maxim 16

The concept of prehabilitation and its impact in surgery: a systematic literature review

I. Maxim 34



Some aspects of the pathogenesis
of the hemostasis system
*Savytskyi I., Karabut L., Savytskyi V.,
Alexandrina T.* 52

Some aspects of the pathogenesis
of the hemostasis system
*Savytskyi I., Karabut L., Savytskyi V.,
Alexandrina T.* 52

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCHES

Сучасні підходи діагностики на етапі
лікування колоректального раку
Дузенко О.О. 59

Modern approaches to the successful
treatment of colorectal cancer
Duzenko A.A. 59

Вплив підвищеного індексу маси тіла
на рівень тромбонезбезпеки при
лапароскопічної міомектомії
Максимець Т.О. 65

The effect of elevated body mass
index (BMI) on the level of thrombosis
in laparoscopic myomectomy
Maksymets T.O. 65

Targeted cerebral perfusion
in neonatal intensive care
Surkov D. 75

Targeted cerebral perfusion
in neonatal intensive care
Surkov D. 75

Персоналізована корекція розладів
системи гемостазу у пацієнтів
із COVID-19 на етапах лікування
*Тарабрін О.О., Тютрін І.І., Шитикова О.Г.,
Слизевич Д.С., Борзов Є.А.,
Кліменкова В.Ф., Зірянов С.В.,
Удуд В.В., Сухонос Р.Є.* 79

Personalized correction of disorders
of hemostasis system in patients
with COVID-19 at the inpatient
and outpatient stages
*Tarabrin O.O., Tyutryn I.I., Shytykova O.H.,
Slyzevych D.S., Borzov Ye.A., Klimenkova V.F.,
Zyryanov S.V., Udut V.V., Sukhonos R.Ye.* 79

АВТОРАМ

TO AUTHORS

Правила підготовки статей до журналу
«Клінічна анестезіологія
та інтенсивна терапія» 88

The manual of article style for
“Clinical anesthesiology
and intensive care” journal 88

УДК 616.98:578.834.1(075.8)
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.1>

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, ВИКЛИКАНОЮ SARS-COV-2, З ВАЖКИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ДИХАЛЬНОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Бобирь А.Л.¹, Сухонос Р.Є.^{1,2}

¹Клініка Святої Катерини. Відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії, Одеса, Україна

²Міжнародний європейський університет, Київ, Україна

УДК 616.98:578.834.1(075.8)
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.1>

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, ВИКЛИКАНОЮ SARS-COV-2, З ВАЖКИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ДИХАЛЬНОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Бобирь А.Л., Сухонос Р.Є.

Жінка 32 років надійшла до приймального відділення зі скаргами на біль в області серця з іррадіацією в ліву лопатку, відчуття недостатності повітря, задуху змішаного характеру. Після проведених інструментальних (Комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки (ОГК), КТ-ангіографії легеневої артерії, УЗД-серця, ЕКГ), лабораторних досліджень, на основі клінічних даних та після проведеної диференціальної діагностики, був встановлений діагноз: коронавірусна інфекція, викликана SARS-Cov-2. Позалікарняна двобічна полісегментарна пневмонія. Двосторонній гідроторакс. Панкардит. Перикардит. Оклюзія підшкірних вен обох нижніх кінцівок. За важкістю стану хвору госпіталізовано в відділення інтенсивної терапії. Базуючись на даних лабораторних та інструментальних досліджень, а, також, клінічних показниках і загальному стані хворої була визначена тактика терапії, яка відзначилась позитивним ефектом.

Ключові слова: коронавірус, коронавірусна інфекція, COVID-19, SARS-Cov-2, двобічна полісегментарна пневмонія, гідроторакс, панкардит, міокардит, перикардит.

TACTICS OF MANAGEMENT OF A PATIENT WITH CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY SARS-COV-2, WITH SEVERE DAMAGE TO THE RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS**Bobir A.L., Sukhonos R.E.**

A 32-year-old woman was admitted to the admission department with pain in the heart with irradiation in the left shoulder blade, shortness of breath, shortness of breath of a mixed nature. conducted instrumental (Computed Tomography (CT) of the chest (OGK), CT-angiography of the pulmonary artery, ultrasound, ECG), laboratory studies, based on clinical data and after differential diagnosis, were found: coronavirus infection caused by SARS-Cov-2. Outpatient bilateral polysegmental pneumonia. Bilateral hydrothorax. Pancarditis. Pericarditis. Occlusion of subcutaneous veins of both lower extremities. According to the severity of the patient's condition, she was hospitalized in the intensive care unit. Based on these and instrumental studies, as well as clinical indicators and the general condition of the patient, the tactics of laboratory therapy were determined, which noted a positive effect.

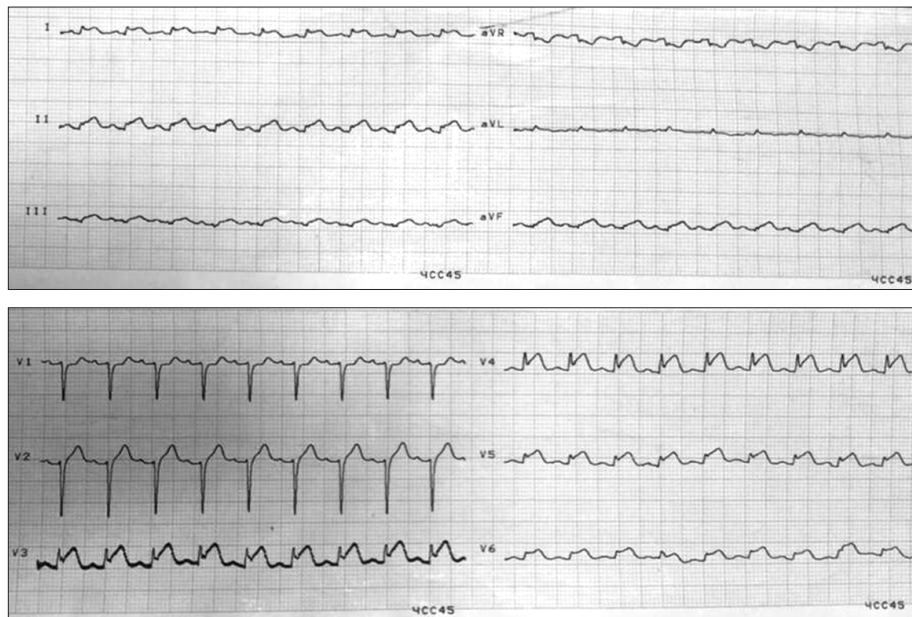
Key words: coronavirus, coronavirus infection, COVID-19, SARS-Cov-2, bilateral polysegmental pneumonia, hydrothorax, pancarditis, myocarditis, pericarditis.

Вступ. Прийнято вважати, що COVID-19 характеризується респіраторними проявами, але окремі пацієнти мають важкі кардіальні ускладнення. SARS-Cov-2 взаємодіє з серцево-судинною системою на різних рівнях, провокуючи пошкодження серцевого м'яза і його дисфункцію, фатальні аритмії, артеріальні та венозні тромбози, збільшує смертність серед пацієнтів із кардіологічними захворюваннями [1].

Жінка 32 років надійшла до приймального відділення зі скаргами на біль в області серця з іррадіацією в ліву лопатку, відчуття недостатності повітря, задуху змішаного характеру. З анамнезу хвороби, зі злів матері близько 10 днів тому захворіла, з'явилася задишка, підвищення $t-38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, лікувалася самостійно вдома. Стан погіршився за три дні до госпіталізації. Хвора відмовлялася від прийому їжі, з'явилися скарги на біль в області серця, нудоту, самостійно намагалася викликати блювотні позиви. Об'єктивно на момент госпіталізації: загальний стан пацієнтки важкий. В елементарній свідомості, скаржить на виражений біль в області серця, ажитована. Шкірні покриви бліді, видимі слизові блідо-рожеві, тургор знижений. М'язовий тонус дифузно знижений. $t-37.3\text{ }^{\circ}\text{C}$. Дихання спонтанне, інсуфляція зволоженого кисню 3–4 л/хв. Аускультативно дихання жорстке, проводиться білатерально у всіх відділах, ослаблене в нижніх відділах легень. SpO_2 92–94%. Виражена задишка у спокої. ЧДР = 30'. Гемодинаміка – стійка артеріальна гіпотензія, АТ 70/40 мм.рт.ст, серцева діяльність аритмічна, тони приглушені. Ps – 130/хв. Живіт м'який, доступний пальпації, перистальтика вислуховується, в'яла. По сечовому катетеру спостерігалась олігурія, сеча концентрована. ПЛР тест на SARS – CoV-2 – позитивний (штам-дельта). Висновок коронарографії – аномальне відходження згинаючої коронарної артерії, від правого синуса; тип коронарного кровопостачання правий; коронарні артерії – без значущих стенозів. Скоротлива здатність міокарда значно знижена, за рахунок субтотального гіпо-, акінезу, спостерігається ділянка активної кінетики задньо-бічної стінки.

ФВ – 18–26%. Мітральне скидання 1+, скидання через дефект МПП. Аорта не розширена. Перикард-до 150–180 мл рідини. Двосторонній гідроторакс. УЗ-картина панкардиту. КТ картина кардіогенного набряку легень. Двосторонній гідроторакс. Гідроперикард.

На ЕКГ: Пароксизмальна тахікардія ЧСС 150. Поширений ГІМ (мал. 1). Проведені лабораторні дослідження (табл. 1).



Мал. 1. Електрокардіограма пацієнтки

Таблиця 1

Проведені лабораторні дослідження

Биохимия				
α-амілаза панкреатична		32,8		15
Аланінамінотрансфераза (АлТ)	14,5	272,3	313,2	309,9
Альбумін	44,1	30	33	31
Аспартатамінотрансфераза (АсТ)	119,5	566,1	323,5	171,2
Білірубін загальний	16,8	14,9		
Білірубін непряий	11,09	8,92		
Білірубін прямий	5,71	6		
Білок загальний	72	52	56	
Креатинін	75	69	89	73
Креатинфосфокіназа (КФК загальна)		3 217	2 229	936
Креатинфосфокіназа (КФК фракція-МВ)		188,3	95,5	47,4
Сечовина	11,1	9,9	14,8	13,5

Продовження табл. 1

Аналіз крові

Гематокрит НСТ	45,7	37,6	34,4
Гемоглобін (HGB)	149	131	114
Лейкоцити (WBC)	8	5,31	11,62
Лимфоцити		20	10
Лимфоцити (LYM) (абс)	1,8	0,98	0,83
Лимфоцити (LYM) (на 100 лейкоцитів)	22	18,4	7,1
Моноцити		10	3
Моноцити (MID) (абс)	0,4	0,47	0,42
Моноцити (MID) (на 100 лейкоцитів)	5,4	8,8	3,6
Нейтрофіли (GRA) (абс)	5,8	3,86	10,37
Нейтрофіли (GRA) (на 100 лейкоцитів)	72,6	72,8	89,3
Палочкоядерні		4	6
Сегментоядерні		65	80
Швидкість осідання еритроцитів (ESR)		4	3
Середнє вміщення гемоглобіна в еритроциті (MCH)	28,7	30	28,6
Середній об'єм тромбоцитів (MPV)	12,1	12,4	11,7
Середній об'єм еритроцитів (MCV)	88,1	86,2	86,5
Середня концентрація гемоглобіна в еритроциті (MCHC)	326	348	331
Тромбокрит (PCT)	0,22	0,155	0,151
Тромбоцити (PLT)	186	125	129
Тромбоцити за фоно		183	179
Ширина розподілення тромбоцитів (PDW-cv)	16,9	15,9	15,5
Ширина розподілення еритроцитів (RDW-CV)	12,1	12,5	12,2
Ширина розподілення еритроцитів (RDW-SD)	40,9	41,8	40,9
Еозинофіли		1	1
Еритроцити (RBC)	5,19	4,36	3,98

Гематологія

Коагулограма

Активовані частковий тромбопластичний час (АЧТЧ/АРТТ)	120	68,5	34	33,3
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ/INR)	0,93	1,27	1,02	1,01
Протромбін за Квіком	98,3	56,6	84,8	86
Протромбіновий час (ПЧ/PT)	12,2	16,1	13,2	13,1
Тромбіновий час (ТЧ/TT)	10,8	25,5	16,1	19,1
Фібриноген	1,66	1,15	1,46	1,19

Ревмопроби

С-реактивний білок (СРБ)	6,7
--------------------------	-----

Терапевтична тактика була направлена на зниження аутоімунного процесу в організмі, компенсацію серцевої недостатності та підтримку скоротливої здатності міокарда, профілактику септичного стану, інфузійну підтримку та корекцію кислотно-основного стану та електролітів [1, 2].

Підтримка гемодинаміки та скоротливої функції міокарда: Добутамін 6–10 мкг/кг/хв; Норадреналін 0,5–1 мкг/кг/хв. Періодично для корекції гемодинаміки до терапії включався Мезатон 0.16 мкг/кг/хв. АТ – 70–90/50–60 мм.рт.ст. ЧСС – 110–160 уд/хв. ЦВТ – +23 см.водн.ст. Компенсаторну тахікардію, що досягала 250 уд/хв, корегували низькими дозами бета-блокаторів (Есмолол). Для зниження аутоімунної відповіді на коронавірусну інфекцію призначено пульс-терапію Солу Медролом 500мг/добу. Інфузійна терапія проводилась помірна, з урахуванням електролітів (калію, кальцію, магнію, натрію) та діурезу.

Терапія направлена на нормалізацію системи гемостазу (виражена гіперкоагуляція при надходженні) включала антиагреганти (аспірин) та антикоагулянти (еноксипарин натрію). Дози варіювали, корегувались під контролем коагулограми та низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії.

Проведена терапія поступово на протязі 8 діб привела до позитивної динаміки. Дози вазопресорів поступово знижувались до відновлення референтних гемодинамічних показників. Тахікардія зберігалась помірна, ЧСС = 100–110 уд/хв. УЗД-картина на 8 добу: Скорочувальна здатність міокарда знижена, покращення кінезу бічної та передньої стінок. ФВ 64%. Мітральне скидання 2 ст. Порожнини не розширені. Аорта не розширена. Перикард-кількість рідини до 100 мл. Незначний гідроторакс.

Обговорення. Коронавірусна інфекція – важка хвороба, що впливає не лише на дихальну систему, але й здатна викликати важкі наслідки з боку серцево-судинної системи, а також інших органів і систем.

Вчасно підібрана правильна тактика терапії дає змогу знизити ризик летальних наслідків коронавірусного враження серцево-судинної та дихальної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ураження серця, пов'язані з covid-19, та особливості електрокардіографічних змін / С.В. Дзига, О.В. Бакалець, Н.Б. Бегош // Коронавірусна хвороба: підходи до ведення пацієнтів. – Тернопіль, 2021. – С. 518–530.
2. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 30 грудня 2021 року № 2948.

REFERENCES

1. Dzyha, S.V., Bakalets', O.V., Behosh, N.B. Urazhennya sertsya, pov'yazani z covid-19, ta osoblyvosti elektrokardiohrafichnykh zmin. *Koronavirusna khvoroba: pidkhody do vedennya patsiyentiv*, 2021, pp. 518–530.
2. Protocol «Providing of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)» of April 2, 2020 № 762 (as amended by the order of the Ministry of Health of Ukraine of December 30, 2021 № 2948.

Надійшла до редакції 17.11.21

Рецензент проф. Ю.В. Волкова, дата рецензії 22.11.21

THE ANAESTHETIC MANAGEMENT OF A COMPROMISED AIRWAY SECONDARY TO LEMIERRE'S SYNDROME

D. Levy¹, K. Flower¹, T. Hinde¹, T. Ali¹, C. Vinall², A. Varvinskiy¹

¹*Department of Anaesthesia and Perioperative Medicine, Torbay Hospital, Torquay, United Kingdom*

²*Department of Oral and Maxillofacial surgery, Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, United Kingdom*

УДК 617.53-002.36-06:616.211/.232]-08
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.2>

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ ПОРУШЕНИХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ВНАСЛІДОК СИНДРОМУ ЛЕМ'ЄРА

Д. Леві, К. Флавер, Т. Хайнд, Т. Алі, С. Винол, А. Варвинський

Синдром Лем'єра – це небезпечна для життя інфекція м'яких тканин шиї. Ми описуємо анестезіологічне забезпечення у пацієнтів з порушенням дихальних шляхів через сильний набряк м'яких тканин, пов'язаний із синдромом Лем'єра. У цьому випадку передопераційна комп'ютерна томографія та ендоскопія носа відобразить анатомію. Бригаду отоларингологів підготували до невідкладної допомоги, щодо дихальних шляхів. Зволожений назальний кисень із високим потоком повітря забезпечує максимальну оксигенацію під час фібро-оптичної інтубації та час, доступний для термінової трахеостомії, якщо потрібно.

Ключові слова: анестезія, фібро-оптична інтубація, синдром Лем'єра.

UDC 617.53-002.36-06:616.211/.232]-08
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.2>

THE ANAESTHETIC MANAGEMENT OF A COMPROMISED AIRWAY SECONDARY TO LEMIERRE'S SYNDROME

D. Levy, K. Flower, T. Hinde, T. Ali, C. Vinall, A. Varvinskiy

Lemiere's syndrome is a life-threatening soft tissue infection of the neck. We describe the anaesthetic management of a patient presenting with a compromised airway due to severe soft tissue swelling associated with Lemierre's syndrome. In this case, preoperative computed tomography and nasal endoscopy delineated the anatomy. The otolaryngology team were prepared for an airway emergency. High flow humidified nasal oxygen maximised oxygenation during awake fiberoptic intubation and the time available for rescue tracheostomy if required.

Key words: anaesthesia, awake fiberoptic intubation, Lemierre's syndrome.

Abbreviations:

HFNO: High Flow Humidified Nasal Oxygen

AFOI: Awake fiberoptic intubation

Introduction. Lemiere's syndrome describes a severe soft tissue infection of the head and neck leading to internal jugular vein thrombosis and septic emboli, most com-

monly to the lungs. It typically occurs following infections of the tonsils or pharynx, although tooth extraction is a rare but recognised cause [1, 2]. The most common causative organism is the gram-negative anaerobic bacterium *Fusobacterium necrophorum* [3]. Prior to the development of antibiotics, mortality was said to be as high as 90% but following their introduction, the incidence of Lemierre's syndrome has fallen so low that it has been referred to as the "forgotten disease" [3, 4]. A more recent increase in the number of documented cases may indicate a rise in incidence, possibly due to antibiotic resistance and changes in prescription patterns [2]. The majority of those affected are previously healthy children and young adults [4]. It most commonly presents with sore throat, fever, dysphagia, trismus, neck mass and pain, potentially making airway management extremely challenging [2, 3]. Other symptoms may include pleuritic chest pain, dyspnoea and haemoptysis [4]. Management should focus on surgical drainage of abscess in combination with targeted antibiotic therapy, while the role of anticoagulation for venous thrombosis remains controversial [2].

A variety of methods have been described in the literature for airway management in the presence of soft tissue infections of the neck, including intravenous and gas inductions, direct laryngoscopy, blind nasal intubation, asleep and awake fiberoptic intubation and awake tracheostomy [5]. Case reports exist describing the use of cervical plexus blocks to allow incision and drainage, avoiding instrumentation of the airway [6]. We present the case of an immunosuppressed patient requiring emergency incision and drainage of a large neck abscess, and the steps we took to minimise the risk associated with endotracheal intubation.

Case Presentation. A 67 year-old lady presented to Torbay Hospital, a district general hospital, three days following the extraction of her lower right wisdom tooth with swelling and pain of her right jaw and neck, swelling of her tongue and difficulty swallowing. Medical history included rheumatoid arthritis managed with hydroxychloroquine and methotrexate. Examination revealed significant submandibular swelling extending to the submental region, and erythema extending to her sternal notch. Mouth opening was reduced to 15mm, Mallampati score was 3 and neck extension was significantly limited due to the sizeable right sided neck swelling and pain and her underlying rheumatoid arthritis. In spite of these findings, she was physiologically more stable than expected. Computed tomography of the neck demonstrated a right submandibular, buccal and sublingual collection extending to the right parapharyngeal, carotid, retropharyngeal and prevertebral spaces. This had resulted in displacement of the oropharynx to the left and narrowing of the airway superiorly. Infection had extended so far as to cause apical lung abscesses and had led to a right internal jugular thrombosis.

Appropriate antibiotics and a course of dexamethasone were commenced. A fiberoptic nasendoscopy performed by the otolaryngology team demonstrated right parapharyngeal swelling and an oedematous right arytenoid, but importantly showed mobile vocal cords and suggested fiberoptic intubation would be possible. The tertiary centre cardiothoracics team reviewed the images and felt a thoracoscopic washout was not necessary.

Following administration of glycopyrrolate as an anti-sialagogue, High Flow Humidified Nasal Oxygen (HFNO: Optiflow™ Fisher and Paykel) was commenced and with remifentanyl sedation. The nasal and oral mucosa were anaesthetised with direct sprays of 4% lidocaine and the airway was anaesthetised with 1ml aliquots of 4% lidocaine plus 9ml of air ejected from the working channel of fiberoptic scope. Awake fiberoptic intubation (AFOI) demonstrated significant distortion of the anatomy but

was well tolerated with oxygen saturations maintained throughout and a cuffed nasal endotracheal tube was passed on the first attempt without issue. Following induction of general anaesthesia copious pus was irrigated from the sublingual, submandibular and parapharyngeal spaces.

The patient was admitted to intensive care and electively extubated the next day after demonstration of a cuff leak and further fiberoptic examination by the otolaryngology team. Following successful extubation, the patient was transferred to the ward to continue intravenous antibiotics and observation. The patient was discharged six days later with oral antibiotics and cessation of immunosuppression medication until follow up in six weeks by the respiratory team regarding the apical lung abscesses.

Discussion. Soft tissue infections of the neck present a multitude of problems for the anaesthetist. This patient group may be haemodynamically compromised as a result of sepsis. Airway swelling can make visualisation of the anatomy extremely difficult. Induction prior to securing of the airway risks airway collapse and an inability to ventilate. The potential for infection to progress rapidly can preclude deferring for more experienced hands. Swelling can be so significant as to occlude PVC tracheal tubes [7]. Traumatic intubation may release pus, obscure the view and potentially lead to contamination of the bronchial tree [8]. Anterior spread of infection can make surgical tracheostomy difficult due to the surrounding induration and is a relative contraindication due to the risk of mediastinal spread [8, 9].

In this case we anticipated that that face-mask ventilation and direct laryngoscopy might be difficult or impossible. Features of particular concern in this patient were trismus, dysphagia, reduced neck extension and abscess of the neck with radiological evidence of compression and distortion of the airway. It is possible that induction of general anaesthesia prior to securing the airway could have caused complete airway obstruction with the relaxation of the pharyngeal muscles. We were also concerned that efforts at direct laryngoscopy may lead to traumatic rupture of the abscess causing contamination of the airway. It was our assessment that AFOI was the safest option available for airway management to allow surgical drainage of the sizeable abscess.

Appropriate preparation included the presence of an experienced anaesthesiologist and assistant and consideration of alternative airway plans, thus ensuring that the otolaryngology team were aware and prepared for an airway emergency. A multidis-

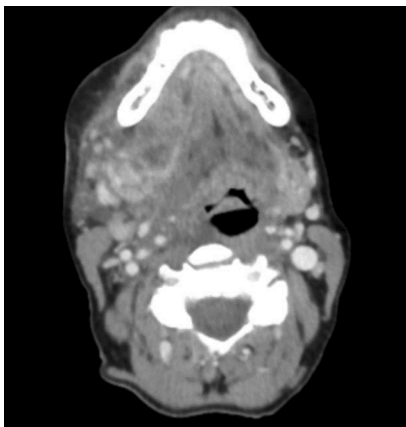


Fig. 1. Axial slice computed tomography demonstrating a large collection displacing the oropharynx to the left

ciplinary approach established that the case was conducted in the appropriate facility. Preoperative nasendoscopy allowed anatomical assessment to discern whether AFOI was likely to succeed. HFNO has previously been demonstrated to be well tolerated in spontaneously breathing patients undergoing AFOI and may potentially prevent desaturation arising as a result of apnoea or hypoventilation [10]. In this case it did not hinder AFOI, maximising oxygenation and the time available for rescue tracheostomy if it were to be required. AFOI proved to be a good option as it was well tolerated allowed good visualisation of the anatomy, and minimised trauma.

We concluded that long-term immunosuppressants may have masked the significant inflammatory response expected in this case, highlighting how initial appearances may be deceptive. It is possible that had we not intervened in a timely manner, the airway compromise may have progressed further making endotracheal intubation unlikely to succeed. Challenges included the co-ordination of diagnosis and planning between five clinical teams over two sites. This meant that time critical source control occurred late in the evening with potentially fewer resources available.

Odontogenic infection is an uncommon precipitant of Lemierre's syndrome, a rare disease with an apparently increasing incidence [1]. With the potential to present as an airway emergency requiring urgent drainage, it is a disease that anaesthesiologist and critical care physicians should be familiar with.

Conflict of Interest. None declared.

Patient Consent Form. Informed patient consent was obtained for this case report. Patient consent related case report take the permission from concerned patient.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lemierre's syndrome: a serious complication of a routine dental procedure / B. Ghaly, A. Bertram, A. Naim // *Australian Dental J.* – 2013. – Iss. 58. – P. 246–249.
2. Lemierre's syndrome: A systematic review / P.D. Karkos [et al.] // *Laryngoscope.* – 2009. – Iss. 119. – P. 1552–59.
3. Lemierre's syndrome / W. Eibert, N. Singla // *Int J Emerg Med.* – 2013. – Iss. 6. – P. 40.
4. Lemierre's syndrome from odontogenic infection: Review of the literature and case description / D. Noy [et al.] // *Ann Maxillofac Surg.* – 2015. – Iss. 5. – P. 219–25.
5. Ludwig's angina. The anaesthetic management of nine cases / T.E. Loughnan, D.E. Allen // *Anaesthesia.* – 1985. – Iss. 40. – P. 295–7.
6. Decompression of Ludwig's angina under cervical block / M. Manish, S. Mehrotra // *Anesthesiology.* – 2002. – Iss. 97. – P. 1625–6.
7. Ludwig's angina and tracheal tube obstruction / R.A. Chung, J.B. Liban // *Anaesthesia.* – 1991. – Iss. 46. – P. 228–239.
8. Airway Management in Ludwig's Angina / S.P.W. Neff, A.F. Merry // *Anaesth Intensive Care.* – 1999. – Iss. 27. – P. 659–661.
9. Anaesthetic management of Ludwig's angina with comorbidities / M.P. Sujatha [et al.] // *Indian J Anaesth.* – 2015. – Iss. 59. – P. 679–681.
10. Optimizing oxygenation and intubation conditions during awake fibre-optic intubation using a high-flow nasal oxygen-delivery system / S. Badiger [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2015. – Iss. 115. – P. 629–632.

REFERENCES

1. Ghaly, B., Bertram, A., Naim, A. Lemierre's syndrome: a serious complication of a routine dental procedure. *Australian Dental J.*, 2013, iss. 58, p. 246–249.

2. Karkos, P.D. et al. Lemierre's syndrome: A systematic review. *Laryngoscope*, 2009, iss. 119, p. 1552–59.
3. Eilbert, W., Singla, N. Lemierre's syndrome. *Int J Emerg Med*, 2013, iss. 6, p. 40.
4. Noy, D. et al. Lemierre's syndrome from odontogenic infection: Review of the literature and case description. *Ann Maxillofac Surg*, 2015, iss. 5, p. 219–25.
5. Loughnan, T.E., Allen, D.E. Ludwig's angina. The anaesthetic management of nine cases. *Anaesthesia*, 1985, iss. 40, p. 295–7.
6. Manish, M., Mehrotra, S. Decompression of Ludwig's angina under cervical block. *Anesthesiology*, 2002, iss. 97, p. 1625–6.
7. Chung, R.A., Liban, J.B. Ludwig's angina and tracheal tube obstruction. *Anaesthesia*, 1991, iss. 46, p. 228–239.
8. Neff, S.P.W., Merry, A.F. Airway Management in Ludwig's Angina. *Anaesth Intensive Care*, 1999, iss. 27, p. 659–661.
9. Sujatha, M.P. et al. Anaesthetic management of Ludwig's angina with comorbidities. *Indian J Anaesth*, 2015, iss. 59, p. 679–681.
10. Badiger, S. et al. Optimizing oxygenation and intubation conditions during awake fibre-optic intubation using a high-flow nasal oxygen-delivery system. *Br J Anaesth*, 2015, iss. 115, p. 629–632.

Submitted 01.12.21

Reviewer prof. Yu.Iu. Kobeliatskyi, date of review 06.12.21

ВАЖКЕ ТРОМБОТИЧНЕ УРАЖЕННЯ НА ТЛІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ВИКЛИКАНОЇ SARS-COV-2

Сухонос Р.Є.^{1,2}, Бобирь А.Л.²

¹*Міжнародний європейський університет, Київ, Україна*

²*Клініка Святої Катерини. Відділення анестезіології, інтенсивної терапії та реанімації, Одеса, Україна*

УДК 616.98:578.834.1-036
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.3>

ВАЖКЕ ТРОМБОТИЧНЕ УРАЖЕННЯ НА ТЛІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ВИКЛИКАНОЇ SARS-COV-2

Сухонос Р.Є., Бобирь А.Л.

Тромботичні ускладнення не є рідкісним явищем у хворих, інфікованих COVID-19. За даними Piazza et al., 2020, вони спостерігалися у 2,6% пацієнтів, госпіталізованих із легкими та помірними формами захворювання, та у 35,3% пацієнтів з важкими та вкрай-важкими формами захворювання. У даній статті представлено клінічний випадок хворої, якій був встановлений діагноз: COVID-19. Полісегментарна пневмонія. Множинні (сегментарні) змішані тромбози мезентеріальних судин. Некроз клубової і сліпої кишки. Некроз правих додатків матки та правого яєчника. Тазовий абсцес. Перитоніт. Сепсис. Поліорганна недостатність.

Не зважаючи на проведені оперативне втручання в ургентному порядку та інтенсивну терапію в периопераційному та післяопераційному періоді, надважкі ускладнення коронавірусної інфекції призвели до летального наслідку.

Ключові слова: коронавірус, коронавірусна інфекція, COVID-19, SARS-Cov-2, двобічна полісегментарна пневмонія, тромбоз.

UDC 616.98:578.834.1-036
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.3>

SEVERE THROMBOTIC LESIONS ON THE BACKGROUND OF CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY SARS-COV-2

Sukhonos R.E., Bobyr A.L.

Thrombotic complications are not uncommon in patients infected with COVID-19. According to Piazza et al., 2020, they were observed in 2.6% of patients hospitalized with mild and moderate forms of the disease, and in 35.3% of patients hospitalized with severe and extremely severe forms of the disease. This article presents the clinical case of a patient diagnosed with COVID-19. Polysegmental pneumonia. Multiple (segmental) mixed thrombosis of mesenteric vessels. Necrosis of the ileum and cecum. Necrosis of the right appendages of the uterus and right ovary. Pelvic abscess. Peritonitis. Sepsis. Multiple organ failure.

Despite urgent surgery and intensive care in the perioperative and postoperative period, severe complications of coronavirus infection were fatal.

Key words: coronavirus, coronavirus infection, COVID-19, SARS-Cov-2, bilateral polysegmental pneumonia, thrombosis.

Вступ. Тромботичні ускладнення не є рідкісним явищем у хворих, інфікованих COVID-19. За даними Piazza et al., 2020 [1], вони спостерігалися у 2,6% пацієнтів, госпіталізованих із легкими та помірними формами захворювання, та у 35,3% пацієнтів з важкими та вкрай-важкими формами захворювання. Знайдені під час аутопсії численні кров'яні згустки в легенях, серці та нирках та інших внутрішніх органах, говорять про те, що при тяжкій формі COVID-19, тромбоутворення зумовлює важкі порушення систем та органів, що призводить до критичних наслідків [2].

Обговорення. Хвора, 64 р., надійшла до приймального відділення зі скаргами на біль в животі без чіткої локалізації, виражену слабкість. З анамнезу: зі слів хворої, поточний стан триває близько 3 тижнів, коли з'явилися болі в животі та затримка стула, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр.

Протягом вказаного періоду, займалася самолікуванням в домашніх умовах. Виражене погіршення стану (поява больового синдрому в нижніх відділах живота, загальної слабкості) призвела до виклику «швидкої». Зі слів хворої, спостерігались епізоди відсутності стула протягом тривалого часу, протягом 2 тижнів – втрата ваги понад 10 кг. Близько 3 тижнів тому спостерігались симптоми на користь ГРВІ, COVID-19. Covid ПЛР – «Дельта» штаб – позитивний.

Загальний стан на момент надходження важкий. T° 37.4°C Шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, сухі. Дихання жорстке, тахіпное, ослаблене з обох боків. ЧДР = 26'хв. Живіт в акті дихання участі не приймає. SpO_2 – 94%. Серцева діяльність ритмічна, серцеві тони приглушені. Тахікардія. ЧСС = 119 уд/хв Гемодинаміка – тенденція до артеріальної гіпотензії. АТ 90/60 мм.рт.ст. Живіт напружений, здутий, чутливий при пальпації, симптоми подразнення очеревини негативні. КТ-картина на користь перфорації порожнинного органу, пневмоперитонеум; асцит, розлитий перитоніт. В черевній порожнині і тазу визначається випіт, товщиною, в перигепатичному просторі до 2,2 см, до 4,5 см в тазу. Щільність випоту +12 – +16. В черевній порожнині і тазу визначаються множинні бульбашки газу. Визначається інфільтрація жирової клітковини брижі та сальника. На КТ ОГК – двостороння полісегментарна пневмонія.

Був встановлений діагноз: COVID-19. Полісегментарна пневмонія. Множинні (сегментарні) змішані тромбози мезентеріальних судин. Некроз клубової і сліпої кишки. Некроз правих додатків матки та правого яєчника. Тазовий абсцес. Перитоніт. Сепсис. Поліорганна недостатність [4, 5]. Проведена операція: Лапаротомія. Ревізія черевної порожнини. Розкриття тазового абсцесу. Некротомія правого придатку матки. Резекція іліоцекального сегменту кишківника. Після оперативного втручання, для подальшого нагляду та лікування [3], хвора була переведена до ВІТ, у важкому-вкрай важкому стані. Стан дедалі погіршувався. Спонтанне дихання не ефективне, навіть у допоміжних режимах ШВЛ, спостерігалась стрімка десатурація, тому оптимальним режимом для вентиляції вибрано SPCV. Гемодинаміка підтримувалась медикаментозно Норадреналіном 0,5–1 мкг/кг/хв, Мезатоном 0.16 мкг/кг/хв. За даними низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії, встановлено різку гіперагрегацію та гіперкоагуляцію з пригніченням коагуляції фібриногену та утворення фібрину, що клінічно відображалось десемінованим тромбозом на тлі кровотечі. На сьому добу стан хворої різко погіршився. Не зважаючи на адекватно підібрані параметри ШВЛ, санацію трахео-бронхоеального дерева, спостерігалась стрімко нарост-

таюча десатурація. Спостерігалось наростання серцевої недостатності, стрімка артеріальна гіпотензія на тлі вазопресорів. На ЕКГ – тахікардія, явища гіпоксії міокарда. Зрештою на ЕКГ моніторі була констатована зупинка кровообігу (асистоля), зіниці розширені, фотореакція відсутня. На магістральних судинах пульс відсутній. АТ – відсутній. Були розпочаті реанімаційні заходи згідно протоколу, які видались не ефективними.

Висновки. Коронавірусна інфекція може вражати всі органи та системи, має значний вплив на систему гемостазу, що відображається дисемінованим тромботичним ураженням систем та органів. Зміни, викликані коронавірусною інфекцією, можуть призвести до летальних наслідків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19 / G. Piazza, U. Campia [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76(18). – P. 2060–2072.
2. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans / Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy Brown, Richard S. Vander Heide // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5
3. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 30 грудня 2021 року № 2948.
4. Диференціальна діагностика хірургічних захворювань в умовах пандемії COVID-19 в практиці сімейного лікаря і викладацькій практиці / А.І. Банадыга // *Коронавірусна хвороба: підходи до ведення пацієнтів*. – Тернопіль, 2021. – С. 688–689.
5. Мігенько Б. О., Мігенько Л. М. Особливості надання допомоги пацієнтам з хірургічною патологією в поєднанні з коронавірусною інфекцією. Практичний підхід до ведення онкологічних хворих під час пандемії covid-19 // *Коронавірусна хвороба: підходи до ведення пацієнтів*. – Тернопіль, 2021. – С. 690–704.

REFERENCES

1. Gregory, Piazza, Umberto, Campia et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, vol. 76(18), pp. 2060–2072.
2. Fox, Sharon E., Akmatbekov, Aibek, Harbert, Jack L., Li, Guang, Brown, J Quincy, Vander Heide, Richard S. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5
3. Protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)» of April 2, 2020 № 762 (as amended by the order of the Ministry of Health of Ukraine of December 30, 2021 № 2948.
4. Banadyha, A.I. Dyferentsial'na diahnozyka khirurhichnykh zakhvoryuvan' v umovakh pandemiyi covid-19 v praktytsi simeynoho likarya i vykladats'kiy praktytsi. *Koronavirusna khvoroba: pidkhody do vedennya patsiyentiv*, 2021. pp. 688–689.
5. Migenko, B.O., Migenko, L.M. Features of care for patients with surgical pathology in combination with coronavirus infection. A practical approach to the management of cancer patients during the covid-19 pandemic. *Koronavirusna khvoroba: pidkhody do vedennya patsiyentiv*, 2021. pp. 690–704.

Надійшла до редакції 01.12.21
Рецензент проф. Ю.Ю. Кобеляцький, дата рецензії 06.12.21

UDC 612.12-089.5-032:612.13
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.4>

THE CONCEPT OF PREHABILITATION IN THORACIC SURGERY: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

I. Maxim

*Department of Surgery No. 1 "Nicolae Anestiadi", State University of Medicine and Pharmacy
"Nicolae Testemitanu", Kishinev, Moldova*

УДК 612.12-089.5-032:612.13
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.4>

КОНЦЕПЦІЯ ПРЕАБІЛІТАЦІЇ В ТОРАКАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

I. Максим

Вступ. Рак легенів є найпоширенішим видом раку в світі, він відповідає за 13,0% випадків усіх видів раку. Хірургічне втручання є оптимальним лікуванням операбельного раку легенів і підвищує виживаність цих пацієнтів. Однак, як і при будь-якій онкологічній операції, ускладнення є суттєвою причиною захворюваності та смертності. Програма попередньої реабілітації була запропонована як доопераційна допоміжна терапія для обходу даних наслідків, але існуючі дослідження показують суперечливі результати.

Мета і завдання. У цій статті ми розглядаємо еволюцію доказової бази для попередньої реабілітації перед резекцією легені, потенційні компоненти такої програми, а також як ці програми можна інтегрувати в план хірургічного лікування раку легенів і прагнемо визначити роль цієї програми. у підвищенні параметрів дихання та зменшенні післяопераційних ускладнень у пацієнтів.

Матеріал і методи. Було запитано пошук в електронних базах даних: PubMed, Clinicaltrials.gov, gcrjournals.org для рандомізованих клінічних досліджень, які досліджували ефективність концепції преабілітації та її вплив на функціональні параметри, післяопераційні ускладнення та якість життя пацієнтів. Первинною кінцевою точкою була здатність попередньої реабілітації підвищувати значення параметрів дихання у пацієнтів, які перенесли резекції легенів. Дослідженими вторинними параметрами були: післяопераційні ускладнення, оцінка функціональної здатності до і після операції, тривалість госпіталізації та вартість госпіталізації.

Результати. До огляду було включено десять клінічних досліджень (698 пацієнтів). Якість досліджень оцінювали за критеріями Delphi. Вплив цільової програми на покращення параметрів дихання пацієнтів

проаналізовано в 10 із 10 досліджень, частота респіраторних ускладнень у 9 із 10 досліджень та тривалість госпіталізації у 5 із 10 досліджень. Отримані результати можна віднести до категорії суперечливих, залежно від типу дослідження, розміру лотів та тривалості, інтенсивності та багатопрофільності програми реабілітації.

Висновок. Очевидно, що преабілітація має бути комплексно інтегрована в медичну практику, тому що це зрозуміла надія для онкохворих. Однак залишається очевидна потреба в оцінці ефективності програми попередньої реабілітації в конкретних групах населення.

Ключові слова: пререабілітація, передопераційні вправи, параметри дихання, VATS, спірометрія, рак легенів.

UDC 612.12-089.5-032:612.13

DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.4>

THE CONCEPT OF PREHABILITATION IN THORACIC SURGERY: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

I. Maxim

Introduction. Lung cancer is the most common type of cancer in the world, responsible for 13.0% of cases of all cancers. Surgery is the optimal treatment for operable lung cancer and increases the survival rate of these patients. However, as with any oncological surgery, complications are a substantial cause of morbidity and mortality. The prehabilitation program has been proposed as preoperative adjuvant therapy to circumvent the given consequences, but existing studies show controversial results.

Purpose and task. In this article, we review the evolution of the evidence base for prehabilitation before lung resection, the potential components of such a program, and how these programs can be integrated into the surgical treatment plan for lung cancer and aim to identify the role of this program in elevating respiratory parameters and reducing patients' postoperative complications.

Material and methods. A search of the electronic databases was requested: PubMed, clinicaltrials.gov, rcpjournals.org for randomized clinical trials that investigated the effectiveness of the prehabilitation concept and its influence on functional parameters, postoperative complications, and patient's quality of life. The primary endpoint was the ability of prehabilitation to increase the values of respiratory parameters of patients undergoing lung resections. The secondary parameters investigated were: postoperative complications, functional capacity assessed pre- and postoperatively, length of hospitalization, and cost of hospitalization.

Results. Ten clinical trials (698 patients) were included in the review. The quality of the studies was assessed using Delphi criteria. The impact of the targeted program in improving the respiratory parameters of patients was analyzed in 10 out of 10 studies, the incidence of respiratory complications in 9 out of 10 studies and the duration of hospitalization in 5 out of 10 studies. The results obtained can be classified as controversial, depending on the type of study, the size of the lots and the duration, intensity and multidisciplinary of the prehabilitation program.

Conclusion. It is obvious that prehabilitation needs to be comprehensively integrated into medical practice because this is a lucid hope for cancer patients. However, there remains a clear need to assess the effectiveness of the prehabilitation program in specific populations.

Key words: prehabilitation, preoperative exercises, respiratory parameters, VATS, spirometry, lung cancer.

Introduction. Lung cancer is the most common type of cancer worldwide, responsible for 13.0% of cases of all cancers [1]. The survival rate of lung cancer patients has improved at a fairly modest rate in recent decades [2]. In any case, for patients suffering from NMCLC in stage IA – IIA managed by surgery and adjuvant chemotherapy, the 5-year survival extends to 50% [2]. In recent years, the role of CT scanning with a minimum dose of radiation in the detection of lung cancer in the early stages has become increasingly essential [3, 4]. Given that these programs are implemented in parallel with the study of lung cancer, it is estimated that the number of patients identified at the early stage of NMCLC will increase.

Surgery is the optimal treatment for operable lung cancer and increases the survival rate of these patients. However, as with any oncological surgery, complications are a consistent cause of morbidity. Postoperative complications (POC) are associated with reduced survival, longer hospital stays, and a longer rate of intensive care monitoring. Like the impact on patient-centered outcomes, the impact on healthcare costs becomes considerable [5, 6].

In recent years, the role of perioperative interventions in reducing the risk of these complications has become more transparent to clinicians. The advancement and development of surgical recovery programs and postoperative pulmonary rehabilitation, together with preoperative rehabilitation strategies (prehabilitation) may have the potential to improve patient outcomes, as well as the possibility of ensuring operative convenience (elevating respiratory parameters for surgery). Most patients with lung cancer candidates for lung resection have as an associated pathology chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and this means that a proportion is not suitable for surgery.

Prehabilitation did not appear as a topic in surgical textbooks in the 1980s. At that time, preoperative preparation for patients referred strictly to the correction of volume, intravascular fluids, and hydro-electrolyte balance. There were no large databases. Personal computers were underestimated at the time and became accessible only in the 1990s. Reports of surgical outcomes were usually based on laborious analysis of graphics from single institutions and were prone to subtle selection biases of the lead surgeon. In elective cases, patient selection was binary: either a patient was a surgical candidate or not.

The Goldman Criteria were published in 1977 [7]. This was a prospective benchmark study of preoperative variables that predicted cardiac events after major non-cardiac surgery performed in 1001 patients over the age of 40 years. Data were collected from Massachusetts General Hospital from October 1975 to April 1976. Through multivariate discriminant analyzes, investigators were able to identify 9 predictors: the third heart sound or preoperative distension of the jugular veins, myocardial infarction in the previous 6 months; more than 5 premature ventricular contractions per minute before surgery; non-sinus rhythm or premature atrial contractions on the preoperative electrocardiogram; age over 70 years; intraperitoneal, intrathoracic or aortic surgery; emergency interventions; significant aortic or valvular stenosis; and compromised physical condition. Consequently, patients could be separated into 4 significantly different risk classes. Goldman criteria have become popular as a method of identifying the increased risk of elective surgery and a way to reduce the risk with synchronization and preoperative intervention.

Studies based on neoadjuvant chemoradiation for esophageal [8] and stage IIIA (N2) lung cancer [9, 10] in the mid-1990s have shown thoracic surgeons that dramatic but

temporary functional decline in somatic status could follow the neoadjuvant stage. The toxicity of combined chemoradiation frequently reduces the patient's performance. In the case of patients for whom the hope is to perform surgical resection after 4 weeks of neoadjuvant therapy, their somatic fragility interferes with the established plan. Upon further reassessment, clinicians found that the same physically vulnerable patients improved their strength and functional status through exercise, with a further 2 weeks to 6 weeks of recovery, thus making them strong enough for an operation. This experience has taught a generation of thoracic surgeons that the performance status of patients undergoing surgery could be improved before surgery.

Preoperative rehabilitation (prehabilitation) can optimize functional and nutritional capacity and can serve as a learning moment, in which lifestyle changes in a healthy one can be actively made [11]. Prehabilitation consists of two parts: (1) identifying preoperative conditions that are associated with postoperative morbidity and (2) attempting to minimize these preoperative conditions in the hope that they will provide better results. Moreover, when analyzing mortality after elective surgery, it is frequently characterized by multiorgan dysfunction.

Lung cancer surgery has a significant risk of postoperative lung complications. Through the integration of prehabilitation programs into lung cancer pathways, there are opportunities for long-term improvement in patient outcomes [12].

Goals and objectives. In this article, we review the evolution of the evidence base for prehabilitation before lung resection, the potential components of such a program, and how these programs can be integrated into the surgical treatment plan for lung cancer and aim to identify the role of this program in elevating respiratory parameters and reducing patients' postoperative complications.

Material and methods. The Review Protocol followed recommended methods by the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) [13].

Data sources and search strategy

We searched in electronically databases: PubMed, clinicaltrials.gov, rcpjournals.org for relevant studies in English for the last 6 years (February 2015 – September 2020) on thoracic surgery. Searching strategy included the following keywords: “prehabilitation”, “preoperative exercises”, “respiratory parameters”, “spirometry”, “lung cancer”, “VATS”.

Inclusion criteria

The inclusion criteria of the studies were: in extenso, 2015-2020, more than 25 patients.

Exclusion criteria

The exclusion criteria of the studies were: duplicate articles, without numerical parameters, less than 25 patients.

Data extraction and assessment of the methodological quality of clinical studies

The identified using the described search strategy references were reviewed: the abstract, the article content and it was filled in a table with the most relevant data. Data such as the number of patients, the type of surgery, the applied prehabilitation elements, the values of the parameters recorded were extracted and systematized in the table.

The assessment of the methodological quality of clinical studies was performed using the Delphi list, which identifies 9 criteria for assessing the quality of clinical trials [14].

Results

Searching results

The search results in the mentioned databases highlighted 346 potentially eligible citations, which were published between February 2015 and September 2020. After excluding the studies that were repeated ($n = 49$) or that did not match with the topic of the search by title or by abstract ($n = 271$), 26 articles remained that were studied in full text, in terms of inclusion criteria; only 10 studies met the established inclusion criteria [15–24] (figure 1).

Assessment of methodological quality of studies

The methodological quality of the studies was assessed according to the Delphi criteria [14]. Table 1 summarizes the evaluation of the methodological quality of the 10 selected clinical trials. All studies had specified patient eligibility criteria. Three studies [20, 22, 23] did not have similar patient groups according to most of the initial parameters. The evaluation of the variability of the primary outcome and the analysis of the intention to treat for postoperative outcomes was recorded in 10/10 studies.

Characteristics of clinical trials

The 10 included studies were summarized in Tables 2 and 3, and estimated the effectiveness of prehabilitation programs in patients with lung cancer, and recorded pre- and postoperative parameters. These were published between February 2015 and September 2020. A total of 698 patients were included in the studies. The size of the groups varied between $n=26$ and $n=151$, with an average of 27 patients. The studied surgical populations were as follows: open thoracotomies [15, 17, 18, 21], video-assisted thoracic surgeries [15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24] and robot-assisted thoracic surgeries [23].

Mark L. (2016) [15] in a prospective study, on 151 patients, hypothesized that high-intensity interval training, could improve the functionality of the cardio-respiratory system prior to lung resections, in lung cancer. Patients suffering from operable lung cancer were randomly assigned to 2 groups: the control group (CG, $N = 77$) and the prehabilitation group (PG, $N = 74$). During the preoperative waiting period (approximately 25 days), VO_{2max} and 6MWD increased (+ 15% [IQ 25–75%, + 9 to + 22%], respec-

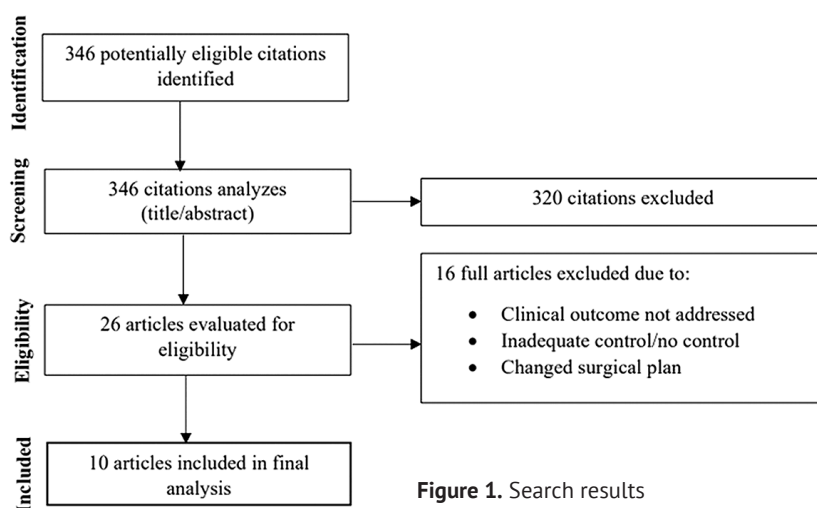


Figure 1. Search results

Table 1

Assessment of methodological quality of studies, included for final analysis, by Delphi criteria

Clinical trial	Randomized?	Blind assigned program?	Similar groups from the start?	Specified eligibility criteria?	Blinded outcome assessors?	Patient blinded?	Blind medical staff?	Assessing the variability of the primary outcome?	Analysis of intention to treat for postoperative outcomes	Total quality score
Mark L. (2016) [15]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Zijia L. (2010) [16]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Laurent H. (2020) [17]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Gao et al. (2015) [18]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Francesco S. (2016) [19]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
John B (2018) [20]	Yes	No	Not	Yes	No	No	No	Yes	Yes	4/9
Lai Y. (2017) [21]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Cavalheri V. (2017) [22]	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	4/9
Boujibar F. (2018) [23]	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	4/9
Garcia R. (2016) [24]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9

Note: The list of Delphi criteria was established by the Delphi consensus for the assessment of methodological quality of clinical trials. A higher score indicates a better clinical trial quality.

tively, $P = 0.003$ and $+15\%$ [IQ25-75, $+8$ to $+28\%$], $P < 0.001$) in PG, VO2max decreased in CG (-8% [IQ25-75, -16 to 0%], $P = 0.005$).

The incidence of postoperative complications was not significantly different between the two groups: 27 of the 74 patients (35.5%) in PG and 39 of 77 patients (50.6%) in CG developed at least one of the postoperative complications ($P = 0.080$). It should be noted that the incidence of pulmonary complications was lower in PG compared to CG (23% vs 44%, $P = 0.018$), due to a significant reduction in atelectasis (12.2% vs 36.4%, $P < 0.001$) and subsequently the duration of stay in intensive care (on average -7 hours, IQ25-75% -4 to -10).

Zijia L. (2020) [16], in his study of 73 patients, investigated the impact of a short-term, multimodal prehabilitation program conducted at home on the perioperative functional capacity of lung cancer patients, which follows to be subjected to lobectomy by VATS. The CG consisted of 36 patients and the PG of 37 patients who benefited preoperatively from a 2-week prehabilitation program. The mean 6MWD was 60.9 m higher perioperatively in PG compared to CG (95% [CI], 32.4-89.5; $P < 0.001$). Also, there were significant differences of the FVC parameter = 0.35 L, being higher in the prehabilitation group (95% CI, 0.05-0.66; $P = .021$).

Laurent H. (2020) [17] conducted a randomized study on 26 patients (CG = 14; PG = 12) in order to evaluate the effect of preoperative respiratory muscular endurance

Table 2*Characteristics of the analyzed studies*

Author Year Reference	Type of surgery	Applied prehabilitation elements	Recorded parameters
Marc Licker (2016) [15] n = 151	PR (LE, PE) OT VATS	H – MIIT	<i>Preoperatively:</i> VO2 max; 6MWT; CPET <i>Postoperatively:</i> POC; duration of hospitalization; death rate
Aunt Liu (2020) [16] n = 73	PR VATS	Aerobic Endurance exercises Breathing exercises Nutritional advice with protein supplements Psycho-emotional guidance Meditation	<i>Preoperatively:</i> 6MWT; 6MWD; Evaluation of lung function; Assessment of the degree of disability; Psychometric assessment <i>Postoperatively:</i> Quality of short-term recovery; Dura- tion of hospitalization; POC; Mortality
Laurent H. (2020) [17] n = 26	PR (LE; PE) VATS OT	Respiratory muscle endurance exercises	<i>Preoperatively:</i> Evaluation of lung function (EV, VO2 max), ET <i>Postoperatively:</i> POC (Clavien-Dindo classification); Duration of hospitalization; mortality
Gao et al. (2015) [18] n = 142	PR (LE) VATS OT	Abdominal breathing exercises volumetric exerciser (Voldyne 5000, Sherwood Medical Supplies, St. Louis, MO, DOOR Volumetric Exercises (Sherwood Medical Supplies, St. Louis, MO) Exercises on the bike Drug therapy (antibiotics, bronchodilators, expectorants, corticosteroids) Smoking cessation	<i>Preoperator:</i> Evaluation of lung function; CPET <i>Postoperatively:</i> POC (pneumothorax, subcutaneous emphysema, diarrhea, allergic reac- tions, arrhythmias, lung infection,); Duration of hospitalization; The cost of rehabilitation
Francesco S. (2016) [19] n = 40	PR (LE)	H – MIIT Breathing exercises Drug therapy (beta-2 agonists and / or anticholinergics, inhaled corticosteroids)	<i>Preoperatively:</i> Evaluation of lung function (FEV1, FVC, DLCO); degree of dyspnea (Borg scale); CPET <i>Postoperatively:</i> Postoperative complications; evalu- ation of lung function (FEV1, FVC, DLCO); degree of dyspnea (Borg scale); CPET
Giovanni B. (2018) [20] n = 32	PR VATS	Yoga Breathing exercises (Pranayama technique) Smoking cessation	<i>Preoperatively:</i> Evaluation of lung function (FVC, FEV1, Tiffeneau-Pinelli index, PEF, PIF, SpO2, pulse). <i>Postoperatively:</i> POC; Evaluation of lung function (FVC, FEV1, Tiffeneau-Pinelli index, PEF, PIF, SpO2, pulse).

Continuation of the Table 2

Author Year Reference	Type of surgery	Applied prehabilitation elements	Recorded parameters
Lai Y. [21] (2017) n = 60	PR OT	Abdominal breathing exercises Expiration exercises Aerobics through NuStep	<i>Preoperatively:</i> 6MWD; Life quality; Lung function; <i>Postoperatively:</i> Duration of hospitalization, POC.
Cavalheri V. [22] (2017) n = 96	PR VATS	H – MIIT Exercises on the bike Endurance exercises	<i>Preoperatively:</i> 6MWD, VO ₂ max, muscular endurance <i>Postoperatively:</i> Life quality; The degree of fatigue, depression; Lung function
Boujibar F. (2018) [2, 3] n = 38	PR VATS RATS	Physical exercises Breathing exercises Smoking cessation	<i>Preoperatively:</i> Evaluation of lung function; CPET <i>Postoperatively:</i> POC; mortality
Garcia R. (2016) [24] n = 40	PR VATS	H – MIIT	<i>Preoperatively:</i> 6MWT <i>Postoperatively:</i> POC, pulmonary POC (Melborne scale); Life quality; Duration of hospitalization, 6MWT

PR – Pulmonary resection; LE – lobectomy; PE – pulmonectomy, VATS – Video assisted thoracoscopy; OT – Open thoracotomy, RATS – robotic-assisted thoracoscopy; CPET – cardiopulmonary exercise test, 6MWT – 6-minutes walking test; 6MWD – 6-minutes walking distance, H-MIIT – high intensity interval training, POC – postoperative complications; EV – Expiratory volume; ET – Endurance time, FEV₁ – forced expiratory volume in one second; FVC – forced vital capacity; DLCO – carbon monoxide diffusion capacity; PEF – peak expiratory flow; PIF – peak inspiratory flow; SpO₂ – oxygen saturation

training on respiratory functional parameters. The duration of the prehabilitation program was 3 weeks. Respiratory muscle strength increased significantly in PG compared to CG (+ 229 ± 199 compared to -5 ± 371 sec, P = 0.001). This increase was associated with a considerably lower number of postoperative pulmonary complications (2 vs. 10, P = 0.037).

Gao et al. (2015) [18] published another study, which included 142 patients in the risk group with potentially operable lung cancer. The patients were distributed in the study group (71 patients) who benefited from a preoperative lung prehabilitation program followed by lobectomy, the other half being distributed in the control group (71 patients) who underwent only lobectomy with conventional treatment. The intervention program consisted of 2 sessions per day, of 30-40 min during 3–7 days. The rate of total postoperative complications in PG (16.90%) was significantly lower than in CG (83.31%) (P = 0.00), as was the rate of postoperative pulmonary complications (CPP): PG (12.81%) versus CG (13.55%) (P = 0.009). There was no difference between groups in terms of the cost of hospitalization (P = 0.304).

Francesco S. (2016) [19] in his study based on 40 patients, proved that the prehabilitation program is a valid preoperative strategy, aimed at improving physical performance in patients with non-microcellular lung cancer; with associated COPD;

these performances are maintained even late postoperatively. Forty patients were analyzed with both NMCLC and COPD, aged <75 years, TNM stages I-II, who underwent lobectomy. Patients were randomly divided into two groups (PG and CG): PG followed an intensive preoperative program, while CG underwent only surgery (lobectomy). The VO₂max parameter was evaluated in all patients at time 0 (T₀), after prehabilitation / before surgery in PG versus CG (T₁) and 60 days after surgery, respectively, in both groups (T₂). To clarify the role of pulmonary prehabilitation, the effects of high-intensity preoperative training, lasting up to 3 weeks, on physical performance and respiratory function were evaluated. Significant differences between batches were detected directly at the VO₂max parameter, in favor of the prehabilitation batch.

Giovanni B. (2018) [20] in his prospective study based on 32 patients studied the benefits of yoga breathing exercises on lung function. Parameters such as FVC, FEV₁, Tiffeneau-Pinelli index, PEF, PIF, SpO₂, heart rate were analyzed in 3 benchmarks: initial (T₀), preoperative (T₁) and postoperative (T₂). The results demonstrate a significant short-term improvement in lung function, assessed by spirometry. Pranayama meditative short-circuit breathing exercises have proven to be amazingly effective in raising the values of functional parameters and increasing the quality of life of these patients.

Lai Y. (2017) [21] conducted a prospective randomized controlled study with a total of 60 subjects aged ≥ 70 years. The intervention group was treated for 1 week with systematic and very intense preoperative training before lobectomy, and the control group was supported with conventional preoperative respiratory management. The 6-minute walking distance (6-MWD), peak expiratory flow (PEF) and quality of life scores before and after the prehabilitation regimen, as well as the incidence of postoperative pulmonary complications were analyzed. Significant differences between groups were recorded in terms of postoperative complications and the duration of hospitalization of these patients.

Cavalheri V. (2017) [22] in his randomized study analyzed the influence of prehabilitation on several indices that would characterize the quality of life of patients with NMCLC after surgery. Ninety-six patients were analyzed and divided into 2 groups: PG which was n = 48 and CG, n = 48. Patients followed a complex program of H - MIIT exercises, cycling and resistance exercises. Parameters that were recorded preoperatively: 6MWD, VO₂max, muscular endurance, postoperative: quality of life; the degree of fatigue, depression; lung function.

Boujibar et al. (2018) [23] reported their results in a study in order to determine whether participating in a prehabilitation program would improve outcomes after surgery and decrease morbidity according to the Clavien-Dindo classification. The cohort included 38 patients with potentially operable lung cancer and VO₂ max ≤20 mL / min / kg. A higher number of patients with the Clavien-Dindo score ≤2 followed the prehabilitation program compared to those in CG, respectively 17/19 vs. 8/15; P = 0.0252. Consequently, a smaller number of patients in PG compared to those in CG, had postoperative complications, respectively 8/19 vs. 12/15; P = 0.0382.

Garcia R. (2016) [23] developed a randomized clinical trial based on 40 patients to be treated by total lung resection. The candidates were divided into 2 groups (PG and CG), the first following an intensive combined program that included physical exercises and resistance exercises. The author states that the prehabilitation program can improve cardiopulmonary functionality despite the fact that there were no significant differences between groups at all analyzed parameters. After training, there was a statisti-

cally significant improvement in exercise tolerance (+397 seconds, $p = 0.0001$), physical component (+4.4 points, $p = 0.008$) and muscle strength ($p < 0.01$). Patients were evaluated at baseline (before randomization), preoperatively (PG only), postoperatively, and three months postoperatively.

In 4/10 studies, high-intensity interval training was applied [15, 19, 22, 24], in 6/10 breathing exercises [16, 18, 19, 20, 21, 23] and in 3 / 10 muscular endurance exercises [16, 17, 22]. The prehabilitation program was supplemented with drug therapy (antibiotics, bronchodilators, expectorants, corticosteroids, anticholinergics) in 3/10 studies [16, 18, 19]. Smoking cessation was applied in 3/10 studies [18, 20, 23], and nutritional counseling in 2/10 studies [16, 18]. Giovanni B's study [20] had a special approach to this program, implementing the Pranayama technique as the basic technique in prehabilitation of patients undergoing pulmonary lobectomy, finally recording astonishing results of respiratory parameters.

For a nonlinearity of the prehabilitation program, 7/10 studies opted [16, 18, 19, 20, 21, 22, 23], 3/10 studies were followers of monodisciplinary programs (H – MIIT) [15, 24]. The intensity of the applied prehabilitation techniques also varied, 5/10 studies subjected the patients to moderate – advanced physical effort [15, 16, 19, 22, 24].

All 10 studies recorded the parameters in 3 stages: before the start of the program, pre- and later postoperatively. In the study of Garcia R. [23] the results were recorded both preoperatively, immediately postoperatively and late postoperatively (3 months after intervention).

The efficiency of the prehabilitation program

The efficiency of the prehabilitation program in reducing the rate of postoperative complications and increasing the values of functional parameters was demonstrated in 10/10 studies, systematized in table 3.

The results obtained in the 10 studies were divided into two categories: no significant differences between groups and with significant differences between groups. Consequently, 4/10 studies recorded significant differences between batches of the 6MWD parameter (6-minutes walking distance) [15, 16, 22, 24]. Garcia R's study [24] recorded bewildering results, exclusively of the given parameter; compared to the other parameters analyzed. The author states that in these patients, preoperative exercises could play an important role in preventing functional decline after surgery, while accelerating postoperative recovery. It should be noted that the study of Mark L. [15] who opted for a program that includes only H-MIIT (high-intensity-moderate-intensity physical training) compared to other studies [16, 18, 19, 20, 21, 22, 23] who approached multidisciplinary patients, obtained promising results of the 6MWD parameter (+15% in PG versus -8% in CG).

CPET (cardiopulmonary exercise test) parameters were processed in 4/10 studies [15, 18, 19, 23], of which in 3/10 no significant differences were found between groups [18, 19, 23]. Significant differences between batches of CPET parameters (+ 8% in PG) can be noticed in the prospective study of Mark L. [15].

Regarding *respiratory parameters*, such as VO₂max, FVC, FEV₁, VEM, VE, ET, PEF, PIF studies tend to push the limits, orchestrating the results obtained with conclusive values in this consensus. In 6/10 studies, significant differences were registered between groups in terms of respiratory functional explorations [15, 16, 17, 19, 20, 22]. Laurent H.'s study [17] was limited to a total number for both groups of 26 patients, and to reveal the effects of the prehabilitation program on functional parameters, larger groups

Table 3*The results of the analyzed studies*

Author Year Reference	Main outcomes	Conclusions
Marc Licker (2016) [15] n = 151	<i>No significant differences between lots:</i> Postoperative complications (35.5% in PG, 50.6% in CG), P = 0.080, duration of hospitalization (9 versus 10 days), P = 0.080 <i>With significant differences between lots:</i> VO ₂ max (+ 15% in PG, -8% in PG), P = 0.003 6MWT (+ 15% in PG, -8% in PG), P <0.001 CPET (+ 8% in PG), P = 0.005	Consequently, the harmlessness and effectiveness of the short-term intensive training program have been demonstrated. However, the targeted improvements failed to produce significant differences in morbidity-mortality rates compared to regular care.
Aunt Liu (2020) [16] n = 73	<i>No significant differences between lots:</i> FEV ₁ , postoperative complications, length of hospital stay <i>With significant differences between lots:</i> 6MWD (+ 60.9 m at PG compared to CG (95% confidence interval [CI], 32.4–89.5; P <0.001) FVC (L) (+0.35, 95% CI, 0.05–0.66; P = 0.021) VEM (L / min) (+19.8 (-21.0 vs 61.2) P = 0.339	This study is the first randomized study that combines aerobic exercise with physical endurance, breathing exercises, nutrition, and psychological support in a multimodal prehabilitation program. Despite the limitations to which this study was subjected, the authors were able to demonstrate the effectiveness of the program in increasing the values of parameters such as 6MWD, FVC and VEM).
Laurent H. (2020) [17] n = 26	<i>No significant differences between lots:</i> Duration of hospitalization, VO ₂ max. <i>With significant differences between lots:</i> Postoperative pulmonary complications (2 vs. 10, P = 0.037) EV and ET increased only in PG (+ 15 ± 16 vs. -2 ± 17 l / min -1 and + 229 ± 199 vs. -5 ± 371 sec, respectively; P = 0.004 and P = 0.001, respectively)	This study recorded positive results in EV and ET, following the heterogeneous prehabilitation program. These results should be confirmed in larger randomized controlled trials, including a larger number of patients, especially with pathological changes in respiratory muscle function.
Gao et al. (2015) [18] n = 142	<i>No significant differences between lots:</i> CPET, FEV ₁ , cost of hospitalization (no difference) <i>With significant differences between lots:</i> Postoperative complications (16.9% in PG and 83.3% in CG), P = 0.00 Duration of hospitalization (7.21 versus 11.07 days), P = 0.00	There were no significant changes in preoperative parameters, these being useful only in detecting patients at high risk for postoperative complications. In conclusion, the effectiveness of the prehabilitation program was demonstrated, which decreased the complication rate in PG compared to CG.
Francesco S. (2016) [19] n = 40	<i>No significant differences between lots:</i> FEV ₁ , postoperative complications, CPET <i>With significant differences between lots:</i> Preoperative VO ₂ max (17.8 ± 2.1 in PG and 14.5 ± 1.2 in CG (76.1 ± 14.9 vs 60.6 ± 8.4), P <0.0001 (<0.05); Late postoperative VO ₂ max (15.1 ± 2.4 in PG and 11.4 ± 1.2 in CG (64.6 ± 15.5 vs 47.4 ± 6.9), P <0.05 (<0.05).	Based on the data obtained in this study, it is possible to state that high-intensity prehabilitation improves the physical performance of patients with COPD and NMCLC undergoing surgery, compared to similar surgical patients who did not follow this program. These differences were not present at the initial assessment, but became apparent after the prehabilitation program and continued to emerge after the surgery.

Continuation of the Table 3

Author Year Reference	Main outcomes	Conclusions
Giovanni B. (2018) [20] n = 32	<p><i>No significant differences between lots:</i> Heart rate</p> <p><i>With significant differences between lots:</i> FVC (T0 (%)) $83.1 \pm 15.6 - 92.2 \pm 16.8$ FVC T1 (%) in PG and $95.0 \pm 15.6 - 94.0 \pm 17.2$ in CG); FEV1 (T0 (%)) $75.7 \pm 10.6 - 93.1 \pm 20.6$ FEV1 T1 (%) in PG and $93.4 \pm 16.2 - 90.9 \pm 20.5$ in CG); TIFF ($56.2 \pm 7.2 - 60.1 \pm 6.7$ in PG vs $61.8 \pm 8.1 - 59.2 \pm 7.9$ in CG); PEF ($56.1 \pm 20.0 - 69.9 \pm 19.2$ in PG vs $70.3 \pm 27.8 - 65.3 \pm 31.2$ in CG); PIF ($35.3 \pm 16.1 - 45.8 \pm 17.5$ in PG and $41.1 \pm 22.9 - 43.4 \pm 27.3$); SpO2 ($94.8 \pm 1.0 - 99.6 \pm 1.0$ in PG, $95.9 \pm 0.6 - 96.8 \pm 0.6$ in CG).</p>	<p>This study contributes to the in-depth knowledge of the benefits of meditative pranayama practice on impaired lung function of active smokers. Although standard breathing exercises are effective to some extent, yoga breathing is an alternative option that can provide optimal short-term improvement of lung function. Thus, yoga breathing can become a valid support for preoperative training in thoracic surgery. Moreover, yoga breathing has the potential to help smokers quit smoking and improve their quality of life.</p>
Lai Y. (2017) [21] n = 60	<p><i>No significant differences between lots:</i> Pulmonary function (PEF), 6MWD</p> <p><i>With significant differences between lots:</i> CPO (PG: 4 out of 30 (13%) CG: 11 out of 30 (37%) P = 0.037 Duration of hospitalization (PG: 6.9 ± 4.4 days, CG: 10.7 ± 6.4 days P = 0.01)</p>	<p>This study investigated the short-term prehabilitation program, combined with inspiratory muscle training and aerobic endurance training in elderly patients scheduled to undergo lobectomy. For elderly patients with NMCLC who are about to undergo surgery in China, an intensive 7-day prehabilitation model combined with aerobic endurance training may be a feasible preoperative strategy with positive physical and psychological effects.</p>
Cavalheri V. (2017) [22] n = 96	<p><i>No significant differences between lots:</i> Lung function (FEV1, FVC); Degree of fatigue, depression</p> <p><i>With significant differences between lots:</i> 6MWD (95 ± 5 in PG and $76 \pm 16\%$ in CG, (p = 0.09) VO2max (70 ± 21 in PG and $62 \pm 13\%$ in CG, (p = 0.74)</p>	<p>This study outlines the fact that the prehabilitation program had a positive impact on the somatic capacity of patients, increasing their performance and the results of the 6MWD test and the VO2max parameter. It should be noted that adherence to the program was poor, which would probably have compromised the effectiveness of the program.</p>
Boujibar F. (2018) [23] n = 38	<p><i>No significant differences between lots:</i> CPET, FEV1, length of hospital stay (no difference) P = 0.644</p> <p><i>With significant differences between lots:</i> Postoperative complications (42% in PG, in CG 80%), P = 0.0382 (Clavien-Dindo gr. 2 and less), P = 0.0252</p>	<p>The results of this study suggest that prehabilitation has a positive impact on the occurrence and severity of postoperative complications. Prehabilitation is easy to achieve and easy to adapt to the functional abilities of each patient. Prehabilitation should be considered systematically in patients with non-microcellular lung cancer to reduce perioperative risks and not to limit the lung function of these patients.</p>

Continuation of the Table 3

Author Year Reference	Main outcomes	Conclusions
Garcia R. (2016) [24] n = 40	<i>No significant differences between lots: CPO, pulmonary CPO (Melborne scale); Life quality; Duration of hospitalization, With significant differences between lots: 6MWD (507.7 ± 9 in PG vs. 420.2 ± 116.3 in CG)</i>	The results of the study suggest that a preoperative exercise-based program may improve somatic capacity, muscle strength and physical component of quality of life in patients with lung cancer. In these patients, preoperative exercise could play an important role in preventing functional decline after surgery while accelerating postoperative recovery.

PG – Prehabilitation group; CG – Control group, EV – Expiratory volume; ET – Endurance time; NMCLC – Non-microcellular lung cancer

may be needed. Despite the limitations of any kind, to which were subjected the studies, the results are encouraging, initiating stridor of perspective, because 6/10 studies record positive results in this context.

Mark L.'s study [15] offers a strong increase of up to 15% of VO₂ max in favor of the prehabilitation program, while the prospective study of Zijia L. [16] records values of up to 19.8% of the VEM parameter. The studies of Francesco S [19] and Cavalheri [22], despite the fact that adherence to their programs was poor, and could compromise its effectiveness, were able to show that the increase in respiratory parameters began to be evident both preoperatively and after the intervention. Particular attention should be paid to the study, at least uncommonly by Giovanni B. [20], which contributed to the subtlety and depth of knowledge of the benefits of Pranayama meditative practice on compromised lung function of smokers with NMCLC. The author marks good results of respiratory parameters (FVC, FEV₁, Tiff, PEF, PIF, SpO₂) in these patients who have joined the lung prehabilitation program based on the Pranayama breathing technique.

If we refer to the criterion of *hospitalization duration*, out of 7 studies [15, 16, 17, 18, 21, 23, 24] that approached this criterion, only 1 of them [18] registered significant differences between groups at the given parameter. The analyzed studies also did not prove the influence of the prehabilitation program in reducing the cost of hospitalization of these patients (parameter interdependent with the duration of hospitalization of patients).

A certain degree of control over the prehabilitation program is maintained by the monitoring of *postoperative complications*, which, in addition to the other indicators, play a substantial role in clarifying the effectiveness of this program. This parameter was analyzed in 8/10 studies [15, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 24], 4/10 studies registered significant differences between the two groups in this chapter [17, 18, 21, 2. 3]. In the study of Laurent H. [17] were detected only 2 cases out of 13, of postoperative pulmonary complications in PG, while in CG – 10/13 cases. Gao et al. [18] demonstrated the effectiveness of the prehabilitation program, which decreased the complication rate in PG (16.9%) compared to CG (83.3%). The results of the study by Boujibar F. [23] suggest

that prehabilitation has a positive impact on the occurrence and severity of postoperative complications (42% in PG, in CG 80%). The study by Lai Y. [21] who investigated the short-term prehabilitation program (7 days) demonstrates that it can be a feasible strategy to reduce postoperative complications and accelerate prehabilitation with positive physical and psychological effects (POC – PG: 4 of 30 (13%) CG: 11 of 30 (37%).

Discussion. As the promotion and development of postoperative prehabilitation arouse more and more interest, prehabilitation has become known as a safe and promising mean of elevating the vital functions of patients in their surgical training but also catalysing the recovery process after surgery.

Exercise, whether supplemented by other practices or not, is a substantial stimulus in increasing the somatic performance of candidates for surgery, thus preparing them both physically and psychologically for this event.

In the last decade, there has been a lucidity in realizing that a successful surgery does not depend only on the surgery itself, but rather on how well the patient is prepared to return to an adequate physical and psychological status [25, 26, 27]. The purpose of this review is to highlight the importance of a proactive preoperative multimodal approach and patient recovery after surgery.

Three months after a major elective surgery, up to 50% of patients still have a degree of disability [28]. As an objective of accelerated and improved recovery of protocols is to shorten the duration of hospitalization, it is important that patients can function well physically, and be relatively self-sufficient and physically independent on hospital discharge. A major determinant of recovery is surgical morbidity, as complications have a significant impact on the postoperative physical condition and overall quality of life of the patient.

In fact, despite limited data in the literature, the results of this review show that the prehabilitation program, along with pharmacological optimization and smoking cessation, is an important strategy for improving the outcome of the intervention. This approach seems more crucial because prehabilitation could increase the number of patients eligible for surgery.

Unfortunately, we could not find an answer to the question whether the application of the concept of prehabilitation would excuse the error of admission of patients or rather, the mistake made in the inclusion criteria.

What is certain is that we can deny the utopia of this concept, as an argument are the astounding results that were recorded in the previously analyzed studies. For example, the study by Giovanni B. [20], which contributes to the benefits of pranayama meditative practice on lung function in active smokers affected by lung cancer scheduled for surgery, shows amazing results of all respiratory parameters, which are in fact the gold standard in thoracic surgery. Although breathing exercises are effective to some extent, yoga breathing is an alternative option that can provide optimal short-term improvement in lung function. Thus, yoga breathing can become a valid support for preoperative training in thoracic surgery. Moreover, yoga breathing has a potential to help smokers quit this habit and improve their quality of life.

The dichotomy of this subject is further dispersed with the emergence of numerous studies that unconvincingly promote this concept. Lack of adherence on the one hand and transparency on the other, are the main reasons why the prehabilitation program is not included in the national protocols, and consequently is not implemented by clinicians.

Conclusions. Prehabilitation is a conventional wisdom of the time. Lost in depth and rediscovered today, this concept can revolutionize the clinical dimension of large surgery, becoming a hope of candidates for surgery.

It is clear that prehabilitation needs to be comprehensively integrated with other elements of an improved recovery program to maximize its effectiveness. However, there remains a clear need to assess the effectiveness of prehabilitation in specific populations using appropriate measures and valid values, as well as to determine whether multimodal interventions can reduce the risk of developing long-term disability in high-risk patients. Finally, the impact of prehabilitation on healthcare use, cancer treatment, response to surgery and postoperative stress and complications needs to be further elucidated.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Cancer Research Fund International, <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>
2. Recent clinical advances in lung cancer management / S.J. Johnson // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 973–982.
3. European position statement on lung cancer screening / M. Oudkerk, A. Deveraij, R. Vliegenthart [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 2754–2766.
4. National Lung Cancer Screening Trial Research Team ‘reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening / D.R. Aberle, Am. Adams, C.D. Berg [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 395–409.
5. Preoperative exercise halves the postoperative complication rate in patients with lung cancer: a systemic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer / D. Steffens, P.R. Beckenkamp, M. Hancock [et al.] // *Br J Sports Med.* – 2018. – Vol. 344. – P. 52.
6. Preoperative exercise training for patients with nonsmall cell lung cancer (review) / V. G. Cavalheri // *Cochrane Database Sys Rev.* – 2017.
7. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures / L. Goldman, D.L. Caldera, S.R. Nussbaum [et al.] // *N Engl J Med.* – 1977. – Vol. 297(16). – P. 845–850.
8. Chemotherapy and radiation therapy before transhiatal esophagectomy for esophageal carcinoma / M.B. Orringer, A.A. Forastiere, C. Perez-Tamayo [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 1990. – Vol. 49(3). – P. 348–354 [discussion: 354–355].
9. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group / D.J. Sugarbaker, J. Herndon, L.J. Kohman [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1995. – Vol. 109(3). – P. 473–483 [discussion: 483–485].
10. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer / K.S. Albain, R.S. Swann, V.W. Rusch [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374(9687). – P. 379–386.
11. Prehabilitation: preparing patients for surgery / PubMed – NCBI // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790033>
12. Surgical resection of lung cancer in the elderly / C. Bravo-Iniguez, M.M. Perez, K.W. Armstrong [et al.] // *Thorac Surg Clin.* – 2014. – Vol. 24(4). – P. 371–381.
13. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation / L. Shamseer, D. Moher, M. Clarke [et al.] // *BMJ.* – 2015. – Vol. 349. – P. g7647.
14. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus / A. Verhagen, H. de Vet, R. de Bie, A. Kessels, M. Boers, L. Bouter, P. Knipschild // *J. Clin. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 51. – P. 1235–1241.

15. Short-Term Preoperative High-Intensity Interval Training in Patients Awaiting Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial / M. Licker, W. Karenovics, J. Diaper [et al.] // *J Thorac Oncol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 323–333.
16. Two-Week Multimodal Prehabilitation Program Improves Perioperative Functional Capability in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial / Z. Liu, T. Qiu, L. Pei [et al.] // *Anesth Analg.* – 2019.
17. Preoperative respiratory muscle endurance training improves ventilatory capacity and prevents pulmonary postoperative complications after lung surgery: a randomized controlled trial / H. Laurent, S. Aubreton, G. Galvaing [et al.] // *Eur J Phys Rehabil Med.* – 2020. – Vol. 56. – P. 73–81.
18. Cardiopulmonary exercise testing screening and pre-operative pulmonary rehabilitation reduce postoperative complications and improve fast-track recovery after lung cancer surgery: A study for 342 cases / K. Gao, P.M. Yu, J.H. Su [et al.] // *Thorac Cance.* – 2015. – Vol. 6. – P. 443–449.
19. Effect of Exercise and Nutrition Prehabilitation on Functional Capacity in Esophagogastric Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial / M.M. Enrico, A. Rashami, L. Sarah-Eve, V.A. Ramanakumar, E.F. Lorenzo, C. Francesco [et al.] // *JAMA Surg.* – 2018. – Vol. 153(12). – P. 1081–1089.
20. Prehabilitation in patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery – effects on functional capacity and quality of life: a randomized controlled trial / C. Steinmetz, B. Bjarnason-Wehrens, H. Baumgarten, T. Walther, T. Mengden, C. Walther // *Clinical Rehabilitation.* – 2020. – Vol. 34(10). – P. 1256–1267.
21. Seven-day intensive preoperative rehabilitation for elderly patients with lung cancer: a randomized controlled trial / Y. Lai, J. Huang, M. Yang, J. Su, J. Liu, G. Che // *Journal of Surgical Research.* – 2017. – Vol. 209. – P. 30–36.
22. Exercise training for people following curative intent treatment for non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial / V. Cavalheri, S. Jenkins, N. Cecins, K. Gain, M.J. Phillips, L.H. Sanders [et al.] // *Brazilian Journal of Physical Therapy.* – 2017. – Vol. 21(1). – P. 58–68.
25. Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical non-small cell lung cancer patients: A pilot study / L.W. Jones, N.D. Eves, B.L. Peterson, J. Garst, J. Crawford, M.J. West [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 3430–3439.
26. Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions / L.W. Jones, C.J. Peddle, N.D. Eves, M.J. Haykowsky, K.S. Courneya, J.R. Mackey [et al.] // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110. – P. 590–598.
27. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer / A. Bobbio, A. Chetta, L. Ampollini, G.L. Rimomo, E. Internullo, P. Carbognani [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2008. – Vol. 33. – P. 95–98.
28. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly / V.A. Lawrence, H.P. Hazuda, J.E. Cornell [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2004. – Vol. 199. – P. 762–772.

REFERENCES

1. World Cancer Research Fund International, <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>
2. Johnson, S.J. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol*, 2014, vol. 32, pp. 973–982.
3. Oudkerk, M., Deveraij, A., Vliegthart, R. et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*, 2017, vol. 18, pp. 2754–2766.
4. Aberle, D.R., Adams, Am., Berg, C.D. et al. National Lung Cancer Screening Trial Research Team ‘reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 2011, vol. 365, pp. 395–409.

5. Steffens, D., Beckenkamp, P.R., Hancock, M. et al. Preoperative exercise halves the postoperative complication rate in patients with lung cancer: a systemic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer. *Br J Sports Med*, 2018, vol. 344, pp. 52.
6. Cavalheri, V. G. Preoperative exercise training for patients with nonsmall cell lung cancer (review). *Cochrane Database Sys Rev*, 2017.
7. Goldman, L., Caldera, D.L., Nussbaum, S.R. et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*, 1977, vol. 297(16), pp. 845–850.
8. Orringer, M.B., Forastiere, A.A., Perez-Tamayo, C. et al. Chemotherapy and radiation therapy before transhiatal esophagectomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 1990, vol. 49(3), pp. 348–354 [discussion: 354–355].
9. Sugarbaker, D.J., Herndon, J., Kohman, L.J. et al. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, vol. 109(3), pp. 473–483 [discussion: 483–485].
10. Albain, K.S., Swann, R.S., Rusch, V.W. et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer. *Lancet*, 2009, vol. 374(9687), pp. 379–386.
11. Prehabilitation: preparing patients for surgery. *PubMed – NCBI*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790033>.
12. Bravo-Iniguez, C., Perez, M.M., Armstrong, K.W. et al. Surgical resection of lung cancer in the elderly. *Thorac Surg Clin*, 2014, vol. 24(4), pp. 371–381.
13. Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, 2015, vol. 349, pp. g7647.
14. Verhagen, A., de Vet, H., de Bie, R., Kessels, A., Boers, M., Bouter, L., Knipschild, P. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J. Clin. Epidemiol*, 1998, vol. 51, pp. 1235–1241.
15. Licker, M., Karenovics, W., Diaper, J. et al. Short-Term Preoperative High-Intensity Interval Training in Patients Awaiting Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol*, 2017, vol. 12, pp. 323–333.
16. Liu, Z., Qiu, T., Pei, L. et al. Two-Week Multimodal Prehabilitation Program Improves Perioperative Functional Capability in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*, 2019.
17. Laurent, H., Aubreton, S., Galvaing, G. et al. Preoperative respiratory muscle endurance training improves ventilatory capacity and prevents pulmonary postoperative complications after lung surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2020, vol. 56, pp. 73–81.
18. Gao, K., Yu, P.M., Su, J.H. et al. Cardiopulmonary exercise testing screening and pre-operative pulmonary rehabilitation reduce postoperative complications and improve fast-track recovery after lung cancer surgery: A study for 342 cases. *Thorac Cancer*, 2015, vol. 6, pp. 443–449.
19. Enrico, M.M., Rashami, A., Sarah-Eve, L., Ramanakumar, V.A., Lorenzo, E.F., Francesco, C. et al. Effect of Exercise and Nutrition Prehabilitation on Functional Capacity in Esophagogastric Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 2018, vol. 153(12), pp. 1081–1089.
20. Steinmetz, C., Bjarnason-Wehrens, B., Baumgarten, H., Walther, T., Mengden, T., Walther, C. Prehabilitation in patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery – effects on functional capacity and quality of life: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 2020, vol. 34(10), pp. 1256–1267.
21. Lai, Y., Huang, J., Yang, M., Su, J., Liu, J., Che, G. Seven-day intensive preoperative rehabilitation for elderly patients with lung cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Surgical Research*, 2017, vol. 209, pp. 30–36.

22. Cavalheri, V., Jenkins, S., Cecins, N., Gain, K., Phillips, M.J., Sanders, L.H. et al. Exercise training for people following curative intent treatment for non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2017, vol. 21(1), pp. 58–68.
25. Jones, L.W., Eves, N.D., Peterson, B.L., Garst, J., Crawford, J., West, M.J. et al. Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical non-small cell lung cancer patients: A pilot study. *Cancer*, 2008, vol. 113, pp. 3430–3439.
26. Jones, L.W., Peddle, C.J., Eves, N.D., Haykowsky, M.J., Courneya, K.S., Mackey, J.R. et al. Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer*, 2007, vol. 110, pp. 590–598.
27. Bobbio, A., Chetta, A., Ampollini, L., Rimomo, G.L., Internullo, E., Carbognani, P. et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, vol. 33, pp. 95–98.
28. Lawrence, V.A., Hazuda, H.P., Cornell, J.E. et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *Journal of the American College of Surgeons*, 2004, vol. 199, pp. 762–772.

Submitted 02.12.21

Reviewer prof. S.I. Vorotyntsev, date of review 07.12.21

THE CONCEPT OF PREHABILITATION AND ITS IMPACT IN SURGERY: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

I. Maxim

*Department of Surgery No. 1 "Nicolae Anestiadi", State University of Medicine and Pharmacy
"Nicolae Testemitanu", Kishinev, Moldova*

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.5>

ПОНЯТТЯ ПРЕАБІЛІТАЦІЇ ТА ЇЇ ВПЛИВ В ХІРУРГІЇ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

I. Максим

Вступ. Значна кількість пацієнтів, які перенесли операцію, страждають від післяопераційних ускладнень. Ця проблема стала нагальною, її поширеність становить близько 30% серед пацієнтів, які проходять хірургічне лікування. Програма попередньої реабілітації була запропонована як доопераційна допоміжна терапія для того, щоб обійти дані наслідки, але існуючі дослідження показують суперечливі результати.

Мета і завдання. Систематичний огляд літератури спрямований на вивчення ефективності концепції пререабілітації та її впливу на функціональні показники, післяопераційні ускладнення та якість життя пацієнтів.

Матеріал і методи. Було запитано пошук в електронних базах даних: PubMed, Clinicaltrials.gov, scirjournals.org для рандомізованих клінічних досліджень, які досліджували ефективність концепції преабілітації та її вплив на функціональні параметри, післяопераційні ускладнення та якість життя пацієнтів. Основним параметром результату була здатність попередньої реабілітації запобігти післяопераційним ускладненням у пацієнтів, які перенесли серйозні операції. Дослідженими вторинними параметрами були: оцінена функціональна здатність до і після операції, тривалість перебування в стаціонарі, вартість госпіталізації та якість життя після операції.

Результати. Огляд включав 10 клінічних досліджень загалом 939 пацієнтів. Якість досліджень оцінювали за критеріями Delphi. У 10 із 10 досліджень досліджувався вплив цільової програми на зменшення післяопераційних ускладнень пацієнтів, тривалість госпіталізації у 7 із 10 досліджень та параметри дихання у 4 із 10 досліджень.

Висновки. Потрібні широкомасштабні високоякісні дослідження, щоб підтвердити перспективи ранніх доказів і визначити частоту, інтенсивність та тривалість попередньої реабілітації, призначеної для досягнення оптимальних результатів.

Ключові слова: реабілітація, передопераційні вправи, післяопераційні ускладнення, великі операції, функціональні параметри, огляд літератури.

THE CONCEPT OF PREHABILITATION AND ITS IMPACT IN SURGERY: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

I. Maxim

Introduction. An impressive number of patients who undergo surgery suffer from postoperative complications. This problem has become imperative, with a prevalence of about 30% among patients undergoing surgical treatment. The prehabilitation program has been proposed as preoperative adjuvant therapy in order to circumvent the given consequences, but existing studies show controversial results.

Purpose and task. The systematic literature review aims to study the effectiveness of the concept of prehabilitation and its influence on the functional parameters, the postoperative complications, and the quality of life of patients.

Material and methods. A search of the electronic databases was requested: *PubMed*, *clinicaltrials.gov*, *rcpjournals.org* for randomized clinical trials that investigated the effectiveness of the prehabilitation concept and its influence on functional parameters, postoperative complications, and patients' quality of life. The primary outcome parameter was the ability of prehabilitation to prevent postoperative complications of patients undergoing major surgery. The secondary parameters investigated were: the functional capacity evaluated pre- and postoperatively, the length of hospital stay, the cost of hospitalization, and the quality of life after surgery.

Results. The review included 10 clinical trials with a total of 939 patients. The studies' quality was evaluated using Delphi criteria. In 10 of the 10 studies, the impact of the targeted program on reducing postoperative complications of patients was examined, as was the duration of hospitalization in 7 of the 10 studies, and respiratory parameters in 4 of the 10 studies.

Conclusions. Large-scale, high-quality studies are required to confirm the early evidence's promise and to determine the frequency, intensity, and duration of prehabilitation designed to accomplish optimal results.

Key words: prehabilitation, preoperative exercises, postoperative complications, major surgeries, functional parameters, literature review.

Relevance and problem statement. Prehabilitation is a practice used to improve postoperative outcomes by increasing the patient's functional capacity prior to surgery. The concept of prehabilitation is headed for a multifactorial approach, that includes medical optimization, preoperative exercise, nutritional support, and stress/anxiety reduction [1].

Despite continuous surgical advances (with a tendency towards minimal invasiveness) and anesthetics (subsequently postoperative analgesia), invasive cancer treatment remains a challenge that requires substantial physiological and mental resistance from the patients. But even in the absence of complications, an ample group of patients is not capable to regain their capacity and preoperative somatic status, after surgery.

Surgical interventions involving a complex body cavity cause a global neuroendocrine inflammatory response, imposing a significant physiological voltage [2]. Surgery induces a „stress response” which activates the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and sympathetic nervous system, leading to proteolysis and lipolysis providing substrates for gluconeogenesis [3, 4].

An impressive number of patients who are subjected to surgery (regardless of its invasiveness) fight with postoperative consequences. Approximately 30% of patients following major surgery suffer postoperative complications, but even in their absence, they are associated with reducing the functional capacities of patients [5]. Vulnerable patients, such as the elderly and those with associated pathologies (COPD, DM, MI, STROKE history) are largely about post- and peri-operative morbidity and mortality.

For the first time, the concept of prehabilitation was addressed in the article “Prehabilitation, Rehabilitation, and Revocation in The Army” (“Prehabilitation, Rehabilitation, and Revocation in the Army”) published in the British Medical Journal, 1946 [6]. The article tells how many of the men presenting for enlistment during the Second World War were rejected because of their poor physical and mental conditioning – a by-product of poverty, malnutrition, and poor education – and how over 2 months, these substandard recruits were transformed by a program of educational, physical, and nutritional interventions into standard recruits. Of the 12 000 men who passed through prehabilitation centers, more than 85% improved both physically and mentally.

Subsequent articles have emerged in the dimension of the imperative need for the concept given in order to avoid undesirable consequences. Only in the 1980s, studies about prehabilitation gradually reappeared. These were outlined in the “Sports Medicine” community and focused on the idea of prehabilitation as a means of preventing lesions in athletes. With the emergence of the first systematized revisions, the importance of the concept has received refractivity in thoracic and abdominal surgery. One of the earliest systematic reviews was published in 2011 [7]. The review of 1245 patients recruited to 12 randomized controlled trials found that patients undergoing cardiac and abdominal surgery experienced shorter hospital stays and reduced postoperative pulmonary complication rates if they had received preoperative exercise therapy.

The ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) guideline offers modest prehabilitation programs, focusing its efforts on the development of postoperative rehabilitation. However, rehabilitation does not improve muscle and functional reserves since patients are involved in magnitude surgery.

Exercise, the basis of existing prehabilitation programs, aims to improve a patient’s functional capacity through structured regimens including combinations of aerobic, resistance and inspiratory muscle training. Research has shown that exercise programs are more successful if they offer a multimodal approach combining other facets including nutritional and psychological arms [8, 9].

Evidence for cardiac, pulmonary, and major abdominal surgery [10, 11], indicates that preoperative diaphragmatic and respiratory muscle training, including incentive spirometry and coughing exercises, can improve numerous postoperative outcomes.

However, the challenge lies in the fact that when it goes for major surgery (either for lung or abdominal cancers), there is an opportunity window, an average of 4–6 weeks, to undertake the desired prehabilitation measures for given patients. This window can provide added precision in the diagnosis and staging of tumor invasion, clinician/surgeon having time to ensure the accuracy of the preoperative diagnosis.

The ambivalence of the concept of prehabilitation is widely discussed in the scientific literature. On the one hand, it takes time to follow an efficient prehabilitation program that would include many (physical, nutritional, psycho-emotional) aspects, on the other hand, it is detrimental to the patients the postponement of surgery in order to capitalize on the multidisciplinary of the given concept.

Another factor that would distort the concept of prehabilitation would be the heterogeneity of surgery, each with its specificity, which would broaden the criteria for inclusion/exclusion of patients who may or may not benefit from these programs. We have a business with patients physically compromised, weakened, immobilized, unstable psychically that we cannot associate with a prehabilitation program. Hence for the individualization of any type of treatment according to the patient's physio-pathogenetic specificity, it must also be applied to the concept, because not each patient is able to follow a multimodal prehabilitation program. As previously mentioned, patients with associated pathologies must benefit from an activity plan according to their somatic status, and be rigorously monitored throughout the program by the medical team to halt the precipitation of these risk factors.

The efficacy of the concept of prehabilitation is a controversial subject, also like its optimal duration, multiple studies contouring the interdependence of given aspects. In addition to the fact that prehabilitation can hurry the postoperative rehabilitation process, it has the potential to improve the quality of life and tolerance to neoadjuvant treatments such as chemotherapy [12].

Goals and objectives. The systematic literature review aims to study the effectiveness of the concept of prehabilitation and its influence on the functional parameters, the postoperative complications, and the quality of life of patients.

Material and methods. The Review Protocol followed the recommended methods by Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (Prisma-P) [13].

Data sources and search strategy

We searched in electronically databases: PubMed, clinicaltrials.gov and rcpjournals.org for relevant clinical studies in English for the last 6 years (August 2015 – July 2020) including all types of surgery. Searching strategy included the following key words: „prehabilitation”, „preoperative exercises”, „postoperative complications”, „major surgery”, „functional parameters”.

Study settings

Criteria of inclusion: in extenso, year 2015–2020, more than 25 patients in study.

Criteria of exclusion: duplicated articles, without numerical parameters, less than 25 patients in study.

Data extraction and assessment of the methodological quality of clinical studies

The identified using the described search strategy references were reviewed: the abstract, the article content and it was filled in a table with the most relevant data. Data such as the number of patients, the type of surgery, the applied prehabilitation elements, the values of the parameters recorded were extracted and systematized in the table.

The assessment of the methodological quality of clinical studies was performed using the Delphi list, which identifies 9 criteria for assessing the quality of clinical trials [14].

Results.

Searching results

The results of search in the mentioned databases identified 417 potential eligible citations, published between August 2015 and July 2020. After excluding the studies that were repeated (n=54) or that did not match with the topic of searching by title or by

abstract (n=331), 32 articles remained that were studied in full text, in terms of inclusion criteria; only 10 studies met the established inclusion criteria [15–24] (figure 1).

Assessment of methodological quality of studies

The methodological quality of the included clinical studies was assessed by Delphi criteria list [14]. Table 1 summarizes the assessment of the methodological quality of the 10 selected clinical trials. All studies had specified patient eligibility criteria. Only one study [23] did not have similar patient groups according to most of the initial parameters. The evaluation of the variability of the primary outcome and the analysis of the intention to treat for postoperative outcomes was recorded in 10/10 studies.

Characteristics of clinical trials

The 10 included studies were summarized in Tables 2 and 3, and evaluated the effectiveness of prehabilitation programs and recorded pre- and postoperative parameters. These were published between August 2015 and July 2020. A total of 939 patients were included in the studies. The size of the groups varied between n=26 and n=171, with an average of about 36 patients. The studied surgical populations were as follows: elective thoracotomies [15, 16, 17, 18, 23], gastric resection [19], aortocoronary bypass [20], colorectal resection [21], spinal surgery [22], pancreatoduodenectomy [24].

Mark L. (2016) [15] in a prospective study, on 151 patients, hypothesized that a high-intensity interval training (HIIT) program, could improve the functionality of the cardio-respiratory system before lung resections, in lung cancer. Patients suffering from operable lung cancer were randomly assigned to 2 groups: the control group (CG, N = 77) and the prehabilitation group (PG, N = 74).

Maximal cardiopulmonary exercise testing and the six-minute walk test were performed twice before surgery. The primary outcome measure was a composite of death and in-hospital postoperative complications. The primary endpoint did not differ significantly between the two groups: 27 of the 74 patients (35.5%) in the PG and 39 of 77 patients (50.6%) in the CG group developed at least one postoperative complication (P=0.080). Noteworthy, the incidence of pulmonary complications was lower in the PG compared with the CG group (23% vs 44%, P=0.018), owing to a significant reduction in

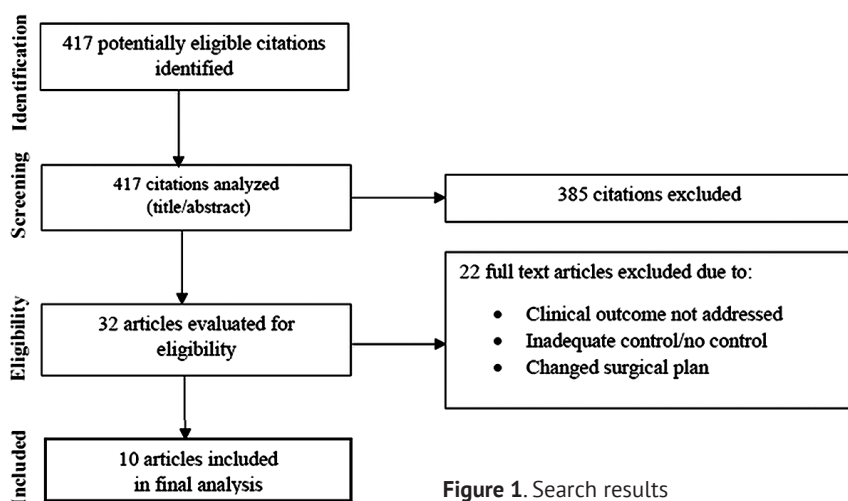


Figure 1. Search results

Table 1

Assessment of methodological quality of studies, included for final analysis, by Delphi criteria

Clinical trial	Randomized?	Blind treatment allocation?	Baseline similar groups?	Specified eligibility criteria?	Blinded outcome assessors?	Patient blinded?	Medical provider care blinded?	Assessing the variability of the primary outcome?	Study includes an intention-to treat analysis?	Total quality score
Mark L. (2016) [15]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Zijia L. (2010) [16]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Laurent H. (2020) [17]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Gao et al. (2015) [18]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Enrico M. (2017) [19]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Steinmetz C. (2020) [20]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Annefleuret E. (2018) [21]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Marchand A. (2019) [22]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9
Boujibar F. (2018) [23]	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	4/9
Ausania F. (2019) [24]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	5/9

Note: The list of Delphi criteria was established by the Delphi consensus for the assessment of methodological quality of clinical trials. A higher score indicates a better clinical trial quality.

atelectasis (12.2% vs 36.4%, $P < 0.001$), and this was accompanied by a shorter length of stay in the post-anesthesia care unit (median -7 hours, IQ25-75% -4 to -10).

Zijia L. (2020) [16], in his study of 73 patients, investigated the impact of a short-term, multimodal home prehabilitation program on functional capacity of lung in patients that suffer from cancer, subjected to VATS lobectomy. CG consisted of 36 patients, and PG of 37 patients who benefited preoperatively from a 2-week prehabilitation program. The value of 6MWD was 60.9 m higher perioperatively in PG compared to CG (95% CI [CI], 32.4-89.5; $P < .001$). Also, there were significant differences of the FVC parameter = 0.35 L, being higher in the prehabilitation group (95% CI, 0.05-0.66; $P = .021$).

Laurent H. (2020) [17] conducted a randomized study on 26 patients (CG = 14; PG = 12) in order to evaluate the effect of preoperative respiratory muscular endurance training on respiratory functional parameters. The duration of the prehabilitation program was 3 weeks. Respiratory muscle strength increased significantly in PG compared to CG (+ 229 ± 199 compared to -5 ± 371 sec, $P = 0.001$). This increase was associated with a considerably lower number of postoperative pulmonary complications (2 vs. 10, $P = 0.037$).

Gao et al. (2015) [18] published another study, which included 142 patients in the risk group with potentially resectable lung cancer. Of 342 potential lung cancer cases, 142 high-risk patients were finally divided into two groups: PG (n = 71) underwent

Table 2*Characteristics of the analyzed studies*

Author Year Reference	Type of surgery	Applied prehabilitation elements	Recorded parameters
Marc Licker (2016) [15] n= 151	LR (LE, PE) OT VATS	H – MIIT	<i>Preoperatively:</i> VO ₂ max; 6MWT; CPET <i>Postoperatively:</i> POC; Length of hospital stay; Mortality
Zijia Liu (2020) [16] n=73	LR VATS	Aerobic Endurance exercises Breathing exercises Nutrition counseling with whey protein supplementation Psycho-emotional guidance Meditation	<i>Preoperatively:</i> 6MWT; 6MWD; Evaluation of lung function; Assessment of the degree of disability; Psychometric evaluation <i>Postoperatively:</i> Quality of short-term recovery; Length of hospital stay; POC; Mortality
Laurent H. (2020) [17] n=26	LR (LE; PE) VATS OT	Respiratory muscle endurance exercises	<i>Preoperatively:</i> Evaluation of lung function (EV, VO ₂ max), ET <i>Postoperatively:</i> POC (Clavien-Dindo classification); Length of hospital stay; Mortality
Gao et al. (2015) [18] n=142	LR (LE) VATS OT	Abdominal breathing exercises volumetric devices (Voldyne 5000, Sherwood Medical Supplies, St. Louis, MO, DOOR Volumetric Exercises (Sherwood Medical Supplies, St. Louis, MO) Exercises on the bike Drug therapy (antibiotics, bronchodilators, expectorants, corticosteroids) Smoking cessation	<i>Preoperatively:</i> Evaluation of lung function; CPET <i>Postoperatively:</i> POC (pneumothorax, subcutaneous emphysema, diarrhea, allergic reactions, arrhythmias, lung infection); Length of hospital stay; The cost of rehabilitation
Enrico M. (2017) [19] n=68	GR	Physical exercises aerobic Nutritional diet	<i>Preoperatively:</i> 6MWD <i>Postoperatively:</i> POC; Length of hospital stay
Steinmetz C. (2020) [20] n=171	Coronary bypass	Aerobic exercises Exercises on the bike Balance exercises	<i>Preoperatively:</i> 6MWD; CPET <i>Postoperatively:</i> 6MWD; POC
Anael B. (2018) [21] n=125	Major abdominal surgeries	H-MIIT Endurance exercises Nutritional counseling	<i>Preoperatively:</i> CPET; Aerobic capacity <i>Postoperatively:</i> POC; Mortality

Continuation of the Table 2

Author Year Reference	Type of surgery	Applied prehabilitation elements	Recorded parameters
Marchand A. (2019) [22] n= 97	SS	Aerobic exercises Spinal stabilization exercises	<i>Preoperatively:</i> The intensity of low back pain; Lumbar disability; Elasticity of the spine <i>Postoperatively:</i> Quality of life; POC
Boujibar F. (2018) [23] n=38	LR VATS RATS	Physical exercises Breathing exercises Smoking cessation	<i>Preoperatively:</i> Evaluation of lung function; CPET <i>Postoperatively:</i> POC; Mortality
Ausania F. (2019) [24] n=48	PDE	Physical exercises Breathing exercises Nutritional diet Enzymatic supplement	<i>Preoperatively:</i> Spirometry; Pulse oximetry; 6MWT; Anthropometry <i>Postoperatively:</i> POC (Clavien-Dindo classification)

LR – Lung resection; LE – lobectomy; PE – pneumonectomy, VATS – Video-assisted thoracoscopic surgery; OT – Open thoracotomy, GR- Gastric resection; SS- Spine surgery; RATS – Robotic-assisted thoracoscopic surgery; PDE – pancreatoduodenectomy; CPET- Cardiopulmonary exercise testing, 6MWT – 6 minutes walk test; 6MWD – 6 minutes walking distance, H-MIIT – high-intensity interval training, POC – Postoperative complications; EV – Expiratory volume; ET – Endurance time

an intensive pre-operative pulmonary prehabilitation program, followed by lobectomy; group CG (n = 71) underwent only lobectomy with conventional management. Postoperative complications, average days in hospital, postoperative days in hospital, and cost were analyzed.

The rate of postoperative total complications in PG (16.90%) was significantly lower than in group CG (83.31%) ($P = 0.00$), as was the rate of postoperative pulmonary complications PPC: PG (12.81%) versus CG (13.55%) ($P = 0.009$); the PPC in the left lung (17.9%) was higher than in the right lung (2.3%) ($P = 0.00$). The average days in hospital in group S was significantly higher than in group R ($P = 0.03$). There was no difference between groups in average hospital cost ($P = 0.304$).

Enrico M. (2017) [19] developed a randomized clinical trial (available-case analysis based on completed assessments), targeting 68 patients. The study was conducted at McGill University Health Centre (Montreal, Quebec, Canada) comparing prehabilitation with a control group. Intervention consisted of preoperative exercise and nutrition optimization. Participants were adults awaiting elective esophagogastric resection for cancer. Preoperative (end of the prehabilitation period) and postoperative (from 4 to 8 weeks after surgery) data were compared between groups. Compared with the control group, the prehabilitation group had improved functional capacity both before surgery (6MWD change, 36.9 [51.4] vs -22.8 [52.5] m; $P < 0.001$) and after surgery (6MWD change, 15.4 [65.6] vs -81.8 [87.0]m; $P < 0.001$).

Steinmetz C. (2020) [20] in a prospective study of 171 patients, had determined the impact of an exercise-based prehabilitation program on pre and postoperative exercise

Table 3*Results of the analyzed clinical studies*

Author Year Reference	Main outcomes	Conclusions
Marc Licker (2016) [15] n= 151	<i>No significant differences between groups:</i> Postoperative complications (35.5% in PG, 50.6% in CG), P = 0.080, length of hospital stay (9 versus 10 days), P = 0.080 <i>Significant differences between groups:</i> VO ₂ max (+15% in PG, -8% in CG), P= 0.003 6MWT (+ 15% in PG, -8% in CG), P <0.001 CPET (+ 8% in PG), P = 0.005	As a matter of fact, the short-term intensive training program's safety and effectiveness have been demonstrated. However, compared to standard care, the targeted improvements failed to produce significant differences in morbidity-mortality rates.
Zijia Liu (2020) [16] n=73	<i>No significant differences between groups:</i> FEV1, postoperative complications, length of hospital stay <i>Significant differences between groups:</i> 6MWD (+ 60.9 m at PG compared to CG (95% confidence interval [CI], 32.4–89.5; P <0.001) FVC (L) (+0.35, 95% CI, 0.05–0.66; P = 0.021) VEM (L/min) (+19.8 (–21.0 vs 61.2) P = 0.339	This is the first randomized controlled trial of a multimodal prehabilitation program that combines aerobic exercise with physical endurance, breathing exercises, nutrition, and psychological support. Despite the limitations of the study, the authors were able to demonstrate the program's effectiveness in increasing the values of parameters such as 6MWD, FVC, and VEM).
Laurent H. (2020) [17] n=26	<i>No significant differences between groups:</i> Length of hospital stay, VO ₂ max. <i>Significant differences between groups:</i> Postoperative pulmonary complications (2 vs. 10, P = 0.037) VE and ET increased only in LP (+ 15 ± 16 vs. -2 ± 17 l / min -1 and + 229 ± 199 vs. -5 ± 371 sec, respectively; P = 0.004 and P = 0.001, respectively)	This study recorded positive results in EV and ET, following the heterogeneous prehabilitation program. These results should be confirmed in larger randomized controlled trials, including a larger number of patients, especially with pathological changes in respiratory muscle function.
Gao ši col. (2015) [18] n=142	<i>No significant differences between group:</i> CPET, FEV1, cost of hospitalization (no difference) <i>Significant differences between group:</i> Postoperative complications (16.9% in PG and 83.3% in CG), P = 0.00 Length of hospital stay (7.21 versus 11.07 days), P = 0.00	There were no significant changes in preoperative parameters, these being useful only in detecting patients at high risk for postoperative complications. In conclusion, the effectiveness of the pre-rehabilitation program was demonstrated, which decreased the complication rate in PG compared to CG.
Enrico M. (2017) [19] n=68	<i>No significant differences between groups:</i> Number and severity of complications, length of hospital stay <i>Significant differences between groups:</i> 6MWD preoperative – (36.9 [51.4] min in PG + 62% vs –22.8 [52.5] m in CG; P <0.001) 6MWD postoperatively -15.4 [65.6] min in PG vs –81.8 [87.0] min in CG; P <0.001)	Patients undergoing surgery for malignant lesions of the gastroesophageal tract had a substantial increase in health during prehabilitation, according to this randomized clinical trial. However, further investigations are needed to determine the optimal modality of the pre-rehabilitation program and its effect on the overall oncological results.

Continuation of the Table 3

Author Year Reference	Main outcomes	Conclusions
Steinmetz C. (2020) [20] n=171	<i>No significant differences between groups:</i> CPET, postoperative complications <i>Significant differences between groups:</i> 6MWD preoperatively (PG: $\Delta + 50.5$ m, $P < 0.001$; LC: $\Delta + 14.2$ m, $P < 0.001$; $P = 0.003$) 6MWD immediately postoperatively (LP: $\Delta - 64.7$ m; CG: $\Delta - 100.8$ m; $P = 0.013$) 6MWD after cardiac rehabilitation (PG: $\Delta + 47.2$ m; CG: $\Delta + 5.7$ m; $P < 0.001$) Quality of life (PG: $\Delta 0.3-0.4$, $P \leq 0.001$; control group: $\Delta 0-0.1$; $P \leq 0.001$; $P < 0.001$)	In conclusion, the resistance exercises derived from the prehabilitation program implemented in the study targeting patients with cardiac pathology, proved to be harmless and effective in raising the quality of life of these patients and improving 6MWD parameters both preoperatively, postoperatively immediately, and late).
Anael B. (2018) [21] n=125	<i>No significant differences between groups:</i> CPET <i>Significant differences between groups:</i> Aerobic capacity [Δ ET 135 (218) %; $P < 0.001$) Postoperative complications (31% vs 62% (RR 0.5; 95% CI, 0.3-0.8; $P = 0.001$))	The pre-rehabilitation improved the postoperative clinical results of the candidates for major elective abdominal surgery, this success can be explained by the increase of the preoperative aerobic capacity of these patients.
Marchand A. (2019) [22] n= 97	<i>No significant differences between groups:</i> Length of hospital stay, postoperative complications, intensity of low back pain, elasticity of the spine <i>Significant differences between groups:</i> Quality of life after intervention ($83.7\% \pm 25.9$ in PG and $80\% \pm 25.3$ in CG ($p = 0.68$))	Finally, the safety of the pre-rehabilitation program in surgical patients was demonstrated. Significant outcomes are limited to postoperative patient feedback.
Boujibar F. (2018) [23] n=38	<i>No significant differences between groups:</i> CPET, FEV1, length of hospital stay (no difference) $P = 0.644$ <i>Significant differences between groups:</i> Postoperative complications (42% in PG, in CG 80%), $P = 0.0382$ (Clavien-Dindo gr. 2 and less), $P = 0.0252$	The results of this study suggest that prehabilitation has a positive impact on the occurrence and severity of postoperative complications. Prehabilitation is easy to achieve and easy to adapt to the functional abilities of each patient. Prehabilitation should be considered systematically in patients with non-microcellular lung cancer to reduce perioperative risks and not to limit the lung function of these patients.
Ausania F. (2019) [24] n=48	<i>No significant differences between groups:</i> Postoperative complications (54.5% vs 33.3%, respectively; $p = 0.18$) <i>Significant differences between groups:</i> FVC (+ 20%), SpO ₂ (+ 20%) Dynamometry + 16% on the right hand, + 21% on the left hand, 6MWT - +19%	This study was unable to demonstrate the benefit of a pre-rehabilitation program for patients undergoing pan-creatoduodenectomy with certainty. Increasing the recorded parameter values had no significant effect on postoperative complications.

PG – Prehabilitation group; CG – Control group, SpO₂ – Oxygen saturation EV – Expiratory volume; ET – Endurance time; RR – Relative risk; CI – Confidence interval

capacity, functional capacity, and quality of life in patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery.

A total of 171 patients (PG, $n = 81$; CG, $n = 90$) completed the study. Functional capacity (6MWD: 443.0 ± 80.1 m to 493.5 ± 75.5 m, $P = 0.003$) and quality of life (PG: 5.1 ± 0.9 to 5.4 ± 0.9 , $P < 0.001$) increased relatively more in PG compared to CG during preoperative period.

Annefleuret E. (2018) [21] conducted a prospective randomized study targeting 125 patients undergoing major abdominal surgery. The author states that the prehabilitation program can improve the cardiorespiratory functionality of patients, it remains to be seen whether prehabilitation also reduces postoperative complications, as most of the studies so far were rather underpowered, heterogeneous, and biased toward the selection of patients with a lower risk of postoperative complications. After 19 patients were excluded, due to the change of the surgery plan, 63 patients underwent analysis at CG and 62 at PG. The program managed to increase the aerobic capacity of patients, reduce the number of patients who suffered postoperative complications by 51% (RR 0.5; 95% CI, 0.3–0.8; $P = 0.001$) and minimize the rate of postoperative complications in PG compared to CG.

Marchand A. (2019) [22] in his study of 97 patients intends to evaluate the feasibility of conducting a preoperative intervention program in patients with lumbar spinal stenosis and report the results of the proposed intervention. One group of patients ($N = 48$) was attached to a supervised preoperative prehabilitation program for 6 weeks and another group ($N = 49$) represented the control group. Results were measured at the start of the program, 6 weeks later, and again 6 weeks, 3 months, and 6 months after surgery. This study showed significant differences between groups only in terms of quality of life ($83.7\% \pm 25.9$ in PG and $80\% \pm 25.3$ in CG ($P = 0.68$)). The absence of adverse reactions, correlated with positive changes observed in the results recorded in PG, justifies the initiative of conducting a large-scale study to evaluate the effectiveness of the given program.

Boujibar et al. (2018) [23] reported their results in a study to determine whether participation in a prehabilitation program would improve outcomes after surgery and decrease morbidity according to the Clavien-Dindo classification. The cohort included 38 patients. Two groups were formed: one group with prehabilitation ($n=19$) and one group without prehabilitation ($n=19$). Four patients were not included leaving 34 patients for the final analysis. Most patients with a Clavien-Dindo grade of ≤ 2 had received prehabilitation compared to patients who had not received prehabilitation, respectively 17/19 vs. 8/15; $P=0.0252$. Patients who had received prehabilitation had fewer postoperative complications than patients who had not received the prehabilitation program, respectively 8/19 vs. 12/15; $P=0.0382$.

Ausania F. (2019) [24] in a study of 48 patients, tried to demonstrate the positive impact of prehabilitation in reducing the incidence of postoperative complications in patients with pancreatic or periampullary tumors to undergo pancreatoduodenectomy. No statistically significant differences were identified in the incidence of postoperative complications between the 2 groups (PG and CG). The present study did not notice significant differences between groups in the presence of pancreatic fistulas (11% vs 27%, $p = 0.204$). However, the increase in FVC (+ 20%) and SpO_2 (+ 20%) values was demonstrated.

In 2/10 studies high-intensity interval training was applied [15, 21], in 4/10 aerobic exercises [16, 19, 20, 22], and in 5/10 studies breathing exercises were taken in the pre-

habilitation program [16, 17, 18, 23, 24]. Smoking cessation was applied in 2/10 studies [18, 23] and nutritional counseling in 4/10 studies [16, 19, 21, 24]. Drug therapy (antibiotics, bronchodilators, expectorants, corticosteroids) was implemented only in the study of Gao et al. [18].

In 2/10 studies a monodisciplinary prehabilitation program was chosen [15, 17], in 8/10 multidisciplinary was valued [16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. The duration of the program varied as follows: 7 days [18, 23], 14 days [16, 20], 21 days [17], 25 days [15], 30 days [19], and in 4/10 studies the longevity of the program was not mentioned.

All 10 studies recorded the parameters before the beginning of the program, pre- and subsequently postoperatively. In Marchand A.'s study [22] the results were recorded both preoperatively, immediately postoperatively, and late postoperatively (6 weeks, 3 months, and 6 months after the intervention).

The efficiency of the prehabilitation program

The efficiency of the prehabilitation program in reducing the rate of postoperative complications and increasing the values of functional parameters was demonstrated in 10/10 studies, systematized in table 3.

The results achieved in the 10 studies were divided into two categories: no significant differences between groups and significant differences between groups. Consequently, 4/10 studies recorded significant differences between batches of the 6MWD parameter (6 minutes walking distance) [15, 16, 19, 20]. Steinmetz C. et al. [20] demonstrated that endurance exercises derived from the prehabilitation program implemented in the study, targeting patients with heart disease, proved to be harmless and effective in raising the quality of life of these patients and improving 6MWD parameters both preoperatively, immediate and late postoperative. It should be noted that the study by Mark L. [15] where was preferred a program that includes only H-MIIT (high-intensity-moderate-intensity physical training) compared to other studies [16, 19, 20] that addressed patients multidisciplinary, has achieved promising results of the 6MWD parameter.

The CPET (cardiopulmonary exercise testing) parameters were processed in 5/10 studies [15, 18, 20, 21, 23], of which in 4/10 no significant differences were found between groups [18, 20, 21, 23]. Significant differences between batches of CPET parameters can be noted in the prospective study of Mark L. [15].

Studies tend to initiate an encouraging vibration regarding *respiratory parameters*, such as VO_2 max, FVC, VEM, VE, and ET. In 4/10 studies, significant differences were registered between groups in terms of respiratory functional explorations [15, 16, 17, 24]. Mark L. [15] and Zijia Liu [16] have shown relevance to this topic, the latter one succeeding through a multimodal program to demonstrate the effectiveness of the prehabilitation program in increasing the values of parameters such as 6MWD, FVC, and VEMS. The research by Laurent H. [17] was limited to a total of 26 patients in both groups, and larger groups might be needed to reveal the effects of the prehabilitation program on functional parameters.

In terms of the criterion of *hospitalization period*, only 1 of 7 studies [15, 16, 17, 18, 19, 22, 23] that addressed this parameter found substantial differences between groups in the given subject [18]. The analyzed studies also failed to demonstrate the impact of the prehabilitation program on *lowering the cost* of these patients' hospitalization (parameter interdependent with the period of hospitalization of patients).

The effect of the focused program on reducing *postoperative complications* in patients is of specific and significant importance. This criterion was analyzed in 10/10 studies, but only 4/10 studies [17, 18, 21, 23] managed to demonstrate the effectiveness of the prehabilitation program. Laurent H. [17] discovered a significant increase in muscular endurance in the prehabilitation group compared to the control group, which was associated with a markedly decreased number of postoperative pulmonary complications. Gao et al. [8] revealed that their efforts were not in vain, as they obtained positive postoperative complications outcomes (16.9 % in PG and 83.3 % in CG). Anael B. [21] managed to improve the postoperative clinical outcomes (postoperative complications: 31% in LP and 62% in LC) of candidates for major elective abdominal surgery in her study. According to the findings of the Boujibar F. [23] study, prehabilitation has a positive impact on the occurrence and severity of postoperative complications (42% in PG, 80 % in CG).

An extra possibility/perspective offers the subtle criterion that encompasses the quality of life of these patients after surgery. Even if this parameter was mentioned in only one study [23], because it was the only extended study with late postoperative results, this criterion is a special goal of clinicians and should not be overlooked.

Discussion. This systematized literature review identified the heterogeneity of prehabilitation programs for patients undergoing large-scale surgeries in terms of composition, duration, mode of administration, and specificity of the results obtained that quantify their impact. All of these are critical elements that must be standardized in future evaluations of the impact of prehabilitation on short- and long-term outcomes in this patient population.

Prehabilitation is a promising paradigm. Conceptually intuitive, and based on sound theoretical principles, the emerging evidence is encouraging. Even so, we are yet to establish how best to utilize this tool, which combination of interventions is the most effective, whether they need to be tailored to the type of surgery to be performed, and whether prehabilitation, on the whole, is cost-effective [25].

The American College of Sports Medicine clearly states in its guidelines for cancer survivors that exercise is safe in the pre-operative and post-operative periods, and leads to improved physical functioning and better quality of life [26]. What is certain is that prehabilitation was completely safe for the patients in the study groups. However, since only one study out of the ten analyzed in this review found significant differences between groups, little evidence has been documented in favor of the major impact of the prehabilitation concept on the reduction of postoperative complications.

The value of the concept of prehabilitation is empirically demonstrated in thoracic surgery, where progress in lung function parameters becomes critical for patients undergoing such interventions. Major surgery induces a high systemic inflammatory response associated with a marked increase in oxygen consumption in the immediate postoperative period [27, 28]. Inpatients with poor cardiorespiratory reserve, the inability to sustain this increased demand may lead to avoidable morbidity and mortality [29]. The amplification of the values (FEV_1 , VO_2 max, EV, FVC) can contribute if not to the avoidance, then at least to the improvement of the severity of the postoperative complications, as well as to the catalysis of the rehabilitation process. At the beginning of this century, in a relatively short period of time, pulmonary rehabilitation has become recognized as a cornerstone in the management of patients with COPD [30].

The issue of program longevity, which appears to be directly proportional to the dynamism of the patients in the prehabilitation group, is of significant importance. This is a topic that should be researched prospectively, with a larger number of patients.

Another challenge to which the study was subjected was to maintain adherence to the program, even though the human factor became known. Some patients were distinguished by marked deconditioning, and others by an essential sedentary level. Adherence is a major limitation in any study using exercise as an intervention. It is imperative to have an enjoyable exercise protocol, especially because waiting for a potentially life-saving operation is very stressful. Several studies are suggesting that HIIT is perceived to be more pleasurable even if it is more physically demanding than a moderate-intensity exercise regime [31–34]. This is supported by Mark L.'s [15] study, which demonstrated that their program, which was entirely based on HIIT, was not only effective in increasing the values of functional tests but also had a high level of adherence.

The present study predisposes to questions whose answers are at least obvious: Does the given analysis offer the possibility of implementation and subsequent realization of the project? -Yes; Convincing enough? -Not.

Conclusions. Consequently, the concept of prehabilitation that includes exercise, psychological support and nutritional counseling is an essential adjuvant measure in major surgery. Prehabilitation can also be useful in selecting/sorting patients to undergo major surgery.

The issue is that the surgical society is currently faced with an insidious challenge that oscillates between two aspects of equal weight: we deal with patients who require time for prehabilitation, but the clinical dimension of oncology does not provide this time.

It has been proven that prehabilitation is not a retrograde concept, but it does not confirm that it can be progressive in this context. The lack of evidence suspends clinicians' enthusiasm to postpone the intervention in order to capitalize on the concept of prehabilitation.

Large-scale, high-quality studies are required to confirm the early evidence's promise and to determine the frequency, intensity, and duration of prehabilitation required to achieve optimal results.

ЛІТЕРАТУРА

1. Preparing the patient for surgery to improve outcomes / D.Z.H. Levett, Edwards, M., Grocott, M., Mythen, M. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 30(2). – P. 145–157.
2. Metabolic and the surgical stress response considerations to improve postoperative recovery / E.M. Helander, M.P. Webb, B. Menard [et al.] // *Curr Pain Headache Rep.* – 2019. – Vol. 23. – P. 33.
3. Postoperative fatigue / T. Christensen, H. Kehlet // *World J Surg.* – 1993. – Vol. 17(2). – P. 220–225.
4. A theory of postoperative fatigue: an interaction of biological, psychological, and social processes / P. Salmon, G.M. Hall // *Pharmacology, biochemistry, and behavior.* – 1997. – Vol. 56(4). – P. 623.
5. Prioritizing quality improvement in general surgery / P.L. Schilling, J.B. Dimick, J.D. Birkmeyer // *J Am Coll Surg.* – 2008. – Vol. 207(5). – P. 698–704.
6. Prehabilitation, rehabilitation, and revocation in the Army. // *Br Med J.* – 1946. – Vol. 1. – P. 192–197.
7. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review / K. Valkenet, I.G. van de Port, J.J. Dronkers, W.R. de Vries, E. Lindeman, F.J. Backx // *Clin Rehabil.* – 2011. – Vol. 25. – P. 99–111.

8. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer / C. Gillis, C. Li, L. Lee [et al.] // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 121(5). – P. 937–947.
9. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis / J. Wong, D.P. Lam, A. Abrishami, M.T. Chan, F. Chung // *Can J Anaesth*. – 2012. – Vol. 59(3). – P. 268–279.
10. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery / M. Fagevik Olsen, I. Hahn, S. Nordgren, H. Lonroth, K. Lundholm // *Br. J. Surg*. – 1997. – Vol. 84. – P. 1535–1538. doi:10.1002/bjs.1800841111. PMID:9393272
11. Healthrelated quality of life improves following pulmonary rehabilitation and lung volume reduction surgery / M.L. Moy, E.P. Ingenito, S.J. Mentzer, R.B. Evans, J.J. Reilly // *Chest*. – 1999. – Vol. 115. – P. 383–389. PMID:10027436.
12. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later / A. Ryan, D. Power, L. Daly, S. Cushen, B.E. Ní, C. Prado // *Proc. Nutr. Soc*. – 2016. – vol. 1e13.
13. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. / L. Shamseer, D. Moher, M. Clarke [et al.] // *BMJ*. – 2015. – Vol. 349. – P. g7647.
14. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus / A. Verhagen, H. de Vet, R. de Bie, A. Kessels, M. Boers, L. Bouter, P. Knipschild // *J. Clin. Epidemiol*. – 1998. – Vol. 51. – P. 1235–1241.
15. Licker, M., Karenovics, W., Diaper, J. et al. Short-Term Preoperative High-Intensity Interval Training in Patients Awaiting Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. // *J Thorac Oncol*. – 2017. – Vol. 12. – P. 323–333.
16. Two-Week Multimodal Prehabilitation Program Improves Perioperative Functional Capability in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial / Z. Liu, T. Qiu, L. Pei [et al.] // *Anesth Analg*. – 2019.
17. Preoperative respiratory muscle endurance training improves ventilatory capacity and prevents pulmonary postoperative complications after lung surgery: a randomized controlled trial / H. Laurent, S. Aubreton, G. Galvaing [et al.] // *Eur J Phys Rehabil Med*. – 2020. – Vol. 56. – P. 73–81.
18. Cardiopulmonary exercise testing screening and pre-operative pulmonary rehabilitation reduce postoperative complications and improve fast-track recovery after lung cancer surgery: A study for 342 cases / K. Gao, P.M. Yu, J.H. Su [et al.] // *Thorac Cancer*. – 2015. – Vol. 6. – P. 443–449.
19. Effect of Exercise and Nutrition Prehabilitation on Functional Capacity in Esophagogastric Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial / M.M. Enrico, A. Rashami, L. Sarah-Eve, V.A. Ramanakumar, E.F. Lorenzo, C. Francesco [et al.] // *JAMA Surg*. – 2018. – Vol. 153(12). – P. 1081–1089.
20. Prehabilitation in patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery – effects on functional capacity and quality of life: a randomized controlled trial / C. Steinmetz, B. Bjarnason-Wehrens, H. Baumgarten, T. Walther, T. Mengden, C. Walther // *Clinical Rehabilitation*. – 2020. – Vol. 34(10). – P. 1256–1267.
21. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial / A. Barberan-Garcia, M. Ubre, J. Roca, A.M. Lacy, F. Burgos, R. Risco, D. Momblán, J. Balust [et al.] // *Ann Surg*. – 2017.
22. Feasibility of conducting an active exercise prehabilitation program in patients awaiting spinal stenosis surgery: a randomized pilot study / A-A. Marchand, M. Suitner, J. O'Shaughnessy, CÉ Châtillon, V. Cantin, M. Descarreaux // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9(1). – P. 12257. doi:10.1038/s41598-019-48736-7

23. Impact of prehabilitation on morbidity and mortality after pulmonary lobectomy by minimally invasive surgery: a cohort study / F. Boujibar, T. Bonnevie, D. Debeaumont, M. Bubenheim, A. Cuvellier, C. Peillon, F.-E. Gravier, J.-M. Baste // *J Thorac Dis.* – 2018. – Vol. 10(4). – P. 2240–2248. doi:10.21037/jtd.2018.03.161
24. Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial / F. Ausania, P. Senra, R. Meléndez, R. Caballeiro, R. Ouviaña, E. Casal-Núñez // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2019. – Vol. 111(8). – P. 603–608. doi:10.17235/reed.2019.6182/2019
25. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: a systematic review and meta-analysis / J. Moran, E. Guinan, P. McCormick [et al.] // *Surgery.* – 2016. – Vol. 160. – P. 1189–1201. doi:10.1016/j.surg.2016.05.014
26. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors / K.H. Schmitz, K.S. Courneya, C. Matthews, W. Demark-Wahnefried, D.A. Galvao, B.M. Pinto [et al.] // *Med Sci Sports Exerc.* – 2010. – Vol. 42. – P. 1409–1426.
27. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients / W.C. Shoemaker, P.L. Appel, H.B. Kram // *Chest.* – 1992. – Vol. 102(1). – P. 208–215.
28. Experience with the preoperative invasive measurement of haemodynamic, respiratory and renal function in 100 elderly patients scheduled for major abdominal surgery / P. Older, R. Smith // *Anaesth Intensive Care.* – 1988. – Vol. 16(4). – P. 389–395.
29. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients / O. Boyd, R.M. Grounds, E.D. Bennett // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270(22). – P. 2699–2707.
30. Society ATSER. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. – 2014.
31. ASA Klassifikation: Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur / T. Irlbeck, B. Zwissler, A. Bauer // *Anaesthesist.* – 2017. – Vol. 66. – P. 5–10.
32. High-intensity interval training elicits higher enjoyment than moderate intensity continuous exercise / J.S. Thum, G. Parsons, T. Whittle, T.A. Astorino // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – P. e0166299.
33. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection / S.K. Powers, A.J. Smuder, A.N. Kavazis, J.C. Quindry // *Physiology (Bethesda).* – 2014. – Vol. 29. – P. 27–38.
34. Protective effects of aerobic exercise on acute lung injury induced by LPS in mice / C.T. Reis Goncalves, C.G. Reis Goncalves [et al.] // *Critical Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. R199.

REFERENCES

1. Levett, D.Z.H., Edwards, M., Grocott, M., Mythen, M. Preparing the patient for surgery to improve outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2016, vol. 30(2), pp. 145–157.
2. Helander, E.M., Webb, M.P., Menard, B. et al. Metabolic and the surgical stress response considerations to improve postoperative recovery. *Curr Pain Headache Rep*, 2019, vol. 23, pp. 33.
3. Christensen, T., Kehlet, H. Postoperative fatigue. *World J Surg*, 1993, vol. 17(2), pp. 220–225.
4. Salmon, P., Hall, G.M. A theory of postoperative fatigue: an interaction of biological, psychological, and social processes. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 1997, vol. 56(4), pp. 623.
5. Schilling, P.L., Dimick, J.B., Birkmeyer, J.D. Prioritizing quality improvement in general surgery. *J Am Coll Surg*, 2008, vol. 207(5), pp. 698–704.
6. Prehabilitation, rehabilitation, and revocation in the Army. *Br Med J*, 1946, vol. 1, pp. 192–197.
7. Valkenet, K., van de Port, I.G., Dronkers, J.J., de Vries, W.R., Lindeman, E., Backx, F.J. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clin Rehabil*, 2011, vol. 25, pp. 99–111.
8. Gillis, C., Li, C., Lee, L. et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology*, 2014, vol. 121(5), pp. 937–947.

9. Wong, J., Lam, D.P., Abrishami, A., Chan, M.T., Chung, F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*, 2012, vol. 59(3), pp. 268–279.
10. Fagevik Olsen, M., Hahn, I., Nordgren, S., Lonroth, H., Lundholm, K. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br. J. Surg.*, 1997, vol. 84, pp. 1535–1538. doi:10.1002/bjs.1800841111. PMID:9393272
11. Moy, M.L., Ingenito, E.P., Mentzer, S.J., Evans, R.B., Reilly, J.J. Healthrelated quality of life improves following pulmonary rehabilitation and lung volume reduction surgery. *Chest*, 1999, vol. 115, pp. 383–389. PMID:10027436.
12. Ryan, A., Power, D., Daly, L., Cushen, S., Ní, B.E., Prado, C. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc. Nutr. Soc.*, 2016, vol. 1e13.
13. Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, 2015, vol. 349, pp. g7647.
14. Verhagen, A., de Vet, H., de Bie, R., Kessels, A., Boers, M., Bouter, L., Knipschild, P. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998, vol. 51, pp. 1235–1241.
15. Licker, M., Karenovics, W., Diaper, J. et al. Short-Term Preoperative High-Intensity Interval Training in Patients Awaiting Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol*, 2017, vol. 12, pp. 323–333.
16. Liu, Z., Qiu, T., Pei, L. et al. Two-Week Multimodal Prehabilitation Program Improves Perioperative Functional Capability in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*, 2019.
17. Laurent, H., Aubreton, S., Galvaing, G., et al. Preoperative respiratory muscle endurance training improves ventilatory capacity and prevents pulmonary postoperative complications after lung surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2020, vol. 56, pp. 73–81.
18. Gao, K., Yu, P.M., Su, J.H., et al. Cardiopulmonary exercise testing screening and pre-operative pulmonary rehabilitation reduce postoperative complications and improve fast-track recovery after lung cancer surgery: A study for 342 cases. *Thorac Cancer*, 2015, vol. 6, pp. 443–449.
19. Enrico, M.M., Rashami, A., Sarah-Eve, L., Ramanakumar, V.A., Lorenzo, E.F., Francesco, C. et al. Effect of Exercise and Nutrition Prehabilitation on Functional Capacity in Esophagogastric Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 2018, vol. 153(12), pp. 1081–1089.
20. Steinmetz, C., Bjarnason-Wehrens, B., Baumgarten, H., Walther, T., Mengden, T., Walther, C. Prehabilitation in patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery – effects on functional capacity and quality of life: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 2020, vol. 34(10), pp. 1256–1267.
21. Barberan-García, A., Ubre, M., Roca, J., Lacy, A.M., Burgos, F., Risco, R., Momblán, D., Balust, J. et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg*, 2017.
22. Marchand, A-A., Suitner, M., O’Shaughnessy, J., Châtillon, CÉ, Cantin, V., Descarreaux, M. Feasibility of conducting an active exercise prehabilitation program in patients awaiting spinal stenosis surgery: a randomized pilot study. *Sci Rep*, 2019, vol. 9(1), pp. 12257. doi:10.1038/s41598-019-48736-7
23. Boujibar, F., Bonnevie, T., Debeaumont, D., Bubenheim, M., Cuvellier, A., Peillon, C., Gravier, F-E., Baste, J.-M. Impact of prehabilitation on morbidity and mortality after pulmonary lobectomy by minimally invasive surgery: a cohort study. *J Thorac Dis*, 2018, vol. 10(4), pp. 2240–2248. doi:10.21037/jtd.2018.03.161
24. Ausania, F., Senra, P., Meléndez, R., Caballeiro, R., Ouviaña, R., Casal-Núñez, E. Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Rev Esp Enferm Dig*, 2019, vol. 111(8), pp. 603–608. doi:10.17235/reed.2019.6182/2019

25. Moran, J., Guinan, E., McCormick, P. et al. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 2016, vol. 160, pp. 1189–1201. doi:10.1016/j.surg.2016.05.014
26. Schmitz, K.H., Courneya, K.S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvao, D.A., Pinto, B.M. et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, vol. 42, pp. 1409–1426.
27. Shoemaker, W.C., Appel, P.L., Kram, H.B. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*, 1992, vol. 102(1), pp. 208–215.
28. Older, P., Smith, R. Experience with the preoperative invasive measurement of haemodynamic, respiratory and renal function in 100 elderly patients scheduled for major abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care*, 1988, vol. 16(4), pp. 389–395.
29. Boyd, O., Grounds, R.M., Bennett, E.D. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA*, 1993, vol. 270(22), pp. 2699–2707.
30. Society ATSER. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2014.
31. Irlbeck, T., Zwissler, B., Bauer, A. ASA Klassifikation: Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur. *Anaesthesist*, 2017, vol. 66, pp. 5–10.
32. Thum, J.S., Parsons, G., Whittle, T., Astorino, T.A. High-intensity interval training elicits higher enjoyment than moderate intensity continuous exercise. *PLoS One*, 2017, vol. 12, pp. e0166299.
33. Powers, S.K., Smuder, A.J., Kavazis, A.N., Quindry, J.C. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology (Bethesda)*, 2014, vol. 29, pp. 27–38.
34. Reis Goncalves, C.T., Reis Goncalves, C.G. et al. Protective effects of aerobic exercise on acute lung injury induced by LPS in mice. *Critical Care*, 2012, vol. 16, pp. R199.

Submitted 02.12.21

Reviewer prof. S.I. Vorotyntsev, date of review 06.12.21

SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM

Savytskyi I.¹, Karabut L.², Savytskyi V.³, Alexandrina T.⁴

¹International European University, Kyiv, Ukraine

²National Farmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

³Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

УДК 615.322:582.751:615.273
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.6>

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ

Савицький І., Карабут Л., Савицький В., Александріна Т.

В статті розглянуто основні сучасні теоретичні уявлення про систему гемокоагуляції. Детально описано не тільки механізми судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, але й наведено основні складові системи антизсідання крові та фібринолізу. Таким чином, система тромбоутворення представляє собою ланцюг складних каскадно-комплексних ферментативних реакцій, які протікають за участі великої кількості клітинних та гуморальних агентів з тонкими механізмами нейроендокринної регуляції

Ключові слова: гемокоагуляція, тромбоцити, фактори зсідання крові, фібриноліз.

UDC 615.322:582.751:615.273
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.6>

SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM

Savytskyi I., Karabut L., Savytskyi V., Alexandrina T.

The article considers the main modern theoretical concepts of the hemocoagulation system. Described in details not only the mechanisms of vascular-platelet and coagulation hemostasis, but also the main components of the anticoagulation system and fibrinolysis. Thus, the thrombogenesis system is a chain of complex cascade-complex enzymatic reactions that involve a many of cellular and humoral agents with subtle mechanisms of neuroendocrine regulation.

Key words: hemocoagulation, platelets, coagulation factors, fibrinolysis.

One of the manifestations of the blood protective function is its ability to coagulate, which is aimed at stopping bleeding. In violation of this mechanism, even minor damage of the vascular wall can lead to significant blood loss [1, 2, 3].

Hemostasis – biological system of the organism, the main function is to keep the blood in a liquid condition, stop bleeding when the vessel wall is damaged, as well as the dissolution of blood clots that have performed their function [4].

The hemocoagulation system must quickly identify damage and form an adequate clot in vessels of different lumens at different blood flow rates and types of damage. It is necessary to prevent the spread of activated plasma coagulation factors in the blood-

stream [5]. This is due to the high complexity of this system, which is a cascade of enzymatic reactions characterized by numerous positive and negative feedbacks and active interaction with blood cells, subendothelium and endothelium [6].

The components of the hemostasis system include: coagulation (plasma factors) and anticoagulant (physiological anticoagulants) links, activators and inhibitors of fibrinolysis, cellular factors of blood cells (platelets, leukocytes, erythrocytes), coagulation factors and and tissue fibrinolysis [7, 8]. Their interaction allows the hemostasis system to be within physiological balance: between hypocoagulation and hypercoagulation [9].

Structural and functional integrity of the vascular endothelium is required to keep the blood in physiological condition. Normally, it prevents the entry of thromboplastin into the bloodstream, activates Hageman factor, secretes natural anticoagulants (anti-thrombin III, plasminogen activator), activates platelet aggregation – ADP and Willebrand factor [10]. The vascular wall responds to damage by vasoconstriction, the vascular endothelium is transformed into a powerful procoagulant surface, which promotes the adhesion of platelets and leukocytes [10, 11].

Among the blood cells involved in the formation of the primary thrombus, platelets are best studied [12]. These are nonnuclear biconvex cell fragments 2–4 µm in diameter, which are formed in the red bone marrow from megakaryocytes and are responsible for key stages of the hemocoagulation process: hemostatic thrombus formation and accelerated blood clotting response, are actively involved in local vasoconstriction. Upon activation of platelets, dense granules (containing serotonin, ADP) and alpha granules (including proteins – fibrinogen, factor V, von Willebrand factor) begin to be secreted in their cytoplasm [11].

In addition to platelets, leukocytes and erythrocytes are involved in the formation of the primary thrombus. Leukocytes accelerate the process of cell aggregation, activate coagulation hemostasis due to the presence of thromboplastic, antiheparin and fibrin stabilizing factors. In turn, erythrocytes can affect the process of activation of vascular-platelet hemostasis in two ways: the release of ADP, increasing the adhesive and aggregation properties of platelets by changing the size and deformation of erythrocytes [7].

One of the primary roles in blood clotting is played by cellular factors. Most of them are contained in platelets, but they are also present in other cells (erythrocytes, leukocytes). However, in hemocoagulation, the largest number of destroyed cells – platelets, so the most important role in blood clotting belongs to platelet factors, of which there are about 14 [13, 14, 15].

Depending on the size of the damaged vessel, there are two main mechanisms of hemostasis: vascular-platelet and coagulation [4, 16].

Vascular-platelet hemostasis stops bleeding in microcirculatory vessels with low blood pressure [17]. When the endothelium of small vessels is damaged under the influence of vasoconstrictive compounds (epinephrine, norepinephrine, serotonin, thromboxane A₂) there is a reflex spasm of damaged vessels. Due to the mechanical blockage of the lumen of the damaged vessel, adhesion (adhesion) of platelets to the positively charged connective tissue collagen fibers of the wound edges is observed, as a result of which ATP and ADP are released. Platelet adhesion lasts 3 to 10 seconds [18]. Simultaneously with the adhesion at the site of injury begins reversible aggregation (accumulation) with the formation of a loose thrombus, which passes blood plasma. Then, under the action of thrombin, the platelet membrane is destroyed, which leads to the release of physiologically active substances (serotonin, histamine, nucleotides,

enzymes, coagulation factors), in which platelets lose their structure and merge into a homogeneous mass – there is irreversible dense cork. This reaction contributes to secondary vasospasm. The release of factor III initiates the formation of platelet prothrombinase, i.e. the inclusion of the mechanism of coagulation hemostasis. A small amount of fibrin threads is formed on platelet aggregates, in the network of which uniform blood elements are retained. Due to the reduction of thrombostenin protein, the thrombus is compacted and fixed in the damaged vessel, the so-called retraction of the blood thrombus.

In vessels with big lumen the platelet thrombus cannot withstand high blood pressure and blood flow – it is «washed away». Therefore, in vessels of big lumen hemostasis is carried out by forming of stronger fibrin clot, for the formation of which requires an enzymatic cascade of sequential reactions (Fig. 1).

Coagulation hemostasis includes 13 coagulation factors. Most of them are proteins that circulate in small quantities in plasma as inactive proenzymes. When the initiating reaction starts the clotting process, the factors begin to activate each other in a certain order [4]. According to the current International Nomenclature, plasma coagulation factors are denoted by Roman numerals (the letter “a” is added to these numbers to indicate the activated factor). The biochemical components of hemocoagulation also include Fletcher factor, von Willebrand factor, and Fitzgerald-Flozhe-Williams factor [9, 11].

Activation of coagulation hemostasis begins with the formation of prothrombinase (tissue and blood) and proceeds in two ways: “external” and “internal”. Their difference is based on the source of phospholipids, which are a matrix for fixing coagulation factors and, at the same time, their catalysts. The “external” pathway (tissue prothrombinase formation) is triggered by tissue thromboplastin, which is released from damaged vessel walls and surrounding tissues. Tissue factor interacts with factor VII, activating it, thus triggering a further cascade that leads to the activation of factor X. This phase lasts 5-10 seconds. The initial reaction to the formation of blood prothrombinase is the activation of Hagemann factor, which is carried out by contact of blood with phospholipids of the outer membrane of activated platelets. Activated factor XII in turn activates factor XI, under the influence of which factor IX is activated. The latter reacts with calcium ions (factor IV) and factor VIII, forming a tenase complex. In turn, it activates factor X and forms a complex: factor X + factor V + factor IV (calcium ions), which completes the formation of blood prothrombinase. The “inner” path lasts 5 – 10 minutes.

Due to the activation of factor X and the participation of factor V and calcium ions, thrombin is formed from prothrombin. Activation of the factor with participation leads to the formation of thrombin from prothrombin. This phase lasts 2 – 5 seconds.

The final stage of coagulation hemostasis is the formation of insoluble fibrin from fibrinogen. Under the influence of thrombin, fibrin monomers are formed, which then undergo spontaneous polymerization with the formation of calcium ions with the formation of soluble and subsequently insoluble fibrin polymer. Fibrinase seals the fibrin network, which traps blood cells, forming a blood clot (thrombus). Sometime after the formation of a clot, the thrombus begins to thicken (under retraction), as a result of which it closes the damaged vessel more tightly and brings the edges of the wound closer [1, 9].

After the coagulation system is activated, fibrin production continues to be supported by positive feedback mechanisms – the formed thrombin reactivates factor VIII and factor V until it is excluded by the anticoagulation system. The anticoagulant system limits coagulation processes by the area of vascular damage and prevents the spread

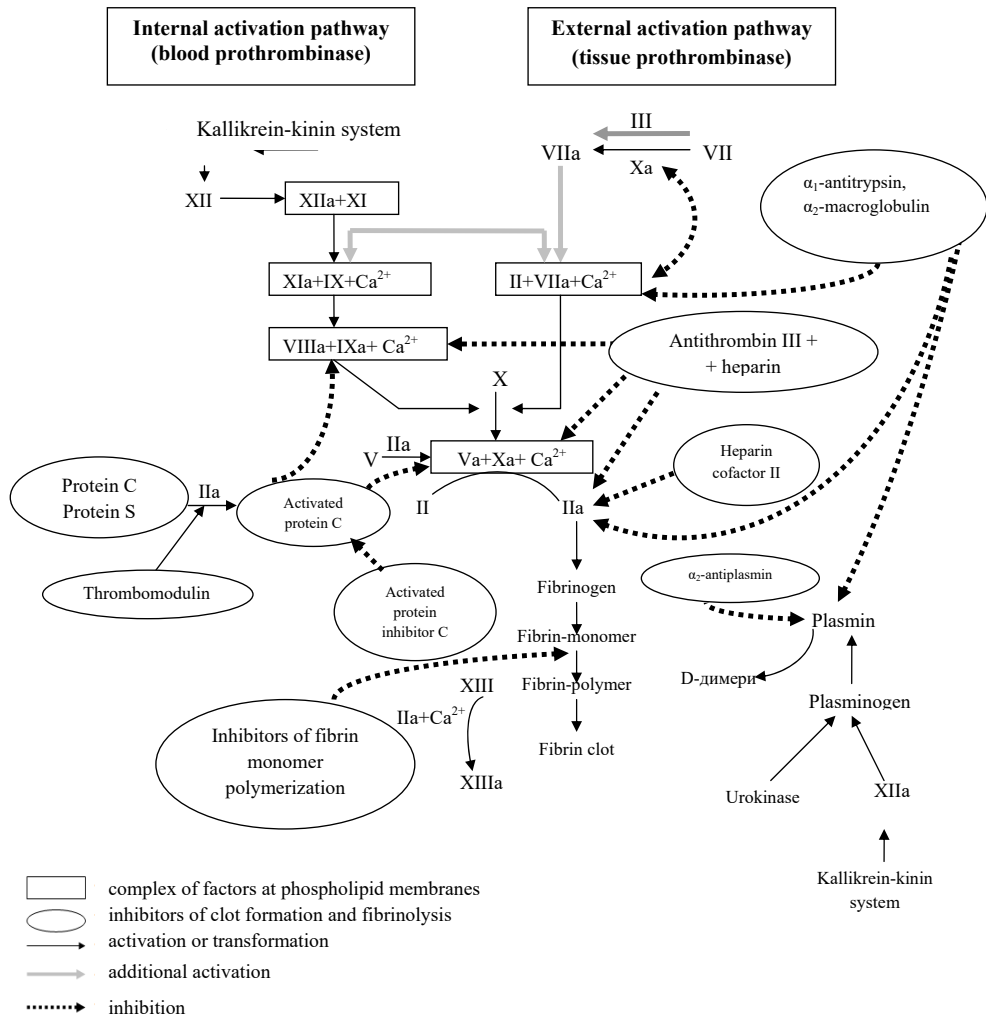


Figure 1. Scheme of hemocoagulation and fibrinolysis system

of thrombosis. It consists of blood clotting inhibitors, the most important of which is antithrombin III (AT III), which forms stable complexes with factors XII, XI, X, IX, II. The activity of blood pressure III is enhanced in the presence of negatively charged heparinoids and heparin. Heparin forms a complex with blood pressure III and increases its anticoagulant properties by 1000 – 10000 times [4]. Thus, heparin realizes its anticoagulant action through blood pressure III. If BP III inhibits only enzymatic coagulation factors, then two non-enzymatic factors – factor V and factor VIII undergo proteolytic cleavage by protein C, which includes protein C, its cofactor protein S, membrane protein – thrombomodulin. Under the action of the thrombin-thrombomodulin complex on the surface of endothelial cells, protein C is activated (because it circulates in the plasma

in an inactive state), which blocks the action of factors V and VIII [19]. An important anticoagulant of the external coagulation pathway is a tissue factor pathway inhibitor. It limits the synthesis of thrombin, blocking it immediately after formation, as well as promoting its absorption and degradation [4, 20, 21].

Restriction of fibrin clot growth occurs by means of fibrinolysis system. The fibrinolytic system is multicomponent and consists of activators, inhibitors and the final enzyme – plasmin, which is formed from plasminogen. Plasminogen activation takes place externally and internally. External is provided by tissue plasminogen activator, internal – urokinase, streptokinase. The process of physiological activation of plasminogen occurs only in the presence of a fibrin clot, which joins plasminogen and its activators. Plasmin is capable of proteolytic degradation of both fibrin and fibrinogen. As a result of fibrin degradation D-dimers are formed, fibrinogen – fragments X, Y, D, E. Limitation of fibrinolysis process is carried out at the expense of its inhibitors) [8, 21, 15, 22].

Thus, the process of blood clotting is a chain of complex cascade-complex enzymatic reactions, which take place with the participation of a large number of cellular and humoral agents with subtle mechanisms of neuroendocrine regulation [13].

ЛІТЕРАТУРА

1. Mamaev A.N. Practical hemostasiology. – Moscow : Practical Medicine, 2014. – 240 p.
2. Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis / J.E. Geddings, N. Mackman // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 111. – № 4. – P. 570–574.
3. 2014, Dynamics of pathological clot formation: a mathematic model / E.A. Shavlyugin, M.A. Khanin, L.G. Khanin // *Journal of Theoretical Biology*. – 2014. – Vol. 340. – № 24. – P. 96–104.
4. Modern presentation of the system of hemostasis / G.L. Volkov, T.N. Platonova, A.N. Savchuk. – Kyiv : Scientific thought, 2005. – 296 p.
5. The role of endothelium in the hemostasis mechanism / A.V. Babichev *Pediatric*. – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 122–127.
6. Physiological mechanisms of blood coagulation system / M.A. Khanin, K.V. Thurin. – 2007. – № 3. – P. 71–75.
7. Effect of different concentrations of red blood cells in whole coagulation link of hemostasis / N.M. Kononenko. – 2008. – Vol. 5. – № 4. – P. 44–45.
8. Brain regulation of thrombosis and hemostasis : from theory to practice / M.J. Fisher // *Basic Science advances for clinicians*. – 2013. – Vol. 44. – № 4. – P. 3275–3285.
9. Aging Hemostasis: Changes to laboratory markers of hemostasis as we age – a narrative Review / E.J. Favoloro, M. Franchini, G. Lippi // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 40. – № 6. – P. 621–633.
10. Endothelial Von Willebrand factor regulates angiogenesis / R.D. Starke, N.H. Dryden, R.E. Sulton // *Blood*. – 2011. – Vol. 117. – № 3. – P. 1071–1080.
11. The basics of diagnostic the hemostasis disorders / Z.S. Barkagan, A.P. Momot. – Moscow : Newdiamed, 1999. – 224 p.
12. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis / J. Ware, A. Corken, R. Khetpal // *Current Opinion in Hematology*. – 2013. – Vol. 20. – № 5. – P. 448–454.
13. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders / Z.S. Barkagan, A.P. Momot. – Moscow : Newdiamed, 2008. – 292 p.
14. Molecular interplay between platelets and the vascular wall in thrombosis and hemostasis / A. Berna-Erro, C.P. Redondo, E. Lopez // *Current Vascular Pharmacology*. – 2013. – Vol. 11. – № 4. – P. 409–430.

15. Platelets: bridging hemostasis, inflammation and immunity / C. Jenne, R. Urrutia, P. Kubes // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2013. – Vol. 35. – № 3. – P. 254–261.
16. The blood coagulation: biochemical basic / M.A. Pantellev, F.I. Ataullahov // *Clinical onkohe-matology*. – 2008. – Vol. 1. – № 1. – P. 50–60.
17. Physiological features of thrombocytes / A.A. Markovchin // *Modern problem of science and education*. – 2014. – № 6. – P. 1437–1443.
18. The Role of Act in Platelet Activation / K.A. O'Brien. – Chicago : Illinois Public Media, 2012. – 139 p.
19. Activators, receptors and ways of intracellular signaling in blood platelets / V.I. Shaturniy, S.S. Shahidjanov, A.N. Sveshnikova // *Biomedical chemistry*. – 2014. – Vol. 60. – № 2. – P. 182–200.
20. Platelet protein disulfide isomerase is required for thrombus formation but not for hemostasis in mice / K. Kim, E. Hahm, J. Li // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – № 6. – P. 1052–1061.
21. Physiology and pathology of thrombocytes / A.V. Mazurov. – Moscow : Literature, 2011. – 480 p.
22. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis / Y. Wang, A. Rehemam, C. Spring // *Journal of Clinical investigation*. – 2014. – Vol. 124. – № 10. – P. 4281–4293.
23. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors / S. Offermanns // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 99. – № 12. – P. 1293–1304.

REFERENCES

1. Mamaev, A.N. *Practical hemostasiology*. Moscow: Practical Medicine, 2014, 240 p.
2. Geddings, J.E., Mackman, N. Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014, vol. 111, issue 4, pp. 570–574.
3. Shavlyugin, E.A., Khanin, M.A., Khanin, L.G. Dynamics of pathological clot formation: a mathematic model. *Journal of Theoretical Biology*, 2014, vol. 340, issue 24, pp. 96–104.
4. Volkov, G.L., Platonova, T.N., Savchuk, A.N. *Modern presentation of the system of hemostasis*. Kyiv : Scientific thought, 2005, 296 p.
5. Babichev, A.V. The role of endothelium in the hemostasis mechanism. *Pediatric*, 2013, vol. 4, issue 1, pp. 122–127.
6. Khanin, M.A., Thurin, K.V. *Physiological mechanisms of blood coagulation system*, 2007, issue 3, pp. 71–75.
7. Kononenko, N.M. Effect of different concentrations of red blood cells in whole coagulation link of hemostasis, 2008, vol. 5, issue 4, pp. 44–45.
8. Fisher, M.J. 2013, Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. *Basic Science advances for clinicians*, vol. 44, issue 4, pp. 3275–3285.
9. Favoloro, E.J., Franchini, M., Lippi, G. Aging Hemostasis: Changes to laboratory markers of hemostasis as we age – a narrative Review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014, vol. 40, issue 6, pp. 621–633.
10. Starke, R.D., Dryden, N.H., Sulton, R.E. Endothelial Von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*, 2011, vol. 117, issue 3, pp. 1071–1080.
11. Barkagan, Z.S., Momot, A.P. *The basics of diagnostic the hemostasis disorders*. Moscow : Newdiamed, 1999, 224 p.
12. Ware, J., Corken, A., Khetpal, R. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis. *Current Opinion in Hematology*, 2013, vol. 20, issue 5, pp. 448–454.
13. Barkagan, Z.S., Momot, A.P. *Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders*. Moscow : Newdiamed, 2008, 292 p.

14. Berna-Erro, A., Redondo, C.P., Lopez, E. Molecular interplay between platelets and the vascular wall in thrombosis and hemostasis. *Current Vascular Pharmacology*, 2013, vol. 11, issue 4, pp. 409–430.
15. Jenne, C., Urrutia, R., Kubes, P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation and immunity. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2013, vol. 35, issue 3, pp. 254–261.
16. Pantellev, M.A., Ataullahov, F.I. The blood coagulation: biochemical basic. *Clinical onkohematology*, 2008, vol. 1, issue 1, pp. 50–60.
17. Markovchin, A.A. Physiological features of thrombocytes. *Modern problem of science and education*, 2014, issue 6, pp. 1437–1443.
18. O'Brien, K.A. The Role of Act in Platelet Activation. Chicago: Illinois Public Media, 2012, 139 p.
19. Shaturniy, V.I., Shahidjanov, S.S., Sveshnikova, A.N. Activators, receptors and ways of intracellular signaling in blood platelets. *Biomedical chemistry*, 2014, vol. 60, issue 2, pp. 182–200.
20. Kim, K., Hahm, E., Li, J. Platelet protein disulfide isomerase is required for thrombus formation but not for hemostasis in mice. *Blood*, 2013, vol. 122, issue 6, pp. 1052–1061.
21. Mazurov, A.V. Physiology and pathology of thrombocytes. Moscow: Literature, 2011, 480 p.
22. Wang, Y., Rehemian, A., Spring, C. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis. *Journal of Clinical investigation*, 2014, vol. 124, issue 10, pp. 4281–4293.
23. Offermanns, S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circulation Research*, 2012, vol. 99, issue 12, pp. 1293–1304.

Submitted 24.10.21

Reviewer prof. Yu.V. Volkova, date of review 28.10.21

УДК 571.1+612.017:616.006.07
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.7>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДІАГНОСТИКИ НА ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Дузенко О.О.

Центр реконструктивної та відновлювальної медицини Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна

УДК 571.1+612.017:616.006.07
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.7>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДІАГНОСТИКИ НА ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Дузенко О.О.

У статті представлені результати аналітичного огляду поширеності колоректального раку у світі та Україні, зростання захворюваності на яке відзначається повсюдно. Проаналізовані дані розглядають основні фактори ризику розвитку цього небезпечного захворювання та його ускладнень. Показано сучасні підходи до профілактики венозних тромбоемболічних та геморагічних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих на колоректальний рак. Акцентовано увагу на важливості індивідуалізованого підходу у запобіганні розвитку несприятливих результатів хірургічного лікування хворих на КРР.

Ключові слова: колоректальний рак, гемостаз, ускладнення, венозний тромбоемболізм, кровотеча.

UDC 571.1+612.017:616.006.07
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.7>

MODERN APPROACHES TO THE SUCCESSFUL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

Duzenko A.A.

The article presents the results of an analytical review of the prevalence of colorectal cancer in the world and in Ukraine, the incidence of which is growing everywhere. The analyzed data consider the main risk factors for the development of this dangerous disease and its complications. Shown modern approaches to the prevention of venous thromboembolic and hemorrhagic complications in the surgical treatment of patients with colorectal cancer. Attention is focused on

the importance of an individualized approach in preventing the development of unfavorable outcomes of surgical treatment of patients with colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, hemostasis, complications, venous thromboembolism, bleeding.

Актуальність. Група злякисних новоутворень ободової та прямої кишки, різних за формою та гістологічною структурою, об'єднана у загальне поняття – колоректальний рак (КРР). У 2018 р., за даними ВООЗ, було діагностовано 1,8 мільйона випадків КРР, що становило 10,2% від загальної кількості всіх зареєстрованих випадків онкологічних захворювань у світі. КРР є третім за частотою діагностування та четвертим за частотою смертності (881 000 смертей, 9,2%) [1].

За даними канцер-реєстру в Україні в 2019 р. зареєстровано 8220 випадків раку ободової кишки (23,90/0000) та 7434 випадки раку прямої кишки (19,60/0000), у 2018 р. – 9195 (25,60/0) та 7480 (20,90/0000) відповідно. Показник смертності у 2019 р. склав 12,40/0000 та 10,7 відповідно, у 2018 р. – 11,7 0/0000 та 10,70/0000 відповідно. З 15654 хворих КРР (у сумі), виявлених у 2019 р. прожили менше року 4527 (28,9%), у 2018 р. – з 16675 – 4929 (29,6%), що свідчить про пізню виявленість та наявність ускладнених форм захворювання. Питома вага хворих на КРР III стадії, вперше виявлених у 2019 р., склала (24,1±0,34)% (3768 хворих), IV стадії – (21,6±0,33)% (3227 хворих) [2].

Несвоєчасне звернення та тривала діагностика КРР у багатьох хворих призводить до виявлення на пізніших стадіях захворювання [3].

КРР поєднує різні за формою та гістологічною будовою злякисні утворення товстої та прямої кишки. Низький рівень злякисності включає карциноми G1-G2, висока – G3-G4 і заснована на підрахунку частки залозистих структур в інвазивній пухлині; а у разі неоднорідної будови пухлини оцінка здійснюється за найменш диференційованим компонентом [4]. На сьогоднішній день КРР є однією з найпоширеніших пухлинних захворювань, займаючи провідні позиції серед причин смертності від злякисних новоутворень. Як фактори ризику, з якими пов'язують розвиток захворювання, в даний час розглядають: хронічні запальні захворювання товстої кишки, куріння, вживання алкоголю, переважання в раціоні червоного м'яса, цукровий діабет, ожиріння або підвищений індекс маси тіла, низька фізична активність [5].

Ускладнення хірургічного лікування колоректального раку та їх попередження. У хворих з онкологічною патологією відзначається високий ризик розвитку тромбозів та емболій, та підвищена активність системи згортання крові, вперше описана французьким лікарем Арманом Труссо у 1865 році, як мігруючий поверхневий тромбофлебіт [6]. З моменту його відкриття поєднання пухлинного захворювання та стан гіперкоагуляції прийнято називати синдромом Труссо, що першим встановив зв'язок між раком та виникненням тромбозів. У 1977 році Sack повідомив, що синдром Труссо є хронічним ДВС-синдромом, асоційованим з небактеріальним тромботичним ендокардитом і артеріальним тромбозом у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями [7].

Хірургічний етап лікування є основним компонентом у стратегії ведення пацієнтів з поширеним КРР, методом радикального лікування та остаточного стадування захворювання. Водночас висока частота післяопераційних ускладнень та асоційована з ними летальність, особливо в осіб похилого віку, потребують

прогностичних підходів на доопераційному етапі. Гнійно-септичні, венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ), геморагічні ускладнення (ГО), частота яких досягає 3-30%, є причиною тривалішого перебування пацієнта у стаціонарі. Ускладнення радикального хірургічного лікування КРР впливають на терміни безрецидивного виживання пацієнтів [8].

У хворих на онкологічну патологію ризик розвитку ВТЕУ в сім разів вищий, ніж у хворих без раку. 20% всіх випадків ВТЕУ у світі пов'язані з пухлинними захворюваннями [9]. ВТЕУ значно погіршують якість життя і збільшують смертність, як у хворих на пухлинні захворювання, що зазнали хірургічного лікування, так і приймали консервативні види терапії. Неоднорідність патології, різна тяжкість захворювання, наявність супутніх захворювань у хворих різного віку не дозволяє тотально використовувати тромбoproфілактику в амбулаторних умовах. У зв'язку з цим, існує необхідність проведення додаткових досліджень для виявлення пацієнтів з високим ризиком ВТЕУ [10].

Проведено дослідження пухлинних клітин, видалених пухлин у хворих на КРР, з ВТЕУ, що розвинулися, для виявлення генетичних маркерів, пов'язаних з ризиком зазначених ускладнень. При секвенуванні РНК встановлено експресію генів (REG4, SPINK4), асоційованих із запальними процесами товстого кишечника, що може вказувати на прозапальний статус пухлин. У пухлинних клітинах пацієнтів КРР, епізодами ВТЕУ були збільшені рівні фібрину та продуктів деградації фібрину, що свідчить про наявність прокоагулянтного фенотипу. У тих же зразках виявлено високий вміст хемокіну CCL2, що виділяється активованими моноцитами, які беруть участь в утворенні тромбу на ЕО. Встановлено, що у 2,1% хворих на пухлинні захворювання, що страждають на ожиріння, ВТЕУ розвиваються в перші п'ять днів після оперативного втручання, при першому після проведеної операції вставанні з ліжка [15]. Показано, що ТГВ, з яким асоційовано ризик ТЕЛА, частіше виникає у передопераційному періоді, що призводить до відносної неефективності антикоагулянтної терапії у післяопераційному періоді. Автори рекомендують проводити передопераційний скринінг ТГВ. Серед пацієнтів із КРР оцінка поширеності ТГВ після операції становить 20%. Вивчено поширеність ТГВ та фактори ризику розвитку ТЕЛА з використанням ультразвукового дослідження вен нижніх кінцівок у доопераційному (вранці перед проведенням операції) періоді, у перший та шостий дні після операції. У хворих на КРР у 24,3% випадків встановлено наявність безсимптомного ТГВ [17]. Встановлено кореляцію з оцінкою ризику за шкалою Капріні ($p < 0,001$). Пацієнти, у яких виявлено ТГВ, були достовірно старшими за віком, мали серцево-судинні захворювання, інтраопераційну крововтрату, післяопераційну лихоманку, тривалішу передопераційну підготовку та перебування у стаціонарі порівняно з групою пацієнтів без ТГВ. Модель Капріні може бути рекомендована для прогнозування ВТЕУ у пацієнтів при виконанні хірургічного лікування КРР лапароскопічним методом [15].

Антикоагулянтна профілактика є одним із ефективних методів профілактики ВТЕУ, що дозволяє значно знизити летальність при хірургічному лікуванні КРР. З метою профілактики тромботичних ускладнень застосовуються низькомолекулярні гепарини [17-19].

Крім ВТЕО при хірургічному лікуванні КРР існує ризик виникнення профузної кровотечі та можливість розвитку ДВЗ-синдрому.

У науковій літературі дуже обмежено представлені результати досліджень системи гемостазу у хворих на КРР при проведенні одномоментних комбінованих

операцій, що включають видалення прямої кишки та метастазів у печінці. Немає чітких посібників до призначення антикоагулянтів при хірургічному лікуванні хворих на КРР з метастазами в печінку. Геморагічні ускладнення можуть бути обумовлені тромбоцитопенією, у зв'язку з чим деякі дослідники рекомендують проводити трансфузії тромбоцитарної маси [20].

Автори вказують на ризик кровотеч у хворих на КРР при проведенні оперативного лікування в циторедуктивному обсязі, у випадках втрати більше 20% ОЦК, та необхідності застосування таргетної терапії (апротинін, транексам, фактор VII). Дана терапія дозволяє знизити кількість застосовуваних переливань препаратів крові та зменшити ризик інфекційних ускладнень [20].

Враховуючи вік та вихідну поліморбідність у таких хворих, виконання оперативних втручань вимагає оптимального вибору анестезіологічного забезпечення та попередження небезпечних ускладнень [21], частоту розвитку яких розглядають як один із ключових критеріїв якості надання допомоги хворим на КРР, які перебувають у стаціонарі [8].

Висновки

1. Підвищення якості та тривалості життя хворих на КРР може бути досягнуто за рахунок розробки індивідуалізованих підходів до ведення на всіх етапах хірургічного лікування, з можливістю попередження частоти та тяжкості ускладнень.
2. Виявлення об'єктивних показників, що дозволяють оцінити індивідуальні ризики ускладнень, вихідного загальносоматичного статусу та предикторів ТДО, дозволить розробити ефективний комплекс лікувально-профілактичних заходів під час лікування кожного хворого.

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO: press release № 263 12 September 2018: Latest global cancer data, <https://www.who.int/cancer/PRGloboCanFinal.pdf>
2. <http://www.ncru.inf.ua/publications>
3. Treatment of colorectal cancer in older patients / R.A. Audisio // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Iss. 9 (12). – P. 716–725.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної високоспеціалізованої медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак» наказ МОЗ України № 703 від 12.07.2016 р., <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
5. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer / S. Rasool, S.A. Kadla, V. Rasool, B.A. Ganai // *Tumor Biol.* – 2013. – Iss. 34. – P. 2469–76.
6. Phlegmasia alba dolens / A. Trousseau // *Clin Med Hotel-dieu Paris.* – 1865. – Iss. 3. – P. 654–712.
7. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features / G.H. Sack, H. George, J. Levin, W.R. Bell // *Medicine.* – 1977. – Iss. 56. – P. 1–37.
8. Персонифицированный подход к хирургическому лечению распространенных форм колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста : дисс. ... д-ра. мед. наук / А.А. Сазонов. СПб, 2020. – 298 с.
9. Colorectal cancer, comorbidity, and risk of venous thromboembolism: Assessment of biological interactions in a Danish nationwide cohort / T.P. Ahern, E. Horváth-Puhó, K.G. Spindler [et al.] // *Br J Cancer.* – 2016. – Iss. 114. – P. 96–102.
10. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients / B. Ünlü, N. van Es, W. Arindrarto, S.M. Kiełbasa, H. Mei, J. Westerga, S. Middeldorp, P.J.K. Kuppen, J.M.M.B. Otten, S. Cannegieter, H.H. Versteeg // *J Thromb Haemost.* – 2018. – Iss. 16(2). – P. 293–302. DOI: 10.1111/jth.13926. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29247594

11. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study / G.T. Gerotziapas, A. Taher, H. Abdel-Razeq, E. AboElnazar, A.C. Spyropoulos, S. El Shemmari, A.K. Larsen, I. Elalamy // *Oncologist*. – 2017. – Iss. 22(10). – P. 1222–1231. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0414. Epub 2017 May 26. PMID: 28550032; PMCID: PMC5634762
12. Elevated Venous Thromboembolism Risk Following Colectomy for IBD Is Equal to Those for Colorectal Cancer for Ninety Days After Surgery / _F. Ali, S.G. Al-Kindi, J.J. Blank, C.Y. Peterson, K.A. Ludwig, T.J. Ridolfi // *Dis Colon Rectum*. – 2018. – Iss. 61(3). – P. 375–381. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001036
13. Which Patients Require Extended Thromboprophylaxis After Colectomy? Modeling Risk and Assessing Indications for Post-discharge Pharmacoprophylaxis / E.W. Beal, D. Tumin, J. Chakedis [et al.] // *World J Surg*. – 2018. – Iss. 42(7). – P. 2242–2251. DOI: 10.1007/s00268-017-4447-z. PMID: 29302726
14. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer / G.H. Lyman, M. Carrier, C. Ay [et al.] // *Blood Adv*. – 2021. – Iss. 5(4). – P. 927–974.
15. Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer / Lu Xiuying, Weirong Zeng, Lin Zhu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Iss. 100(4). – e24479.
16. Clinical analysis of preoperative deep vein thrombosis risk factors in patients with colorectal cancer: Retrospective observational study / K. Nakagawa, Ju. Watanabe, Yu. Suwa [et al.] // *Ann Gastroenterol Surg*. – 2019. – Iss. 3(4). – P. 451–458.
17. Management of Antithrombotic Therapy In Patients Undergoing Invasive Procedures / T.H. Baron, P.S. Kamath, [et.al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2013. – Iss. 368. – P. 2113–2124.
18. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO) / E. Xynos, P. Tekkis, N. Gouvas [et al.] // *Ann Gastroenterol*. – 2016. – Iss. 29(2). – P. 103–126. DOI: 10.20524/aog.2016.0003
19. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis / Di Minno, P. Ambrosino, F. Ambrosini, E. Tremoli, G. Di Minno, F. Dentali // *J Thromb Haemost*. – 2016. – Iss. 14(5). – P. 964–72. DOI: 10.1111/jth.13279. Epub 2016 Mar 15
20. Катетеризация артерий у больных с геморрагическим синдромом / М.В. Бычинин, Г.М. Галстян, Е.М. Шулутко [и соавт.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2014. – № 2. – С. 64–69.
21. Osobennosti antikoagulyantnom terapii u bol'nykh rakom tolstoy kishki v zavisimosti ot narusheniy gemostaza / E.A. Khachaturova, A.V. Savushkin, A.V. Gubko // *Koloproktologiya*. – 2015. – Iss. 52(2). – P. 37–43. [in Russian]

REFERENCES

1. WHO: press release № 263 12 September 2018: Latest global cancer data, <https://www.who.int/cancer/PRGloboCanFinal.pdf>
2. <http://www.ncru.inf.ua/publications>
3. Audisio, R.A. Treatment of colorectal cancer in older patients. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 2012, vol. 9(12), pp. 716–725.
4. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary highly specialized) medical care and medical rehabilitation «Colorectal cancer» order of the Ministry of Health of Ukraine № 703 from 12.07.2016, <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
5. Rasool, S., Kadla, S.A., Rasool, V., Ganai, B.A. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumor Biol*, 2013, vol. 34, pp. 2469–76.
6. Trousseau, A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel-dieu Paris*. 1865, vol. 3, pp. 654–712.

7. Sack, G.H., George, H., Levin, J., Bell, W.R. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*, 1977, vol. 56, pp. 1–37.
8. Sazonov, A.A. Personalized approach to the surgical treatment of common forms of colorectal cancer in elderly and senile patients: diss. dr. honey. sciences. St. Petersburg, 2020, 298 p.
9. Ahern, T.P., Horváth-Puhó, E., Spindler, K.G. et al. Colorectal cancer, comorbidity, and risk of venous thromboembolism: Assessment of biological interactions in a Danish nationwide cohort. *Br J Cancer*, 2016, vol. 114, pp. 96–102.
10. Ünlü, B., van Es, N., Arindrarto, W., Kiełbasa, S.M., Mei, H., Westerga, J., Middeldorp, S., Kuppen, P.J.K., Otten, J.M.M.B., Cannegieter, S., Versteeg, H.H. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *J Thromb Haemost*, 2018, vol. 16(2), pp. 293–302. doi: 10.1111/jth.13926. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29247594
11. Gerotziafas, G.T., Taher, A., Abdel-Razeq, H., AboElnazar, E., Spyropoulos, A.C., El Shemmari, S., Larsen, A.K., Elalamy, I. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist*, 2017, vol. 22(10), pp. 1222–1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414. Epub 2017 May 26. PMID: 28550032; PMCID: PMC5634762.
12. Ali, F., Al-Kindi, S.G., Blank, J.J., Peterson, C.Y., Ludwig, K.A., Ridolfi, T.J. Elevated Venous Thromboembolism Risk Following Colectomy for IBD Is Equal to Those for Colorectal Cancer for Ninety Days After Surgery. *Dis Colon Rectum*, 2018, vol. 61(3), pp. 375–381. doi: 10.1097/DCR.0000000000001036.
13. Beal, E.W., Tumin, D., Chakedis, J. et al. Which Patients Require Extended Thromboprophylaxis After Colectomy? Modeling Risk and Assessing Indications for Post-discharge Pharmacoprophylaxis. *World J Surg*, 2018, vol. 42(7), pp. 2242–2251. doi: 10.1007/s00268-017-4447-z. PMID: 29302726
14. Gary H., Lyman, Marc, Carrier, Cihan, Ay et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*, 2021, vol. 5(4), pp. 927–974.
15. Xiuying, Lu, Weirong, Zeng, Lin, Zhu et al. Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2021, vol. 00(4), e24479.
16. Kazuya Nakagawa, Jun Watanabe, Yusuke Suwa [et all.] Clinical analysis of preoperative deep vein thrombosis risk factors in patients with colorectal cancer: Retrospective observational study. *Ann Gastroenterol Surg*, 2019, vol. 3(4), pp. 451–458.
17. Baron, T.H., Kamath, P.S. et al. Management of Antithrombotic Therapy In Patients Undergoing Invasive Procedures. *N. Engl. J. Med*, 2013, vol. 368, pp. 2113–2124.
18. Xynos, E., Tekkis, P., Gouvas, N. et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol*, 2016, vol. 29(2), pp. 103–126. doi: 10.20524/aog.2016.0003
19. Di Minno, M.N.D., Ambrosino, P., Ambrosini, F., Tremoli, E., Di Minno, G., Dentali, F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2016, vol. 14(5), pp. 964–72. doi: 10.1111/jth.13279. Epub 2016 Mar 15
20. Бычинин, М.В., Галстян, Г.М., Шулуток, Е.М. [и соавт.] Катетеризация артерий у больных с геморрагическим синдромом. *Анестезиология и реаниматология*, 2014, vol. 2, pp. 64–69.
21. Khachaturova, E.A., Savushkin, A.V., Gubko, A.V. Osobnosti antikoagulyantnom terapii u bol'nykh rakom tolstoy kishki v zavisimosti ot narusheniy gemostaza. *Koloproktologiya*, 2015, vol. 52(2), pp. 37–43. [in Russian]

Надійшла до редакції 17.11.21

Рецензент проф. Ю.В. Волкова, дата рецензії 22.11.21

ВПЛИВ ПІДВИЩЕНОГО ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА НА РІВЕНЬ ТРОМБОНЕБЕЗПЕКИ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

Максимець Т.О.^{1,2}

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²Медичний центр «Мати та дитина» ТОВ «Неомед 2007», Київ, Україна

УДК 618.14-006.36-089.87
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.8>

ВПЛИВ ПІДВИЩЕНОГО ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА НА РІВЕНЬ ТРОМБОНЕБЕЗПЕКИ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

Максимець Т.О.

Міома матки – одне з найпоширеніших захворювань в гінекологічній практиці. Одним із основних методів хірургічного лікування міоми матки у жінок репродуктивного віку є лапароскопічна міомектомія. За даними ВООЗ надмірною вагою вважається ІМТ 25 та вище, ІМТ 30 та вище – ожиріння. Зв'язок ожиріння з внутрішньосудинними тромботичними ускладненнями (ВТУ) підтверджується клінічними даними. На сьогоднішній день існує досить вагомий набір клотінгових, імуноферментних методів оцінки системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК), результати яких дають лише дуже приблизну характеристику гемостатичного потенціалу. Тому особливого значення набувають цінність інструментальні методи оцінки гемостазу. Низькочастотна п'єзоелектрична тромбоеластографія (НПТЕГ) є найбільш ефективною методикою дослідження гемостатичного потенціалу (ГП), здатна об'єктивно відобразити судинно-тромбоцитарний компонент, коагуляційну ланку системи гемостазу і фібриноліз. Ця технологія дозволяє візуалізувати процес згортання крові, дає можливість в режимі реального часу оцінювати всі фази згортання і кількісно визначити інтенсивність про- і антикоагулянтного потенціалу.

Мета – вивчення впливу підвищеного індексу маси тіла на рівень тромбонезбезпеки для проведення адекватної комплексної тромбопрофілактики у пацієнток в периопераційному періоді при лапароскопічній міомектомії, використовуючи інструментальний метод діагностики – низькочастотний п'єзоелектричний гемовіскозиметр.

Матеріали та методи. Досліджені результати хірургічного лікування 60 хворих міомою матки, які перенесли лапароскопічну міомектомію в медичному центрі «Мати та дитина» ТОВ «НЕОМЕД 2007» в м. Києві в 2019–2020 роках. Пацієнтки були розподілені на 2 групи в залежності від величини ІМТ. До 1 групи (16 пацієнток) увійшли хворі з ІМТ < 30 кг/м². До 2 групи (44 пацієнтки) увійшли хворі з ІМТ > 30 кг/м². Стан системи гемостазу до операції, а також на 1 та 5 добу після оперативного втручання контролювався стандартними біохімічними тестами, а також інструментальним методом оцінки функціонального стану компонентів системи гемостазу та фібринолізу – низькочастотним вібраційним п'єзоелектричним гемовіскозиметром (НВПГ).

Результати. Після аналізу стандартних біохімічних тестів оцінки гемостазу до оперативного втручання, на 1 та 5 добу після операції в обох групах

пацієнтів наявних та суттєвих патологічних змін не виявлено. При оцінці функціонального стану компонентів системи гемостазу та фібринолізу за допомогою НВПГ «Меднорд» перед оперативним втручанням в 1 групі пацієнтів не відмічалось достовірних відмінностей в межах нормальних показників. У 2 групі були виявлені статистично достовірні ($p < 0.05$) відхилення від референтних величин показників гемостазиограми в бік структурної та хронометричної гіперкоагуляції, підвищення тромбінової активності, активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, пригнічення літичної активності крові. На першу добу після оперативного втручання в обох групах пацієнтів спостерігались зміни в ланках системи гемостазу. В 1 групі пацієнток відмічалось скорочення хронометричних показників та підвищення структурних показників НПЕГ, але вони не виходили за межі референтних величин. В 2 групі відмічалось достовірне зменшення (в порівнянні з доопераційними показниками) хронометричних показників, підвищення структурного показника МА, а також достовірне збільшення КТА, ІКД, що свідчить про наявне підвищення тромбонебезпеки у даної групи пацієнтів, яке потребує проведення тромбопрофілактики. Після проведеної тромбопрофілактики у 2 групі пацієнтів спостерігались зміни в бік нормокоагуляційного тренду гемостатичного потенціалу (ГП). Фібринолітична активність крові перед оперативним втручанням в 1 групі знаходиться в межах нижніх референтних величин, а в 2 групі відмічається пригнічення літичної активності крові. Через добу після оперативного втручання, на фоні антитромботичної терапії літична активність крові нормалізується. На 5 добу після оперативного втручання в обох групах пацієнтів відмічався нормокоагуляційний тренд гемостатичного потенціалу.

Висновки. У пацієнток з міомою матки, які мають ІМТ >30 , за допомогою апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд» виявлена наявна тромбонебезпека на периопераційному етапі лапароскопічної міомектомії, про що свідчать достовірно значущі ($p < 0.05$) зміни основних показників гемовіскозиметрії. Стандартні скринінгові методи дослідження системи гемостазу не забезпечують швидко та адекватну оцінку гемостатичного потенціалу (ГП), реакції системи РАСК у відповідь на хірургічне втручання; а також не дають змогу в повній мірі оцінити функціональну активність судинно-тромбоцитарної ланки коагуляції та фібринолізу. Використання низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії дозволяє достовірно та швидко оцінити кінетику тромбоутворення, починаючи від початкової в'язкості та агрегації до утворення згустку та фібринолізу, а також виявити гемокоагуляційні розлади у пацієнтів з міомою матки на самих ранніх етапах порушень в периопераційному періоді лапароскопічної міомектомії. Це дає змогу своєчасно та ефективно проводити профілактику та лікування тромбогеморагічних порушень у даної групи пацієнтів.

Ключові слова: міома матки, індекс маси тіла, фактори ризику, лапароскопія, тромбонебезпека, тромбопрофілактика.

UDC 618.14-006.36-089.87

DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.8>

THE EFFECT OF ELEVATED BODY MASS INDEX (BMI) ON THE LEVEL OF THROMBOSIS IN LAPAROSCOPIC MYOMECTOMY

Maksymets T.O.

Uterine fibroids are one of the most common diseases in gynaecological practice. Laparoscopic myomectomy is one of the main methods of surgical treatment of uterine fibroids in women of reproductive age. According to the WHO data, over-

weight is considered to be BMI 25 and above, BMI 30 and above means obesity. The association of obesity with Intravascular Thrombotic Complications (ITC) is confirmed by clinical data. To date, there is a fairly significant set of cloning, enzyme-linked immunosorbent assays for the assessment of the Aggregate State Blood Regulation (RASC) system, the results of which give only a very approximate description of haemostatic potential. Therefore, instrumental methods of assessing haemostasis are of particular importance. Low-Frequency Piezoelectric Thromboelastography (LPTEG) is the most effective method of Haemostatic Potential (HP), able to objectively display the vascular-platelet component, the coagulation link of the haemostasis system and fibrinolysis. This technology allows you to visualize the process of blood clotting, allows you to assess in real-time all phases of coagulation and quantify the intensity of procoagulant potential and anticoagulant potential.

Objectives. To study the effect of elevated body mass index on the level of thrombosis for adequate complex thromboprophylaxis in patients in the perioperative period with laparoscopic myomectomy, using an instrumental method of diagnosis as a low-frequency piezoelectric hemiscosimeter.

Materials and Methods. The results of surgical treatment of 60 patients with uterine fibroids who underwent laparoscopic myomectomy at MOTHER AND CHILD, Medical Centre; NEOMED 2007, LLC in Kyiv in 2019-2020 were studied. Patients were divided into 2 groups depending on the value of BMI. Group 1 (16 patients) included patients with BMI < 30 kg/m². Group 2 (44 patients) included patients with BMI > 30 kg/m². The state of the haemostatic system before surgery, as well as on the 1st and 5th days after surgery, was monitored by standard biochemical tests, as well as by an instrumental method for assessing the functional state of the components of the haemostatic and fibrinolysis system as a Low-Frequency Vibration Piezoelectric Hemoviscosimeter (LFVPH).

Results. After evaluating standard biochemical tests for assessing haemostasis before surgery, on Day 1 and Day 5 after surgery, no existing or significant pathological changes were detected in all groups of patients. When assessing the functional status of the components of the haemostasis and fibrinolysis system with Mednord LFVPH before surgery in Group 1 (Control Group of Patients), there were no significant differences within normal limits. In Group 2, statistically significant ($p < 0.05$) deviations from the reference values of haemostasiogram in the direction of structural and chronometric hypercoagulation, increased thrombin activity, activation of vascular-platelet haemostasis, inhibition of the lytic activity of blood. On the first day after surgery, changes in the haemostasis system were observed in both groups of patients. In Group 1 of patients, there was a decrease in chronometric parameters and an increase in the structural parameters of LPTEG, but they did not exceed the reference values. In Group 2, there was a significant decrease (compared to preoperative indicators) in chronometric indicators, an increase in structural indicators of Maximum Amplitude (MA), as well as a significant increase in Constant Thrombin Activity (CTA), Intensity of Coagulation Drive (ICD), indicating an increase in thrombosis in this group of patients requiring thromboprophylaxis. After thromboprophylaxis, changes in the normocoagulation trend of Haemostatic Potential (HP) were observed in the Group 2 patients. Fibrinolytic activity of blood before surgery is within the lower reference values in Group 1, and there is suppression of the lytic activity of blood in Group 2. One day after surgery, on the background of antithrombotic therapy, the lytic activity of the blood is normalized. On the 5th day after surgery, a normocoagulation tendency of haemostatic potential was observed in all groups of patients.

Conclusions. In patients with uterine fibroids with BMI > 30, using the Mednord ARP-01M hardware-software set, revealed the presence of thrombosis in the

perioperative stage of laparoscopic myomectomy, as evidenced by significantly significant ($p < 0.05$) changes in the main indicators of haemostatic system. Standard screening methods for the study of the hemostasis system do not provide a rapid and adequate assessment of Haemostatic Potential (HP), the response of the ASBR system in response to surgery, and do not allow to fully assess the functional activity of the vascular-platelet coagulation and fibrinolysis. The use of low-frequency piezoelectric haemoviscosimetry allows to reliably and quickly assess the kinetics of thrombosis, from initial viscosity and aggregation to clot formation and fibrinolysis, as well as to detect haemocoagulation disorders in patients with uterine fibroids in the earliest stages of myocardial infarction. This allows timely and effective prevention and treatment of thrombohemorrhagic disorders in this group of patients.

Key words: uterine fibroids, Body Mass Index (BMI), risk factors, laparoscopy, thrombosis, thromboprophylaxis.

Міома матки – одне з найпоширеніших захворювань в гінекологічній практиці та складає, за даними різних авторів, від 32 до 70%. В 80% випадків міома спостерігається у жінок репродуктивного віку.

Одним із основних методів хірургічного лікування міоми матки у жінок репродуктивного віку є лапароскопічна міомектомія. Велика кількість переваг даного методу хірургічного лікування призводить, в багатьох випадках, до недооцінки наявного ризику, такого як тромбонебезпеку у жінок з підвищеним індексом маси тіла.

За даними ВООЗ надмірною вагою вважається ІМТ 25 та вище, ІМТ 30 та вище – ожиріння. Ожиріння характеризується більш вираженим, ніж в нормі, розвитком жирової тканини, її доля становить $\geq 30\%$ загальної маси тіла.

Зв'язок ожиріння з внутрішньосудинними тромботичними ускладненнями (ВТУ) підтверджується клінічними даними. За результатами кількох метааналізів, частота первинних ВТУ серед пацієнтів з ожирінням в 2 рази вище, ніж серед пацієнтів з нормальним ІМТ (Fontaine G.V. et al., 2016). Частота повторних ВТУ становила 16,7% при ІМТ 25–30 $\text{кг}/\text{м}^2$, 17,5% – при ІМТ $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ в порівнянні з 9,3% у пацієнтів з нормальною масою тіла (Streiff M.B., 2015). В небаріатричній хірургії ІМТ $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ є незалежним фактором ризику ВТУ (Henry M.L. et al., 2019; Nicolay R.W. et al., 2019).

Жирова тканина являється не тільки енергетичним депо, а й функціонує як активний паракринний орган, який виробляє цитокіни та інші біологічно-активні медіатори – адипокіни. Адипоцити виробляють прозапальні цитокіни, які сприяють заселенню жирової тканини макрофагами (Tchernof A., Despres J.P., 2013). Активовані макрофаги підвищують секрецію й системну циркуляцію прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor – TNF- α), інтерлейкін (interleukin – IL-6 и -1 β), викликаючи запалення в клітинах ендотелію (van Gaal L.F. et al., 2006). Стимуляція ендотелію судин, тромбоцитів і інших циркулюючих клітин прозапальних цитокінів сприяє активації прокоагулянтних факторів і молекул адгезії, пригнічення антикоагулянтних регуляторних білків, підвищенню генерації тромбіну і активації тромбоцитів (Levi M. et al., 2012). Прозапальні цитокіни адипоцитів, такі як TNF- α і IL-6, стимулюють викид тканинного фактору з ендотеліальних клітин і моноцитів (Levi M. et al., 2006). Запалення також асоціюється з дисрегуляцією ендогенних антикоагулянтних ме-

ханізмів, включаючи інгібітор тканинного фактору, антитромбін і систему протеїну С (Levi M. et al., 2012). Вплив прозапальних цитокінів на клітини ендотелію проковує підвищення таких факторів згортання, як фібриноген, фактор Віллебранда і фактор VIII (Tichelaar Y.I. et al., 2012).

Жирова тканина синтезує інгібітор активатора плазміногену (ІАП – 1), який пригнічує як тканинної активатор плазміногену, так і активатор плазміногену урокіназного типу, що значно пригнічує процес фібринолізу.

На сьогоднішній день існує досить вагомий набір клотінгових, імуоферментних методів оцінки систем регуляції агрегатного стану крові (РАСК). Однак в рутинній клінічній практиці використовується досить обмежений набір тестів і методів (активованій парціальний (частковий) тромбoplastиновий час, протромбіновий час, тромбіновий час, фібриноген, протромбін по Квіку, розчинні комплекси мономерів фібрину, Д-димер), результати яких дають лише дуже приблизну характеристику гемостатичного потенціалу. Тому особливого значення набувають цінність інструментальні методи оцінки гемостазу.

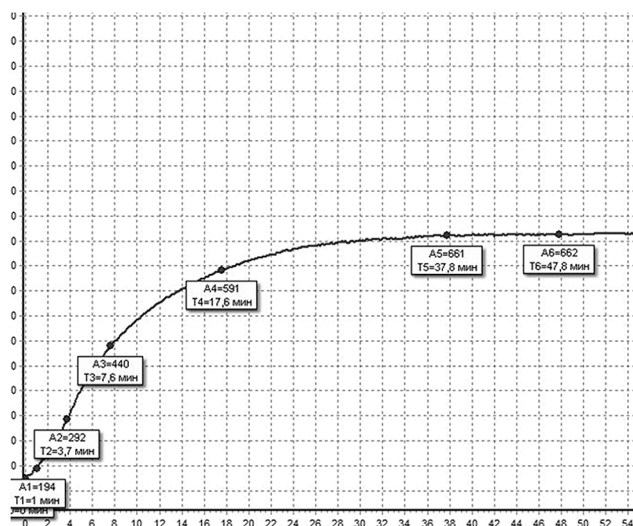
Низькочастотна п'єзоелектрична тромбоеластографія (НПТЕГ) є найбільш ефективною методикою дослідження гемостатичного потенціалу (ГП), здатна об'єктивно відобразити судинно-тромбоцитарний компонент, коагуляційну ланку системи гемостазу і фібриноліз. Ця технологія дозволяє візуалізувати процес згортання крові, дає можливість в режимі реального часу оцінювати всі фази згортання і кількісно визначати інтенсивність про- і антикоагулянтного потенціалу.

Портативний апаратно-програмний комплекс АРП-01М «Меднорд» призначений для дослідження процесу гемокоагуляції цільної крові, оцінки змін в'язкопружних властивостей згустку в ході полімерізації фібрину й утворення поперечних міжмолекулярних зв'язків, його ретракції та подальшого лізису (Тютрін І.І., Удут В.В., Шпісман М.Н., 2013 р). Він дозволяє здійснювати контроль навіть самих незначних змін агрегатного стану крові в процесі її згортання; обчислювати амплітудні та хронометричні константи, які характеризують основні етапи гемокоагуляції та фібринолізу; виявляти патологічні зміни цих характеристик з метою ранньої діагностики порушень функціонального стану системи гемостазу. Графічне відображення всіх етапів гемокоагуляції дозволяє візуально оцінити динаміку тромбоутворення – від початкових етапів до лізису згустку (мал. 2).

Прилад забезпечує розрахунок відповідних параметрів, що відображаються у вигляді графіка (мал. 2) і таблиці з цифровими значеннями: А0 – початковий показник агрегатного стану крові; Т1 – час контактної фази коагуляції; ІКК – інтенсивність контактної коагуляції; КТА – константа тромбінової активності; ТЗ (точка желювання) – час згортання крові; ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву;



Мал. 1. Низькочастотний п'єзоелектричний гемовіскозиметр АРП-01М «Меднорд»



T1 – 1.0 хв	ІКК – 19.0 в.о.
T2 – 3.7 хв	КТА – 37.04 в.о.
T3 – 7.6 хв	A3 – 440 в.о.
ІКД – 32.37 в.о.	ІПЗ – 15.4 в.о.
T5 – 37.8 хв	МА – 467 в.о.
ІРЛС – 0.21%	КСПА – 2.1 в.о.

Мал. 2. Графік результату НПТЕГ у здорових осіб

ІПЗ – інтенсивність полімеризації згустку; МА – максимальна щільність згустку; Т5 – час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку (час тотального згортання крові); ІРЛЗ – інтенсивність ретракції і лізису згустку.

Мета даного дослідження – вивчення впливу підвищеного індексу маси тіла на рівень тромбонебезпеки для проведення адекватної комплексної тромбопрофілактики у пацієток в післяопераційному періоді при лапароскопічній міомектомії, використовуючи інструментальний метод діагностики – низькочастотний п'єзоелектричний гемовіскозиметр.

Матеріали та методи. Досліджені результати хірургічного лікування 60 хворих міомою матки, які перенесли лапароскопічну міомектомію в медичному центрі «Мати та дитина» ТОВ «НЕОМЕД 2007» в м. Києві в 2019–2020 роках.

Основними критеріями включення пацієток в дослідження стали: вік пацієток 30–45 років; наявність показів до планової лапароскопічної міомектомії. Критерії виключення: наявність загостреної хронічної супутньої патології; прийом препаратів, використання яких може вплинути на результати гемокоагуляційних тестів.

Пацієтки були розподілені на 2 групи в залежності від величини ІМТ. До 1 групи (16 пацієток) увійшли хворі з ІМТ < 30 кг/м². До 2 групи (44 пацієтки) увійшли хворі з ІМТ > 30 кг/м². Стан системи гемостазу до операції, а також на 1 та 5 добу після оперативного втручання контролювався стандартними біохімічними тестами, а також інструментальним методом оцінки функціонального стану компонентів системи гемостазу та фібринолізу – низькочастотним вібраційним п'єзоелектричним гемовіскозиметром (НВПГ).

Результати. Після аналізу стандартних біохімічних тестів оцінки гемостазу до оперативного втручання, на 1 та 5 добу після операції в обох групах пацієнтів наявних та суттєвих патологічних змін не виявлено (табл. 1).

Таблиця 1*Лабораторні показники перед оперативним втручанням*

Групи	Кількість тромбоцитів 10 ⁹ /мкл	Протромбінний час (PT), сек	Тромбінний час (TT), сек	Протромбін по Квіку, %	Активованій частковий тромбопластиновий час (аРТТ), сек	Фібриноген (FIB), г/л	Міжнародне нормалізоване відношення (INR)
Референтні значення	180–320	11.5–14.5	14–21	70–120	21–36.5	2.0–4.0	0.87–1.4
Хворі з ІМТ < 30	235±23.8	13.1±0.69	20.02±1.33	89.02±8.	26.47±1.59	3.3±0.52	1.05±0.05
Хворі з ІМТ > 30	280±19.1	11.80±.71	14.1±1.15	1068±0.31	23.41±0.08	3.8±0.22	0.90±0.06

При оцінці функціонального стану компонентів системи гемостазу та фібринолізу за допомогою НПВГ «Меднорд» перед оперативним втручанням в 1 групі пацієнтів не відмічалось достовірних відмінностей в межах нормальних показників, незважаючи на певне посилення агрегаційної активності ФЕК, підсилення активності протеолітичного етапу фібриногенезу, зниження сумарної антикоагулянтної активності крові.

За даними НПТЕГ у 2 групі були виявлені статистично достовірні ($p < 0.05$) відхилення від референтних величин показників гемостазиограми в бік структурної (збільшення показника МА – максимальна щільність згустку) та хронометричної (прискорення часу утворення фібрин-тромбоцитарної структури Т5, зміщення точки желювання Т3 вліво, підвищення показника ІКД) гіперкоагуляції, підвищення тромбінової активності (підйом показника КТА, скорочення часу Т2), активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу (скорочення періоду початку реакції Т1, збільшення показника ІКК), пригнічення літичної активності (зниження показника ІРЛС) крові.

На першу добу після оперативного втручання в обох групах пацієнтів спостерігались зміни в ланках системи гемостазу. В 1 групі пацієнток відмічалось скорочення хронометричних показників та підвищення структурних показників

Таблиця 2*Стан системи гемостазу хворих на міому матки до лапароскопічної міомектомії*

Показник	1 група	2 група
Т1, хв	1.05±0.09	0.84±0.15
КТА, в.о.	21.8±2.56	43.1±2.86
Т3, хв	5.71±1.06	4.15±1.01
ІКД, в.о.	32.36±2.91	36.45±3.26
ІПЗ, в.о.	20.64±1.19	21.26±1.25
МА, в.о.	688±13.8	721±30.6
Т5, хв	43.9±1.1	39.13±.8
ІРЛС%	0.88±0.06	0.23±0.03

НПЕГ, але вони не виходили за межі референтних величин. В 2 групі відмічалось достовірне зменшення (в порівнянні з доопераційними показниками) таких хронометричних показників, як Т1, Т2, Т5; підвищення структурного показника МА, а також достовірне збільшення КТА, ІКД на першу добу після оперативного втручання, що свідчить про наявне підвищення тромбонебезпеки у даної групи пацієнтів, яке потребує проведення тромбопрофілактики (мал. 3).

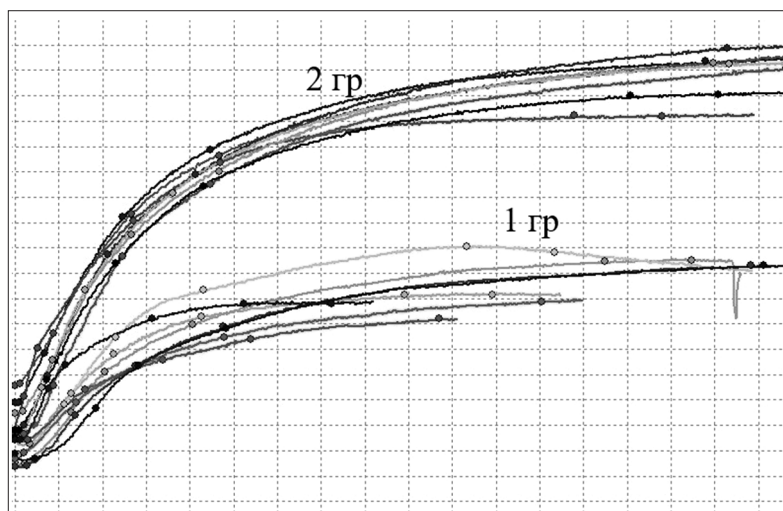
Після проведеної тромбопрофілактики у 2 групі пацієнтів спостерігались зміни в бік нормокоагуляційного тренду гемостатичного потенціалу (ГП), про що свідчить збільшення хронометричних показників (Т1, Т3, Т5) та зниження структурних показників (А3, А5), а також нормалізація розрахункових показників (КТА, ІКД, ІПЗ) – табл. 3.

Оцінюючи фібринолітичну активність крові, слід відмітити, що перед оперативним втручанням ІРЛС в 1 групі знаходиться в межах нижніх референтних величин, а в 2 групі він знижений, що свідчить про пригнічення літичної активності крові у пацієток з ІМТ >30 та міомою матки. Через добу після оперативного втручання, на фоні антитромботичної терапії літична активність крові нормалізується, про що свідчить ріст коефіцієнту ІРЛЗ (табл. 3).

На 5 добу після оперативного втручання в обох групах пацієнтів відмічався нормокоагуляційний тренд гемостатичного потенціалу: показники ІКД, Т5, МА були в межах референтних величин.

Висновки.

1. У пацієток з міомою матки, які мають ІМТ >30, за допомогою апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд» виявлена наявна тромбонебезпека на периопераційному етапі лапароскопічної міомектомії, про що свідчать достовірно значущі ($p < 0.05$) зміни основних показників гемовіскозиметрії.
2. Стандартні скринінгові методи дослідження системи гемостазу не забезпечують швидку та адекватну оцінку гемостатичного потенціалу (ГП), реакції системи РАСК у відповідь на хірургічне втручання; а також не дають змогу



Мал. 3. Зведені графіки НПТЕГ на першу добу після лапароскопії

Таблиця 3

Показник	Група 1	Група 2
T1, хв	1.27±0.26	2.36±0.14
КТА, в.о.	15.22±0.32	18.713±44
T3, хв	8.42±0.18	7.54±1.04
ІКД, в.о.	21.15±0.60	24.82±3.21
ІПЗ, в.о.	14.45±0.42	17.89±1.12
МА, в.о.	525.45±30.50	679.84±62.37
T5, хв	39.1±3.8	43.9±1.1
ІРЛС%	0.97±0.14	1.0±0.14

в повній мірі оцінити функціональну активність судинно-тромбоцитарної ланки коагуляції та фібринолізу.

3. Використання низькочастотної п'езоелектричної гемовіскозіметрії дозволяє достовірно та швидко оцінити кінетику тромбоутворення, починаючи від початкової в'язкості та агрегації до утворення згустку та фібринолізу, а також виявити гемокоагуляційні розлади у пацієнтів з міомою матки на самих ранніх етапах порушень в періопераційному періоді лапароскопічної міомектомії. Це дає змогу своєчасно та ефективно проводити профілактику та лікування тромбоембологічних порушень у даній групі пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Низькочастотна п'езотромбоеластографія цільної крові (алгоритми діагностики та корекції гемостазіологічних розладів) / О.О. Тарабрін, В.В. Удут, І.І. Тютрін, П.О. Тарабрін. – Суми : Університетська книга, 2018. – С. 9–58.
2. Порівняння інструментальних методів дослідження гемостазу / О.О. Тарабрін, Д.С. Сажин, Р.Є. Сухонос, Д.С. Володичев, Ю.О. Потапчук, О.С. Сулов, П.О. Тарабрін // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. – 2018. – № 1. – С. 23–28.
3. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных / Тарабрин О.А. (та ін.) // Онкогинекология. – 2015. – № 3. – С. 48–56.
4. Бухлал Н.А. Гемостазіологічні розлади і низькочастотна п'езотромбоеластографія // «АПРИТ – 2020»: збірник тез Всеукраїнської конференції молодих учених. 2020.
5. Global tests in evaluation of the function of proand anticoagulant systems: present and future / V. V. Udut [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2015. – Vol. 159. – No. 2. – P. 205–208.
6. Влияние оперативного лечения на гемокоагуляцию у больных раком и миомой тела матки / Е.А. Винокурова // Российский вестник акушера-гинеколога – 2008. – Т. 8. – № 1. – С. 8–12.
7. Особенности профилактики интраоперационных тромбоэмболических осложнений у пациентов с морбидным ожирением / М.А. Буриков, И.В. Сказкин, О.В. Шульгин, А.И. Кинякин, И.А. Сокиренко, Н.В. Волкова // Клиническая практика. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 44–47.
8. Особенности профилактики интраоперационных тромбоэмболических осложнений у пациентов с морбидным ожирением / М.А. Буриков, И.В. Сказкин, О.В. Шульгин, А.И. Кинякин, И.А. Сокиренко, Н.В. Волкова // Клиническая практика. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 44–47.

REFERENCES

1. Tarabrin, O.O., Udut, V.V., Tyutrin, I.I., Tarabrin, P.O. Low-frequency piezothromboelastography of whole blood (algorithms for diagnosis and correction of hemostasis disorders), 2018, pp. 9–58.
2. Tarabrin, O.O., Sazhin, D.S., Sukhonos, R.E., Volodichev, D.S., Potapchuk, Y.O., Suslov, O.S., Tarabrin, P.O. Comparison of instrumental methods of hemostasis research. *Clinical anesthesiology and intensive care*, 2018, vol. 1, pp. 23–28.
3. Tarabrin, O.A. et al. Disorders of the hemostasis system in cancer patients. *Oncogynecology*, 2015, vol. 3, pp. 48–56.
4. Buchlal, N.A. Hemostasiological disorders and low-frequency piezothromboelastography. *Collection of abstracts of the All-Ukrainian conference of young scientists "APRIT - 2020"* 24.11.2020.
5. Udut, V.V. et al. Global tests in evaluation of the function of proand anticoagulant systems: present and future. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, vol. 159(2), pp. 205–208.
6. Vinokurova, E.A. The effect of surgical treatment on hemocoagulation in patients with cancer and uterine fibroids. *Russian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008, vol. 8(1), pp. 8–12.
7. Burikov, M.A., Skazkin, I.V., Shulgin, O.V., Kinyakin, A.I., Sokirenko, I.A., Volkova, N.V. Features of prevention of intraoperative thromboembolic complications in patients with morbid obesity. *Clinical practice*, 2018, vol. 9(3), pp. 44–47.
8. Burikov, M.A., Skazkin, I.V., Shulgin, O.V., Kinyakin, A.I., Volkova, H.V. Features of prevention of intraoperative thromboembolic complications in patients with morbid obesity. *Clinical practice*, 2018, vol. 9(3), pp. 44–47.

Надійшла до редакції 19.11.21

Рецензент проф. І.В. Савицький, дата рецензії 22.11.21

TARGETED CEREBRAL PERFUSION IN NEONATAL INTENSIVE CARE

Surkov D.

NICU, Regional Children's Hospital, Dnipropetrovs'k, Ukraine

УДК 616.831-07-084-053.31(048.8)
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.9>

ТАРГЕТНА ПЕРФУЗІЯ МОЗКУ В ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Сурков Д.

Зниження сигналу NIRS відображає низьку доставку кисню до тканини мозку, але не може відповісти, чи пов'язано це з гіпоксією або ішемією. Допплерівська оцінка мозкового кровотоку в передній мозковій артерії на додаток до моніторингу NIRS має бути методом, який дозволить розпізнати власне ішемію та допомогти неонатологу вирішити, що робити для підтримки гемодинаміки та/або постачання кисню. Були оцінені зв'язки між NIRS, доплерівським мозковим кровотоком та параметрами гемодинаміки у шести доношених дітей з тяжким НІЕ. Враховуючи, що rSO_2 більше залежить від циркуляторної достатності, ніж FiO_2 , доцільно використовувати таке визначення, як «киснева ціна сатурації». У цьому випадку використання доплерівської оцінки мозкового кровотоку дозволяє розрізнити змішану гіпоксію та ішемію головного мозку з метою вибору оптимальних шляхів інтенсивної терапії.

Ключові слова: перфузія головного мозку, новонароджені, інтенсивна терапія.

UDC 616.831-07-084-053.31(048.8)
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.9>

TARGETED CEREBRAL PERFUSION IN NEONATAL INTENSIVE CARE

Surkov D.

NIRS signal decreasing reflects low oxygen delivery to the brain tissue but can't answer if it been related to hypoxia or ischemia. Doppler evaluation of cerebral blood flow in anterior cerebral artery in addition to NIRS monitoring should be the method which will distinguish proper ischemia and help neonatologist to decide what to do aiming hemodynamic support and/or oxygen supply. Relations between NIRS, Doppler cerebral blood flow and hemodynamic parameters in six term babies with severe HIE were evaluated. Considering rSO_2 more depends on circulatory sufficiency then FiO_2 it is expedient to use such a definition as "oxygen price of saturation". In that case using of Doppler estimation of cerebral blood flow pattern allows differing mixed hypoxia and cerebral ischemia aiming to choose proper ways of intensive care.

Key words: cerebral perfusion, newborns, intensive care.

Objective. Target goals of hemodynamic support in critically ill newborns still remain unclear. A circle of problems delineates both term and preterm babies including HIE, PPHN and septic shock in term newborns as well as pathology in preterm neonates related with left-to-right PDA shunting such as IVH, PVL, NEC, sepsis and BPD [5].

Accepted methods for estimation of hemodynamics include capillary refill time, BP measurement, urine output, SVC blood flow, cardiac index, saturation of mixed venous blood and Masimo perfusion index [2]. All of them have some imperfection. CRT and urine output are indirect and depend on not only hemodynamic reasons for example acidosis. Normal levels of BP are not finally determined according to different gestation ages. ScvO₂ and Sv_{mix}O₂ monitoring is too invasive in infants comparing to adults. Cardiac index is unpredictable in case of significant PDA shunting. SVC blood flow is acknowledged as gold standard for cardiac output estimation but requires sophisticated ultrasound operator, sometime is difficult to be evaluated and in fact it is not a kind of monitoring because of discreet not continuous measurement [1].

Recently NIRS attracts attention of many investigators as a basic for neonatal intensive care. It is fully non-invasive continuous monitoring of saturation of mixed blood in the brain. The principles of NIRS applying were published in SafeBoosC – a Phase II Trial [4]. Nevertheless, a one but very important question remains unresolved. NIRS signal decreasing reflects low oxygen delivery to the brain tissue but can't answer if it been related to hypoxia or ischemia [3]. So transfontanel Doppler evaluation of cerebral blood flow in anterior cerebral artery in addition to NIRS monitoring should be the method which will distinguish proper ischemia and help neonatologist to decide what to do aiming hemodynamic support and/or oxygen supply.

Methods. To evaluate relations between NIRS, Doppler cerebral blood flow and hemodynamic parameters we have proceeded parallel recording of all these measuring in six term babies with severe HIE and signs of brain edema and hypoperfusion. Obtained trends were analyzed.

Results. The records of trends for one of babies are exemplified. Respiratory support values were stable and SpO₂ was 99–100% using room air during all the period of observation.

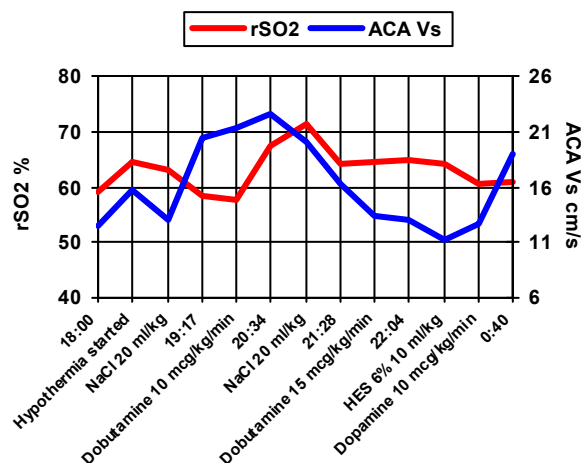


Fig. 1. Trends of brain regional oxygen saturation and systolic velocity of blood flow in anterior cerebral artery

rSO₂ – regional oxygen saturation; ACA Vs – systolic velocity of blood flow in anterior cerebral artery, cm/s

Figure shows non-linear correlation of regional oxygen saturation and systolic velocity of blood flow in anterior cerebral artery.

Figure shows lack of correlation of mean blood pressure and cerebral blood flow upon hypovolemia. After reaching of normovolemia by fluid resuscitation we can see that cerebral blood flow becomes interrelated with MBP and inotropic support.

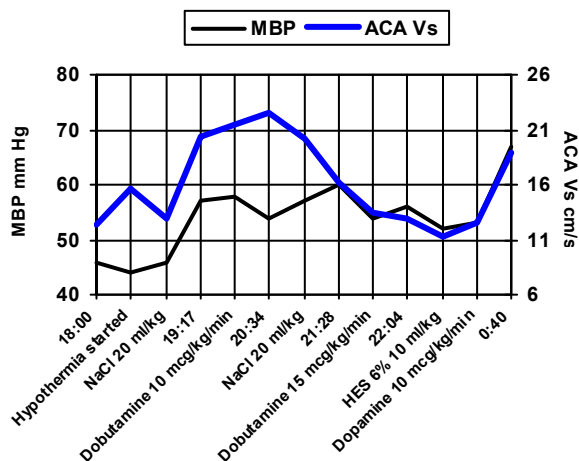


Fig. 2. Trends of mean arterial pressure and systolic velocity of blood flow in anterior cerebral artery. MBP – mean blood pressure, mm Hg; ACA Vs – systolic velocity of blood flow in anterior cerebral artery, cm/s

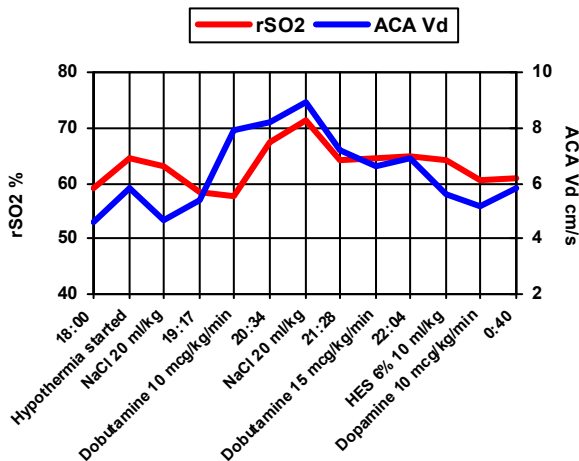


Fig. 3. Trends of brain regional oxygen saturation and diastolic velocity of blood flow in anterior cerebral artery

rSO₂ – regional oxygen saturation; ACA Vd – diastolic velocity of blood flow in anterior cerebral artery, cm/s

Figure shows lack of correlation of mean blood pressure and cerebral blood flow upon hypovolemia. After reaching of normovolemia by fluid resuscitation we can see that cerebral blood flow becomes interrelated with MBP and inotropic support.

Conclusions:

1. A combination of NIRS monitoring and Doppler evaluation of cerebral blood flow is highly sensitive and predicible for estimation of circulatory sufficiency and oxygen delivery in term newborns definitely with severe HIE and could be used as a targeted parameter for neonatal intensive care.
2. NIRS values are correlated with cerebral blood flow partially with diastolic velocity.
3. Cerebral blood flow correlates with mean blood pressure just after reaching of normovolemia not during hypovolemia reflecting preservation of cerebral autoregulation and mostly depends on inotropic support.
4. Considering rSO₂ more depends on circulatory sufficiency then FiO₂ it is expedient to use such a definition as “oxygen price of saturation”. In that case using of Doppler estimation of cerebral blood flow pattern allows differing mixed hypoxia and cerebral ischemia aiming to choose proper ways of intensive care.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cerebral oximetry in children: so NIRS yet so far / James A. DiNardo // *Anesth & Analg.* – 2019. – Vol. 128(4). – P. 605–606. DOI: 10.1213/ane.0000000000002844
2. Monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update / L.M. Dix, F. van Bel, P.M. Lemmers // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 46. DOI: 10.3389/fped.2017.00046
3. Neonatal cerebrovascular autoregulation / C.R. Rhee, C.S. da Costa, T. Austin [et al.] // *Pediatr Res.* – 2018. – Vol. 84(5). – P. 602–610. DOI: 10.1038/s41390-018-0141-6
4. The SafeBoosC phase II clinical trial: an analysis of the interventions related with the oximeter readings / J. Riera, S. Hyttel-Sorensen, M.C. Bravo // *Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2016. – Vol. 101(4). – P. F333–8. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308829
5. Cerebral blood volume during neonatal transition in term and preterm infants with and without respiratory support / B. Schwabergger, G. Pichler, C. Binder-Heschl [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2018. – Vol. 6. – P. 132. DOI: 10.3389/fped.2018.00132

REFERENCES

1. DiNardo, James A. Cerebral oximetry in children: so NIRS yet so far. *Anesth & Analg*, 2019, vol. 128(4), pp. 605–606, doi: 10.1213/ane.0000000000002844
2. Dix, L.M., van Bel, F., Lemmers, P.M. Monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update. *Front Pediatr*, 2017, vol. 5, p. 46, doi: 10.3389/fped.2017.00046
3. Rhee, C.R., da Costa, C.S., Austin, T. et al. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res*, 2018, vol. 84(5), pp. 602–610, doi: 10.1038/s41390-018-0141-6
4. Riera, J., Hyttel-Sorensen, S., Bravo, M.C. The SafeBoosC phase II clinical trial: an analysis of the interventions related with the oximeter readings. *Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016, vol. 101(4), pp. F333–8. doi: 10.1136/archdischild-2015-308829
5. Schwabergger, B., Pichler, G., Binder-Heschl, C. et al. Cerebral blood volume during neonatal transition in term and preterm infants with and without respiratory support. *Front. Pediatr*, 2018, vol. 6, p. 132, doi: 10.3389/fped.2018.00132

Submitted 01.12.21

Reviewer prof. Yu.Iu. Kobeliatskyi, date of review 06.12.21

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА КОРЕКЦІЯ РОЗЛАДІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19 НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ

Тарабрін О.О.¹, Тютрин І.І.², Шитикова О.Г.², Слизевич Д.С.², Борзов Є.А.², Кліменкова В.Ф.², Зирянов С.В.³, Удут В.В.⁴, Сухонос Р.Є.¹

¹Міжнародний Європейський Університет, Київ, Україна

²Федеральний державний бюджетний освітній заклад вищої освіти «Сибірський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації, Томськ, Росія

³Федеральний державний автономний освітній заклад вищої освіти «Національний дослідницький політехнічний університет Томська», Томськ, Росія

⁴Науково-дослідний інститут фармакології та регенеративної медицини імені О.Д. Гольдберга Томського НІМЦ, Томськ, Росія

УДК 615.038

DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.10>

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА КОРЕКЦІЯ РОЗЛАДІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19 НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ

Тарабрін О.О., Тютрин І.І., Шитикова О.Г., Слизевич Д.С., Борзов Є.А., Кліменкова В.Ф., Зирянов С.В., Удут В.В., Сухонос Р.Є.

Вивчено зміни системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) в гострому та періоді реконвалесценції при COVID-19. Моніторинг порушень РАСК здійснювався методами клінічної гемостазиограми та методом низькочастотної п'єзотромбоеластографії (НПТЕГ). Визначено, що розлади системи РАСК мали неспецифічний характер і, якщо в гострому періоді виявлялися гіпер-або гіпокоагуляцією, то в період відновлення виявлено структурну і хронометричну гіперкоагуляцію. Під контролем НПТЕГ розлади коригувалися: у гострому періоді низькомолекулярними гепаринами, препаратами крові та інгібіторами фібринолізу, а на амбулаторному етапі арсенал терапії був доповнений сулодексидом та антиагрегантами. Для персоналізованої корекції гемостатичного потенціалу (ГП) застосовано оцінку наступних показників НПТЕГ: для призначення ангіопротекторів та антиагрегантів часу реакції (t1) менше 0,9 хв, а константи тромбінової активності (КТА) понад 40 о. «точки желювання» (t3) до 4,7 хв і збільшенні індексу коагуляційного драйву (ІКД) більше 50 о.е. – зшитого фібрину (t5) до 27 хв і перевищенні більш ніж на 3 о. інтенсивності ретракції та лізису згустку (ІРЛС). Граничні значення показників НПТЕГ було доведено до помірної гіпокоагуляції або референсних даних нормокоагуляції. Персоналізація протитромботичної терапії дозволила уникнути тромбоембологічних ускладнень (ТГО) на етапах лікування.

Ключові слова: COVID-19, низькочастотна п'єзотромбоеластографія, гемостаз, протитромботичні лікарські засоби.

PERSONALIZED CORRECTION OF DISORDERS OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH COVID-19 AT THE INPATIENT AND OUTPATIENT STAGES**Tarabrin O.O., Tyutryn I.I., Shytkova O.H., Slyzevych D.S., Borzov Ye.A., Klimenkova V.F., Zyryanov S.V., Udut V.V., Sukhonos R.Ye.**

The article describes violations of the hemostasis system in patients in the acute period of COVID-19 and at the stage of convalescence, as well as methods of targeted correction of the identified violations. Prevention of serious complications of COVID-19 infection requires complex assess of the hemostasis system and prompt correction of identified disorders. The method of piezothromboelastography (PTEG) allows for a comprehensive and informative assessment of the functional state of the hemostasis system and monitoring the effectiveness of therapy, both in the hospital and on an outpatient basis. For assessment of anticoagulant therapy authors used t3 and ICD (the intensity of coagulation drive) parameters of PTEG. Assessment of anti-platelet and vasoprotective therapy requires of control of t1 и CTA (a constant thrombin activity). And correction of fibrinolytic activity was evaluated through control of CIP (the clot intensity of the polymerization), t5, indicators. Monitoring of effectiveness and personal approach for correction of hemostasiological disorders allows decrease the risks of complications.

Key words: COVID-19, thromboelastography, hemostasis.

Вступ. Коронавірусна інфекція COVID-19, що викликається вірусом SARS-CoV-2, може протікати у безсимптомних та клінічно виражених варіантах. Її тяжкий перебіг супроводжується інтоксикацією, лихоманкою, ураженням ендотелію судин, центральної та периферичної нервової системи з ризиком розвитку ускладнень (гостра дихальна недостатність, ОРДС, тромбози та тромбоемболія, геморагії, сепсис, шок, синдром поліорганної недостатності) [2]. При цьому, у прогресуванні захворювання, розлади системи гемостазу набувають ключового значення [1, 3, 9]. Саме тому попередження розвитку серйозних тромбо-геморагічних розладів у протоколи лікування включені антикоагулянти [2, 9].

При цьому питання про підбір доз протитромботичних лікарських засобів та моніторинг їх ефективності залишається відкритим [4], оскільки методи оцінки системи гемостазу, пропоновані сучасними рекомендаціями (Д-димер, ПВ, АЧТВ, фібриноген, тромбоцити) [2, 9, 11] не дозволяють отримувати повну інформацію про функціональний стан гемостазу. У цьому плані великий інтерес представляє метод НПТЕГ, що дозволяє отримувати інтегральну інформацію про функціональний стан системи гемостазу (його судинно-тромбоцитарної, коагуляційної, фібринолітичної та антикоагулянтної ланок) і контролювати ефективність терапії гемостазіологічних розладів [8].

Мета: оцінити функціональний стан системи гемостазу у пацієнтів у гострий період COVID-19 та на етапі реконвалесценції для призначення таргетної корекції виявлених розладів.

Методика. 18 пацієнтів обстежені та отримували лікування у респіраторному госпіталі на базі ОДБУЗ МСЧ № 2 м. Томська, Росія, у клініках СибДМУ, Росія та в клініках м.Одеса, Україна. 9 хворих на гострий респіраторний дистрес-синдром (ОРДС) до усунення гострого стану отримували лікування у відділенні анестезі-

ології-реанімації (ВІТ). Після купірування ОРДС та корекції гемостазіологічних розладів вони для реабілітації були переведені в терапевтичне відділення (ТО). Ще 9 пацієнтів, які перенесли COVID-19 та отримали стандартну терапію, обстежили та лікували в ТО з етапу реабілітації. Відповідно до вимог Гельсінкської декларації, всі пацієнти були ознайомлені з умовами дослідження та попереджені про можливі наслідки, ними були підписані поінформовані згоди. При надходженні до ВІТ, за даними ПЛР, у всіх був виявлений антиген SARS-CoV-2 та імуноглобуліни IgM $6,1 \pm 4,2$ Од/мл та IgG $=10,2 \pm 5,1$ Од/мл. У гострій фазі захворювання у обстежених на МС-КТ органів грудної клітини було виявлено характерні для SARS-CoV-2 інтерстиціальні зміни легеневої тканини. Описова характеристика пацієнтів представлена табл. 1.

Функціональний стан системи гемостазу оцінювали за допомогою методу НПТЕГ на тромбоеластографі АРП-01М «Меднорд», ФПС №2010/09767 з дотриманням стандартних умов. Визначення гемостатичного потенціалу (ГП) проводили з допомогою комп'ютерної програми ІКС «ГЕМО-3» [7, 8].

Таргетну корекцію виявлених розладів гемостазу проводили відповідно до «Тимчасових методичних рекомендацій. Профілактика, діагностика та лікування нової коронавірусної інфекції COVID-19, Версія 10» застосовуючи:

- в ВІТ: НМГ (Еноксапарин натрію, Надропарин кальцію), інгібітор фібринолізу – Транексам® (Транексамова кислота), свіжозаморожену плазму;
- на амбулаторному етапі: Вессел® Дуе Ф (Sulodexide) (Альфасігма С.П.А., Італія), Кардіомагніл® («Такеда Фармасьютикалс», Німеччина), Курантіл® («Berlin-Chemie» Німеччина).

Критеріями ефективності протитромботичної терапії вважали такі значення показників НПТЕГ: $t_1=2,4$ [1,8–3,6] хв., КТА=16,9 [14,3–27,3] о.е., $t_3 = 16,8$ [15,4–22,1] хв., ІКД = 18,76 [16,3–28,2] о.е., МА = 482 [472–502] о.е., $t_5 = 47,8$ [38,8–51,2] хв., ІПС = 12,7 [9,8–16,2] о.е.

Кількісні дані, отримані в роботі, оброблені із залученням програм Microsoft Excel і SPSS 13.0 for Windows. Оцінювали кількісні дані, представлені у вигляді Ме (LQ; UQ) (де Ме – медіана, LQ – нижній кuartиль, UQ – верхній кuartиль). Для перевірки статистичних гіпотез про різницю між досліджуваними групами використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні та T-критерій Вілкоксону парних порівнянь (де p – досягнутий рівень значущості). Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез у цьому дослідженні приймався рівним 0,05.

Результати та обговорення. У хворих на гострий період коронавірусної інфекції COVID-19, при вступі до ВІТ респіраторного госпіталю, за даними коагулограми виявлено подовження протромбінового часу (ПТВ) та активованого часткового тромбінового часу (АЧТВ), збільшення концентрації фібриногену та рівня D-димеру. Тромбоцитопенія мала помірний характер (табл. 2).

За результатами коагулограми, на тлі активації процесів внутрішньосудинного тромбоутворення (збільшення D-димеру), має місце гіпокоагуляційний зсув (збільшення АЧТВ та зниження кількості тромбоцитів). Тим не менш, у клінічних рекомендаціях прописано, що всім госпіталізованим із COVID-19 показані антикоагулянти як мінімум у профілактичній дозі. [4]. При цьому єдиної думки та алгоритму призначення та контролю за антикоагулятною терапією по клінічній

Таблиця 1

Клініко-фармакологічна характеристика пацієнтів із COVID-19

Кількість пацієнтів, що спостерігаються на етапах лікування: у відділенні анестезіології-реанімації та у терапевтичному відділенні	9 (50%)
Кількість пацієнтів, які спостерігаються лише на етапі реабілітації в терапевтичному відділенні	9 (50%)
Середній вік (років)	49±13,2
Стать чоловік/дружина	56% / 44%
Наявність супутніх захворювань:	
I11.9 Гіпертонічна хвороба	15
I70 Атеросклероз	11
E11 Цукровий діабет II типу	1
D53.9 Анемія	2
K74 Фіброз та цироз печінки	1
E05.0 Тиреотоксикоз з дифузним зобом	1
I83 Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	1
Пацієнти, які отримували терапію у гострий період COVID-19	
Противірусну	18
Антибактеріальну	13
Вазопресори	2
Глюкокортикоїди	2
НПЗС	11
Гіпотензивні	15
Цукрознижуючі	5
Гепатопротектори	3
Пацієнти, які отримували терапію в період реабілітації COVID-19	
Противірусну	12
Антибактеріальну	15
Вазопресори	2
Глюкокортикоїди	6
НПЗС	8
Муколітики	15
Гіпотензивні	1
Цукрознижуючі	7
Гепатопротектори	3
Середня тривалість лікування у стаціонарі/ЗАР (добу)	8±2
Середній індекс оксигенації (PaO ₂ : FiO ₂) при надходженні/виписці	200±45 / 350±30
Середня тривалість реабілітації (добу)	60±3

коагулограмі немає, а вибір препарату, доз та частоти його застосування залишається прерогативою лікаря [4, 7, 8].

Для вирішення цієї проблеми в роботі було використано метод НПТЕГ, що дозволяє оцінювати ефективність корекції гемостазіологічних розладів (табл. 3) [7, 8].

При надходженні до ВІТ за даними НПТЕГ було виявлено, що у 5-ти хворих має місце хронометрична та структурна гіперкоагуляція на всіх етапах фібри-

Таблиця 2

Показники коагулограми у пацієнтів з COVID-19 при вступі до відділення анестезіології та реанімації

	пацієнти с COVID-19 (n=9) Me (LQ; UQ)	Фізіологічні девіації показників (контроль)
АЧТЧ, с	38 [32,3; 40,4] ***	24–34
ПТЧ, с	16,1 [14,1; 18,5]	11–18
Фібриноген, г/л	7,7 [4,2; 8,4] **	2 – 4
Д-дімер, нг/мл	526 [362; 544] ***	< 250
Тромбоцити, *10 ⁹ /л	203 [135; 243]	180–320

Примітки:

** – досягнутий рівень значущості $p \leq 0,01$;

*** – досягнутий рівень значущості $p \leq 0,001$ порівняно з контролем.

Таблиця 3

Граничні значення показників НПТЕГ для досягнення контрольованої гіпокоагуляції та фібринолізу

Показник	Критерії ефективності терпії	Показники при нормокоагуляції Me (LQ; UQ) [7, 8]
t1, хв.	збільшення не менше ніж в 2 рази	0,7 [0,3; 0,9]
КТА, о.е.	зниження в 2–2,5 рази	29,4 [25; 38]
t3, хв.	збільшення не менше ніж в 2 рази	7,6 [5,9; 9,2]
ІКД, о.е.	зниження в 2–2,5 рази	37,6 [32,5; 43,5]
ІПС, о.е.	Зменшення не менше 50%	16,75 [13,65; 19,65]
t5, хв.	збільшення не менше ніж на 30–80%	34 [27; 38]
ІРЛЗ, о.е.	збільшення не менше ніж на 15%	0,9 [0,1; 2,5]

Примітки: t1 – час реакції; КТА – константа тромбінової активності; t3 – «точка желвання»; ІКД – індекс коагуляційного драйву; ІПС – інтенсивність полімеризації згустку; t5 – час утворення поперечно-зшитого фібрину; ІРЛЗ – інтенсивність ретракції та лізису згустку.

ногенезу (t1=0.0 (0–0.9), КТА=122 (96,2–148,3), t3 = 4.7 (2.8–7.6) хв, ІКД = 80.64 (76.2–132.8), t5 = 23,4 (19.6–27.6) хв, МА = 801 (672–882) ІТС = 25.32 (24.7–28.9) «1») У 3-х – хронометрична гіперкоагуляція та структурна гіпокоагуляція (t1=1.0 (0.6–3.2) КТА=52 (36,2–68,3), t3 = 3.9 (2.8–7.8) хв, ІКД = 36.64 (26.2–56.8), ІТС = 10.28 (9.7–18.9) МА = 456 (556–387) (рис.1 «2»), а в одного, який приймав за кілька днів до госпіталізації НПЗЗ – хронометрична та структурна гіпокоагуляція з гіперфібринолізом більше 15 е. (рис. 1 (3)).

Вочевидь, що з такої варіабельності фенотипів ГП, проведення стандартної терапії невиправдано, т.к. при гіпокоагуляційному стані ГП ризик розвитку геморагічних ускладнень від застосування антикоагулянтів значно зростає. Для корекції розладів системи гемостазу і фібринолізу, що спостерігаються, під моніторингом НПТЕГ, призначалася таргетна терапія за індивідуальним алгоритмом: «препарат» і «тривалість» + «доза» і режим застосування. Пацієнти зі структурною та хронометричною гіперкоагуляцією отримували антиагреганти

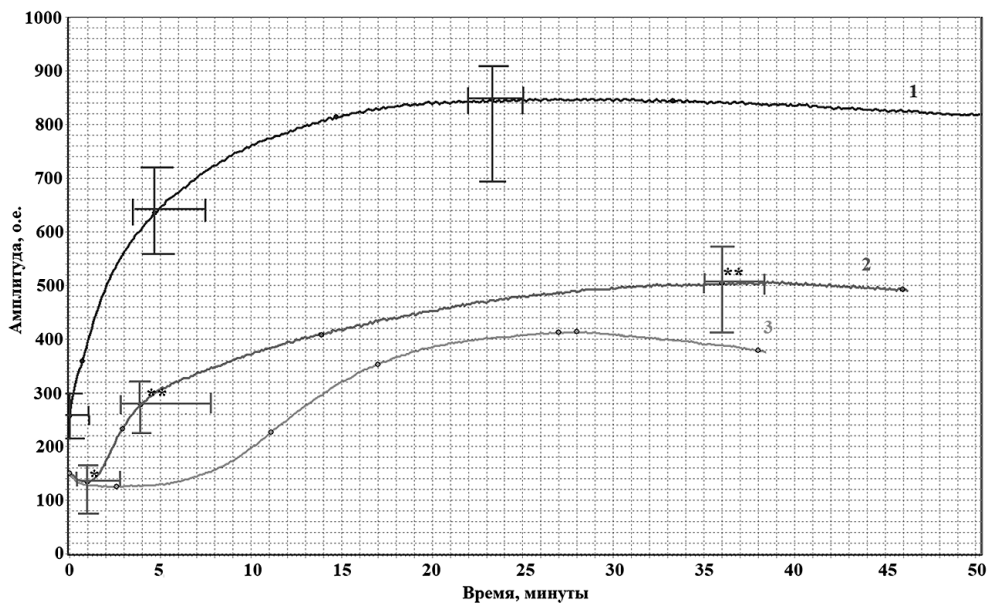


Рис. 1. Фенотип гемостатичного потенціалу у пацієнтів з COVID-19 (n=9) при вступі до ВІТ: 1 – структурна та хронометрична гіперкоагуляція (n=5); 2 – хронометрична гіперкоагуляція та структурна гіпокоагуляція (n=3); 3 – структурна та хронометрична гіпокоагуляція з активацією фібринолізу (n=1).

* – досягнутий рівень значущості $p \leq 0,05$; ** – досягнутий рівень значущості $p \leq 0,01$; *** – досягнутий рівень значущості $p \leq 0,001$

та НМГ, пацієнтам з хронометричною гіперкоагуляцією та структурною гіпокоагуляцією під контролем НПТЕГ призначали свіжозаморожену плазму та індивідуально підбирали НМГ, пацієнту з гіпокоагуляцією та посиленням фібринолізом. 1000 мг/добу з подальшим підбором доз антикоагулянту за критеріями, зазначеними в таблиці 3. Завдяки запропонованій тактиці всі спостерігаються пацієнти були виписані з відділення реанімації, на тлі помірної гіпокоагуляції та покращення стану. З ВІТ, для подальшої реабілітації, пацієнтів переводили до терапевтичних відділень, де продовжували терапію НМГ під контролем НПТЕГ за критеріями таблиці 3.

Наступний розділ представлений даними вивчення та корекції порушень гемостазу на етапі реабілітації 9 пацієнтів, які отримували корекцію ГП в ВІТ та 9 пацієнтів, які раніше перенесли COVID-19. У всіх обстежених на МС-КТ були виявлені залишкові зміни легеневої тканини різного ступеня вираженості при негативному ПЛР – дослідженні на антиген SARS-CoV-2 та високому титрі IgG. Суб'єктивно пацієнти відзначали астеничний синдром, порушення сну, підвищену тривожність, порушення короткострокової пам'яті, парестезії, порушення нюху та смаку, алопецію. Пацієнти отримували медикаментозну терапію, залежно від наявності супутніх захворювань (табл. 1).

За даними НПТЕГ у 9 пацієнтів, які увійшли до дослідження без попередньої корекції, ДП відповідав структурній та хронометричній гіперкоагуляції:

t1=0.6 (0–1.2), КТА=62 (56,2–78,8), t3 = 5,2 (3,8–6,6) хв., ІКД = 58,64 (56,2–78,8), МА = 625 (572–668), t5 = 25,4 (19,2–31,8) хв., ІТС = 18,32 (14,7–25,8) (рис. 2 (1)). У 9 пацієнтів з медикаментозною корекцією порушень гемостазу в ВІТ, ГП відповідав помірній структурній та хронометричній гіпокоагуляції: t1=2,4 (1,8–3,6), КТА=16,9 (14,3–27,3), t3 = 16,8 (15,4–22,1) хв., ІКД = 18,76 (16,3–28,2), МА = 482 (472–502), t5 = 47,8 (38,8–51,2) хв., ІТС = 12,7 (9,8–16,2) (рис. 2 (2)). У цій групі протитромботичну профілактику проводили сулодексидом по 750 ЛЕ (ліпопротеїнліпазна одиниця) 3 рази на добу.

У групі з 9 пацієнтів з виявленою структурною та хронометричною гіперкоагуляцією для зниження виявленої високої агрегаційної активності формених елементів крові застосовували антиагреганти: ацетилсаліцилова кислота + магнію гідроксид (блокатор ЦОГ) у дозі 150 мг/через день та Дипіридамолом (блокатор аденози) 25–75 мг/день. Для корекції вірус-індукованих пошкоджень ендотелію, що більшою мірою визначають виявлені зміни ГП, використовували сулодексид [5, 6, 11, 12, 13, 14].

Вибрана комбінація препаратів була необхідною для потенціювання ефекту препаратів щодо судинної стінки та нормалізації процесів тромбіноутворення. В умовах терапії, що проводиться під контролем НПТЕГ через 2-у добу характеристики ГП вкладалися в референсні значення помірної гіпокоагуляції (рис. 2 (2)). Стан пацієнтів та показники НПТЕГ моніторувалися протягом 2-х місяців. Проведення зазначеної терапії забезпечувало підтримання ГП у межах референсних меж помірної гіпокоагуляції. У пацієнтів, які увійшли до дослідження, в гострому та періоді реконвалесценції не було зареєстровано ТДО. У всіх випадках після

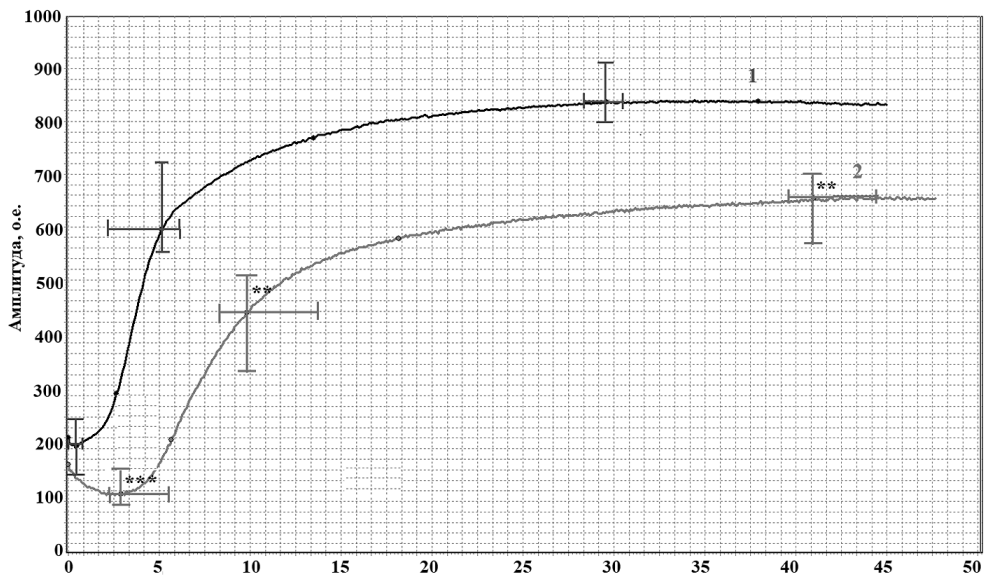


Рис. 2. Підбір персоналізованої таргетної терапії для корекції ГП у пацієнтки після перенесеного COVID-19. Графік 1 – без корекції ДП (n = 9). Графік 2 – з корекцією стану (n=18).

* – досягнутий рівень значущості $p \leq 0,05$; ** – досягнутий рівень значущості $p \leq 0,01$;

*** – досягнутий рівень значущості $p \leq 0,001$

закінчення 2-місячної реабілітації пацієнти суб'єктивно відзначали поліпшення самопочуття, зникнення задишки, тяжкості за грудиною, зменшення астеничного синдрому, нормалізацію сну, зниження міалгічних і суглобових болів, поліпшення когнітивних функцій, зниження тривоги, відновлення нюху.

Таким чином, корекція порушень системи гемостазу в гострому та періоді реконвалесценції має бути адресною, починатися у відділеннях ВІТ, продовжуватись у загальноотерапевтичних відділеннях та після виписки хворого зі стаціонару. Моніторинг фенотипу ГП за допомогою НПТЕГ (1–2 рази на добу) необхідний для персоналізованої корекції виявлених відхилень за допомогою антиагрегантів, ангіопротекторів, антикоагулянтів та інгібіторів фібринолізу. Ключовими критеріями підбору препарату, його дози, тривалості та режиму застосування є наступні характеристики НПТЕГ: t1 в хв, КТА в о.е., t3 в хв, ІКД в о. та ІРЛЗ в о.е.

Висновки

1. У гострий період інфекційного процесу зміни ГП, що оцінюється методом НПТЕГ, характеризувалися вимагають лікарської корекції варіантами порушень фібриногенезу: – хронометричною та структурною гіперкоагуляцією; – хронометричною гіперкоагуляцією та структурною гіпокоагуляцією; – хронометричною та структурною гіпокоагуляцією з гіперфібринолізом.
2. За відсутності медикаментозної корекції ДП у гострий період, на етапі реконвалесценції у всіх обстежених пацієнтів виявлено структурну та хронометричну гіперкоагуляцію на всіх етапах фібриногенезу.
3. Для персоналізованої корекції ДП застосовано метод НПТГ з оцінкою та моніторингом: при призначенні ангіопротекторів та антиагрегантів рівнів t1 та КТА, при призначенні антикоагулянтів величин t3 та ІКД, а при корекції фібринолітичної активності – значень ІПС, t5 та референсних даних нормокоагуляції: для: t1 = 2,4 [1,8–3,6] хв., для КТА = 16,9 [14,3–27,3] о.е., для t3 = 16,8 [15,4–22,1] хв., для ІКД = 18,76 [16,3–28,2] о.е., для МА = 482 [472–502] о.е., для t5 = 47, 8 [38,8–51,2] хв. і для ІПС = 12,7 [9,8–16,2] о.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болевич С.Б. // Сеченовский вестник. – 2020. – № 11(2). – С. 50–61. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
2. Временные методические рекомендации // Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. – 2021. – Версия 10, Москва.
3. Галстян Г.М. // Пульмонолог. – 2020. – № 30(5). – С. 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
4. Губкин А.В., Шабуров Р.И., Черемушкин С.В. [и др.] // Гематол. Трансфуз. – 2021. – № 1(7). – С. 90–97.
5. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А. [и др.] // Вест. рос. академии мед. наук. – 2012. – № 7(67). – С. 50–57.
6. Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Папышева О.В. [и др.] // Леч. Дело. – 2020. – № 2. – С. 66–72. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12213
7. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. Томск : Издательский Дом Томского государственного университета, 2016.
8. Удут В.В., Тютрин И.И., Соловьев М.А. [и др.] // Эксперим. и клин. Фармакология. – 2017. – № 80 (11). – С. 10–17.

9. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – № 75(23). – C. 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
10. Coleman Lewis S. *Advances // Bioscience and Biotechnology.* – 2012. – № 3. – C. 459–503. DOI: 10.4236/abb.2012.324065
11. Demopoulos C., Antonopoulou S., Theoharides T.C. // *BioFactors.* – 2020. – № 46(6). – C. 927–933. DOI: 10.1002/biof.1696
12. Ditano-Vázquez P., Torres-Peña J.D., Galeano-Valle F. [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – № 11(11). – C. 128–133. DOI: 10.3390/nu11112833
13. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G. [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2021. – C. 473–484. DOI: 10.1055/a-1414-5216
14. Patel R.V., Mistrya B.M., Shindeb S.K. [et al.] // *Eur J Med Chem.* – 2018. – № 15(155). – C. 889–904. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.06.053

REFERENCES

1. Bolevich, S. B. *Sechenovskiy Bulletin*, 2020, vol. 11(2), pp. 50–61. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
2. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection COVID-19, 2021, Version 10, Moscow.
3. Galstyan, G.M. *Pulmonol*, 2020, vol. 30(5), pp. 645–657. doi:10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
4. Gubkin, A.V., Shaburov, R.I., Cheremushkin, S.V., et al. *Hematol. Transfuz.*, 2021, vol. 1(7), pp. 90–97.
5. Tyurenkov, I.N., Voronkov, A.V., Slietzans, A.A., et al. *Vest. grew up academy of medical Sciences*, 2021, vol. 7 (67), pp. 50–57.
6. Kuznetsov, M.R., Reshetov, I.V., Papysheva, O.V., et al. *Lech. delo*, 2020, vol. 2, pp. 66–72. doi:10.24411/2071-5315-2020-12213
7. Tyutrin, I.I., Udut, V.V. *Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for diagnosing and correcting hemostatic disorders*, Tomsk: Tomsk State University Publishing House, 2016.
8. Udut, V.V., Tyutrin, I.I., Solovyov, M.A., et al. *Eksperim. and wedge. pharmacology*, 2017, vol. 80(11), pp. 10–17.
9. Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Jimenez, D., et al. *J Am Coll Cardiol.*, 2020, vol. 75(23), pp. 2950–2973. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
10. Coleman Lewis, S. *Advances. Bioscience and Biotechnology*, 2012, vol. 3, pp. 459–503. doi:10.4236/abb.2012.324065
11. Demopoulos, C., Antonopoulou, S., Theoharides, T.C. *BioFactors*, 2020, vol. 46(6), pp. 927–933. doi:10.1002/biof.1696
12. Ditano-Vázquez, P., Torres-Peña, J.D., Galeano-Valle, F., et al. *Nutrients*, 2019, vol. 11(11), pp. 128–133. doi:10.3390/nu11112833
13. Gonzalez-Ochoa, A.J., Raffetto, J.D., Hernández, A.G., et al. *Thromb Haemost.*, 2021, pp. 473–484. doi:10.1055/a-1414-5216
14. Patel, R.V., Mistrya, B.M., Shindeb, S.K., et al. *Eur J Med Chem.*, 2018, vol. 15(155), pp. 889–904. doi:10.1016/j.ejmech.2018.06.053

Надійшла до редакції 19.11.21

Рецензент проф. І.В. Савицький, дата рецензії 22.11.21

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ»

1. У журналі «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 10 сторінок, огляди – до 15 сторінок, оригінальні дослідження й інші види статей – до 10 сторінок, короткі повідомлення – до 2–3 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються матеріали за такими рубриками:

- 1) оригінальні дослідження;
- 2) проблеми анестезіології та інтенсивної терапії;
- 3) клінічні випадки;
- 4) експериментальна анестезіологія;
- 5) огляди;
- 6) матеріали з'їздів, конгресів, конференцій;
- 7) проблеми медичної освіти, підготовки та перепідготовки кадрів;
- 8) ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до журналу «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

6. Статті вітчизняних авторів супроводжуються направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій, які раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервала на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Times New Roman (Сур) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей – українська для вітчизняних авторів, російська й англійська – для авторів з інших країн.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- 1) індекс УДК;
- 2) ініціали та прізвище автора (авторів);
- 3) назва статті;
- 4) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- 5) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- 6) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- 7) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- 8) формулювання мети статті (постановка завдання);
- 9) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- 10) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- 11) література;
- 12) два резюме – російською мовою обсягом 600–800 друкованих знаків (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1200–1800 друкованих знаків (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

13. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

14. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

15. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 15 джерел, в оглядах – до 30. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

16. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 83G2:2G15. Другий – повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2GG5; 5 (129): 49–53. Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina A.A., Usol'tseva N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2GG9, p. 73–75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednepravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно вказувати всіх авторів літературного джерела, на яке посилаєтесь. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

17. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

18. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 3GG-6GG dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 2GG-3GG dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтю вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графіка виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

24. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

25. Статті для публікації направляти за адресою: 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2.

26. Контактний телефон 0967975979.

27. E-mail: aicjournal@gmail.com

28. Сайт aicjournal.com.ua

Редакційна колегія

Додаток до Правил підготовки статей
до журналу «Клінічна анестезіологія
та інтенсивна терапія»

ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів – вказуються всі автори наукової статті)*, декларую(ємо), що в статті *(назва наукової статті)* наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “CLINICAL ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE” JOURNAL

1. “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 10 pages, reviews – up to 15 pages, original and other types of articles – up to 10 pages, short reports – up to 2–3 pages are submitted.

3. Articles which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

- 1) Original research
- 2) Actual problems of anesthesiology and intensive care
- 3) Cases from practice
- 4) Experimental anesthesiology
- 5) Reviews
- 6) Materials of congresses
- 7) Problems of medical education, training and retraining
- 8) Anniversaries

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Clinical anesthesiology and intensive care” journal, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources. Authors also submit a Declaration on originality of the text of the scientific article, signed by all the authors (see Addition to the Manual of Article Style).

6. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Times New Roman (Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

7. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

8. The material of the article should be placed in the following order:

- 1) UDC index;
- 2) initials and the last name of the author (authors);
- 3) title of the article;
- 4) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- 5) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- 6) analysis of the modern researches and publications in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- 7) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- 8) formulation of the aim of the article (raising a task);
- 9) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;

- 10) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- 11) references;
- 12) two abstracts – in Russian up to 600–800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1200-1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

9. The abstract in English (all abstracts) should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

10. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

11. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

12. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

13. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews – about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

14. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 8302:2015. The other one – fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5 (129): 49–53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article – in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina A.A., Berezina E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnyye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73–75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Posledneepравitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in italic in transliteration with translation into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – English, name of publishing house – in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

15. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

16. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

17. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format). Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300-600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

18. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

19. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

20. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

21. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only type-setting and factual mistakes can be corrected.

22. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

23. The articles for the publication are sent to the address: 65082, Ukraine, Odesa, Valihovskyy lane, 2.

24. Contact number: 0967975979.

25. E-mail: aicjournal@gmail.com

26. Website aicjournal.com.ua

Editorial Board

DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patronymic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, *absent* improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine "On Higher Education".

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate's and doctoral dissertations have the proper references.

I'm(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal scientific article publication in the scientific journals of the Odessa National Medical University.

Date

Signature(s)

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

Друкується за рішенням Вченої ради
Міжнародного європейського університету

Printed by the resolution of Academic Council
of the International European University

Klinična anesteziologîâ ta intensivna terapiâ. Clinical Anesthesiology and Intensive
Care [Text] : science journal / founders the International European University,
Public Organization "The Odesa Scientific and Practical Society of Hemostasiology,
Anesthesiology and Intensive Care", 2012: Kyiv: IEU, 2021

**Науковий журнал «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія»
Scientific Journal «Clinical Anesthesiology and Intensive Care»**

№ 2 (18) 2021

ISSN 2411-9164 (Print)

ISSN 2616-5945 (Online)

DOI 10.31379/2411.2616.18.2

Передплатний індекс 86806

Адреса редакції: 03187, Україна, м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 42В

Телефон: +38 (098) 841 85 20. **E-mail:** caicjournal@ieu.kiev.ua

Web-сайт: journals.ieu.kiev.ua/index.php/caic

Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 19036-7916Р

Підписано до друку 24.12.21. Формат 70x100/16. Папір офсетний

Обл.-вид. арк. 7,8. Тираж 200. Замовлення 0422/141

Видано Міжнародним європейським університетом

03187, м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 42В.

Видавничий дім «Гельветика»

65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1

Телефон: +38 (048) 709 38 69, +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08

E-mail: mailbox@helvetica.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 6424 від 04.10.2018 р.