

ПЛАНОВЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ ИНФИЦИРОВАННЫХ COVID-19

Тимербулатов В.М., Валишин Д.А., Тимербулатов Ш.В.*

ФГБУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

DOI: 10.25881/20728255_2024_19_1_130

Резюме. Значительное увеличение количества так называемых «отложенных» пациентов, которым плановые операции переносились на более поздние сроки, после острой фазы ближе к постпандемической фазе COVID-19, создает серьезные проблемы для систем здравоохранения различных стран, вынуждает хирургов предпринимать более активную стратегию для лечения этих пациентов и предотвращения их дальнейшего роста. Известно, что в настоящее время по различным оценкам, в мире накопилось 28 миллионов отложенных операций в пиковый период пандемии COVID-19. Существует также проблема оказания плановой хирургической помощи пациентам, перенесшим бессимптомную форму новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. До сегодняшнего дня остается недостаточно ясной степень безопасности пациентов, медперсонала, перенесших бессимптомную или симптомную формы COVID-19. Большинство исследователей полагают, что отбор больных для плановых операций и оперативных вмешательств должен основываться на всесторонней, комплексной (в т.ч. лабораторной, инструментальной) оценке состояния пациентов, перенесших COVID-19, и операции должны выполняться с соблюдением противоэпидемических мер, использованием средств индивидуальной защиты медперсоналом и пациентами.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, отбор к плановым оперативным вмешательствам, предоперационное обследование, сроки до операций.

Введение

Предоперационная оценка состояния пациентов и прогноз риска предстоящих хирургических вмешательств — основа для обеспечения пациентов безопасной хирургией и особенную актуальность они приобретают в условиях пандемии SARS-CoV-2. Последние данные литературы свидетельствуют об ухудшении клинических результатов хирургических вмешательств, увеличении частоты послеоперационных осложнений и летальности [1].

Значительное увеличение числа так называемых «отложенных» пациентов, которым плановые операции переносились на более поздние сроки, вынуждает хирургов принимать более активные действия для их лечения и, соответственно, препятствовать их дальнейшему росту. Несмотря на сокращение числа инфицированных и больных COVID-19 и улучшения эпидемиологической ситуации, хирургическая служба вынуждена продолжать свою работу в условиях ограничительных мер, соблюдения мер безопасности пациентов и медицинского персонала (использование СИЗ-ов, мер изоляции, предоперационного скрининга SARS-CoV-2). Остается не совсем ясной степень безопасности пациентов, медперсонала, «выздоровевших» после перенесенного COVID-19.

ELECTIVE SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Timerbulatov V.M., Valishin D.A., Timerbulatov Sh.V.*

Bashkir State Medical University, Ufa

Abstract. A significant increase in the number of so-called «deferred» patients for whom planned operations were postponed to a later date after the acute phase closer to the post-pandemic phase of COVID-19 creates serious problems for the health care system of various countries, forcing surgeons to take a more proactive strategy to treat these patients and prevent them further growth. It is known that currently, according to various estimates, the world has accumulated 28 million deferred operations during the peak period of the COVID-19 pandemic. There is also the problem of providing routine surgical care to patients who have had an asymptomatic form of the new SARS-CoV-2 coronavirus infection. Until today, the degree of safety of patients, medical personnel who have undergone asymptomatic or symptomatic forms of COVID-19 remains insufficiently clear. Most researchers believe that the selection of patients for planned surgical interventions should be based on a comprehensive, comprehensive assessment of the condition of patients who have undergone COVID-19, and operations should be performed in compliance with anti-epidemic measures, the use of personal protective equipment by medical personnel and patients.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19, selection for planned operations, preoperative examination, terms before operations.

В настоящее время по различным оценкам в мире накопилось 28 млн. отмененных операций в пиковый период пандемии COVID-19 [2].

Хотя, с одной стороны существует реальная потребность и необходимость в их выполнении, с другой — опасения по поводу риска второй волны пандемических вспышек и потенциального распространения инфекции при возобновлении лечебных мероприятий. В период пандемии основной упор сделан на неотложные меры оказания медицинской, в том числе хирургической помощи [3], и практически не рассматривались проблемы постпандемической фазы [4]. По мере снятия ограничений, открытия общества, стратегия борьбы с «тихой» (бессимптомной) COVID-19 инфекцией становится актуальной проблемой [5–7].

Необходимо отметить, что существующие тесты имеют низкую специфичность при бессимптомной форме инфекции, количество ложноотрицательных результатов встречается слишком часто [8–9]. Вирус SARS-CoV-2, судя по существующим моделям, вероятно, будет циркулировать среди населения в течение значительного времени, [10] и даже самые эндемичные регионы далеки от коллективного иммунитета [11–12].

* e-mail: timerm@yandex.ru

Вопросы планирования плановых операций

Для планирования хирургических вмешательств необходимо более глубокое знание частоты последствий периоперационных осложнений при новой коронавирусной инфекции, а оказание срочной хирургической помощи и отслеживание отставания, отсрочки плановых операций должны быть сбалансированы с системными рисками на уровне пациента с COVID-19 в периоперационном периоде [13].

В одном недавнем исследовании показано, что смерть наступала у каждого четвертого из всех, перенесших операцию, а легочные осложнения были у половины пациентов, переболевших или инфицированных SARS-CoV-2 в периоперационном периоде [14].

Бессимптомные («молчаливые») носители COVID-19 представляют особый риск в борьбе с пандемией [5; 15; 16].

Сложно оценить и прогнозировать частоту периоперационных осложнений и летальности в глобальном масштабе или регионе мира, как и число хирургических вмешательств в системах здравоохранения, так как не существует универсальных определений, кодирования или регистров, используемых в регионах для точного сравнения [17].

Глобальные оценки хирургических операций непостоянны и трудны для оценки, но ежегодно выполняется более 300 млн. операций [18]. Частота хирургических вмешательств наиболее высока в развитых странах, включая амбулаторные и стационарные, плановые и экстренные операции, в то же время риск этих вмешательств не может быть равномерно распределён по типам операций и их срочности [14; 20].

Снижение риска хирургических вмешательств у пациентов с COVID-19, в том числе с бессимптомными формами, возможно за счёт уменьшения или даже отмены операций, но в долгосрочной перспективе это приведет к увеличению объема невыполненных, отложенных операций. В некоторых странах проводят тестирование на SARS-CoV-2 всех желающих, хотя, как уже выше отмечалось, точность тестирования остаётся на не очень высоком уровне, особенно у пациентов с бессимптомными формами инфекции. Известно, что в США самый высокий уровень тестирования на душу населения в мире, но летальность ниже в Канаде [21] и можно полагать, что тестирование или возможности тестирования не связаны с предотвращением распространения или не являются единственной стратегией смягчения последствий, необходимой для профилактики летальности.

Хирургические вмешательства сами по себе сопряжены с риском осложнений, летальность составляет в среднем 4% до выписки из больницы и 8% в отделениях интенсивной терапии после общехирургических операций [22]. Почти три четверти осложнений и летальности в исследованиях CovidSurg были связаны с экстренной операцией, но это может отражать и высокую степень отмены плановых операций в течение этого периода [14].

Однако имеющиеся данные о пациентах с COVID-19, свидетельствуют о чрезмерном риске летальности [14; 20].

Пока неизвестно, хирургическое вмешательство способствует или вызывает усиленную воспалительную реакцию. Описан чрезмерный цитокиновый шторм и нарушение системы комплемента при тяжелой форме COVID-19 [23; 24].

Важно также отметить, что легочные осложнения стали причиной у 80% всех послеоперационных летальных исходов [25; 26], и это необходимо учитывать при планировании операций. Также риск ухудшения состояния, неблагоприятного исхода, потери функции из-за отсрочки или отмены операции должны быть сбалансированы с риском периоперационных побочных эффектов [3]. При планировании хирургического вмешательства следует учитывать предполагаемое влияние осложнений на восстановление после операции, а также то, с чем мы можем столкнуться при последующей волне пандемии.

COVID-19 и хирургические риски

В литературе мало публикаций, посвящённых возможному влиянию данной инфекции на хирургические риски и выздоровление пациентов после операций.

Как известно, COVID-19 вызывает мультиорганное системное поражение, нередко тяжёлое, и пациенты длительное время находятся в стационаре на лечении, и в последующем у ряда больных возникают пост-ковидные синдромы, которые необходимо учитывать при отборе пациентов на плановую операцию [1].

Исследованиями показан высокий потенциал осложнений и летальности у пациентов при хирургических вмешательствах при наличии у них новой коронавирусной инфекции независимо от возраста или наличия сопутствующих заболеваний [27; 28].

До настоящего времени опубликовано мало работ и отсутствуют протоколы (рекомендации) для предоперационной оценки пациентов, у которых были положительные тесты на SARS-CoV-2, но в последующем выздоровевших. Недавно опубликован вариант протокола предоперационного анализа состояния пациентов, ранее перенесших COVID-19. Клинические проявления COVID-19 включают дыхательную недостаточность, кардиомиопатию, аритмию, почечную недостаточность, включая необходимость гемодиализа, нарушения функции печени, тромбоэмболическую болезнь, эндотелиальную дисфункцию, неврологические нарушения.

Лечебные мероприятия при данной инфекции часто ограничиваются поддерживающей (симптоматической) терапией, к примеру, оптимальная антикоагулянтная терапия и продолжительность лечения при ассоциированной с COVID-19 коагулопатии всё ещё находятся в стадии изучения [29].

Пребывание в стационаре пациентов с COVID-19, включая период нахождения в ОРИТ на механической вентиляции легких, иногда длится от недели до месяцев,

что может привести к значительному декомпенсированию, что в свою очередь способствует слабости пациентов и неудовлетворительным результатам [1].

Как предикторы тяжести заболевания были идентифицированы некоторые лабораторные данные и биомаркеры, которые могут быть использованы при оценке выздоровления и остающихся или продолжающихся рисков после острой фазы COVID-19 [29–32].

Описываемое в последнее время патологическое состояние как «пост-ковид-синдром» у пациентов, не имеющих вирусной инфекции, характеризуется оставшимися побочными эффектами COVID-19, включая декондиционирование и воспаление [33].

Как и при многих других вирусных инфекциях, эти поствирусные симптомы могут включать сильную усталость, головные боли, нарушение памяти, трудности с концентрацией внимания и депрессию. К примеру, отдаленные побочные эффекты после атипичной пневмонии, характеризуются усталостью, миалгией, слабостью, депрессией, нарушением сна. Они были описаны еще в 2011 г. после вспышки коронавирусной инфекции в 2003 г. [33]. Описаны также симптомы сходные с синдромом хронической усталости после мононуклеозной инфекции, с дефицитом памяти и концентрации внимания, глубоким истощением после физической нагрузки [34].

Различные воспалительные синдромы и реакции были описаны у выздоровевших пациентов с COVID-19, а также у пациентов, страдающих от неврологических осложнений (судороги, синдром Гийена-Барре, острый диссеминированный энцефаломиелит) [35–37].

Аутоиммунные заболевания, такие как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и аутоиммунная гемолитическая анемия у взрослых, детский мульти-системный воспалительный синдром, развиваются у пациентов от нескольких дней до недель после выздоровления [38–40] и восстановление после COVID-19 может быть медленным, пока мало что известно о долгосрочных исходах.

Сроки выполнения плановых операций

При определении сроков выполнения плановых хирургических вмешательств после перенесённого COVID-19 можно учитывать время восстановления организма после сложных, тяжёлых других заболеваний [1]. Так, рекомендуемое время ожидания после острого инфаркта миокарда составляет 8 недель [41], для инсульта абсолютное минимальное время восстановления — 3 месяца, хотя риск продолжает снижаться значительно до 9 месяцев [42; 43].

Данные о соответствующих сроках после выздоровления при инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) до хирургического вмешательства ограничены для взрослых пациентов. В исследовании, посвящённом послеоперационным осложнениям у пациентов, перенесших ИВДП с лихорадкой, требующих медикаментозного лечения в течение месяца до операции, послеоперационные

осложнения, особенно респираторные, были выше, чем у пациентов, у которых инфекция была недавно [44].

Однако, в виду отсутствия изучения других временных интервалов, возможно, судить о значительном снижении риска осложнений при превышении этих сроков 1 месяца до операции или более короткий срок увеличить частоту осложнений. Было выявлено, что гиперреактивность дыхательных путей сохраняется до 6 недель после ИВДП [45].

Факторы, влияющие на операционную оценку, включают время от клинического выздоровления от COVID-19, функциональное состояние пациента, респираторный статус, результаты визуализации и лабораторных исследований для определения готовности пациента к плановой или не экстренной операции [1].

Больные, имеющие в анамнезе положительный тест SARS-CoV-2 перед плановой операцией под общим обезболиванием, сначала должны пройти комплексное обследование. Минимальные требования перед операцией включают полное разрешение симптомов COVID-19 и адекватное время клинического восстановления. Рекомендуется минимальное время выздоровления в 4 недели для пациентов с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2 и 6–8 недель для пациентов с симптоматической COVID-19 [1]. Причём важно выяснить в анамнезе детали течения новой коронавирусной инфекции у пациента, признаки, симптомы потенциальных субклинических осложнений COVID-19, определить, вернулся ли пациент к своему исходному состоянию здоровья, оценить функциональные возможности организма, уровень сатурации. Пациентам старше 65 лет или нуждающимся в госпитализации для лечения COVID независимо от возраста проводят оценку по Эдмонтонской системе оценки симптомов ESAS (The Edmonton Symptom Assessment System), включающий анализ 9 симптомов: слабость, боль, тошнота, подавленность, чувство тревоги, потеря аппетита, сонливость, одышка, общее плохое самочувствие [46].

Больной оценивает выраженность каждого из указанных симптомов в баллах с помощью цифровой оценочной шкалы от 0 до 10 баллов (0 — отсутствие симптомов, 10 — симптом настолько выражен, насколько можно себе представить). Применяют следующую градацию степеней тяжести: 1–3 балла незначительно выраженные симптомы, 4–6 баллов — умеренно выраженные симптомы, 7–10 баллов — значительно выраженные симптомы. При баллах >4 необходим контроль симптомов, при >7 — усиленное внимание к анализу симптомов, более активная лечебная тактика [46].

В дополнение к этим данным проводится объективное тестирование, основанное на тяжести течения у пациента с COVID-19, сложности хирургического вмешательства и необходимости в общей анестезии (Табл. 1). Указанные тесты необходимы для оценки сердечно-лёгочной функции, свертывания крови, маркеров воспаления, состояния питания. Учитывая результаты вышеупомянутых исследований, что COVID-19 может

Табл. 1. Протокол предоперационной оценки пациентов, переболевших COVID-19, в зависимости от характера планируемой операции и степени тяжести заболевания (N.Bui et al, 2020) [1]

Тест	Малые операции и/или без общей анестезии		Большие операции	
	Бессимптомная COVID-19	Симптомная COVID-19	Бессимптомная COVID-19	Симптомная COVID-19
Рентгенография грудной клетки	Нет – если при исследовании легкие и насыщение O ₂ были нормальными	Нет – если при исследовании легкие и насыщение O ₂ были нормальными	Да	Да
ЭКГ	Да	Да	Да	Да
Эхо-КГ	Нет – если сердце и жизненно важные функции в норме	Нет – если сердце, NT-pro-BNP и жизненно важные функции в норме	Нет – если сердце, NT-pro-BNP и жизненно важные функции в норме	Да
Метаболический обмен	Да	Да	Да	Да
Анализ крови развернутый	Да	Да	Да	Да
АЧТВ	Нет	В зависимости от тяжести заболевания**	Да	Да
Д-димеры	Да	Да	Да	Да
Фибриноген	Нет	В зависимости от тяжести заболевания	Да	Да
NT-pro-BNP*	Нет	Да	Да	Да
ЛДГ, ферритин, преальбумин	Нет	В зависимости от тяжести заболевания**	Нет	В зависимости от тяжести заболевания**

Примечание: * — NT-pro-BNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид; ** — имеется в виду тяжесть перенесенной COVID-19.

вызывать нарушения в этих системах, патологические значения могут сигнализировать о неполном разрешении заболевания, и это может увеличить риск интра- или послеоперационных осложнений. В отдельных исследованиях показана корреляция между тяжестью заболеваний у выздоровевших пациентов с COVID-19 и снижением диффузионной способности монооксида углерода [47; 48], но до сих пор неясно его клиническое значение в отношении периоперационных исходов, и тесты легочной функции (PFT) исследовать не обязательно, кроме торакальных операций.

После такого объема предоперационного обследования и оценки их результатов, пациенты с нормальными результатами могут продолжить лечение после минимального периода ожидания. При любых значительных отклонениях результатов исследования необходимо междисциплинарное обсуждение и консультации других специалистов.

У выписанных пациентов с COVID-19 из стационара наиболее частым видом нарушения функции лёгких является угнетение диффузионной способности, определяемой по показателю монооксида углерода (DLCO), далее рестриктивные вентиляционные дефекты, выраженность которых зависит от тяжести перенесенной вирусной инфекции [48].

При COVID-19 лёгкие — наиболее часто поражаемый орган [29; 49]. К патологическим изменениям относятся диффузное разрушение альвеолярного эпителия, повреждение капилляров, образование гиалиновой мембраны, разрастание фиброзной ткани в альвеолярной перегородке и уплотнение (консолидация) легких. Известно, что у выздоровевших пациентов с коронавирусной пневмонией могут сохраняться повреждение легких, нарушение функ-

ции лёгких, которые могут длиться месяцами, даже годами [48], в частности сохранение снижения DLCO в течение 0,5–2 лет у 15,5–43,3% пациентов [50–52].

Это также было показано у 37% пациентов, перенесших MERS [53].

На основании исследования 343 пациентов с COVID-19 показано, что уровень Д-димеров может прогнозировать летальность у этих пациентов [31], точкой отсчёта для прогноза госпитальной летальности считали уровень д-димера в 2,0 мкг/мл с чувствительностью 92,3%, специфичностью 83,3%, пациенты с уровнем Д-димеров более 2,0 мкг/мл (n = 67) имели более высокий уровень летальности по сравнению с пациентами с уровнем Д-димеров <2,0 мкг/мл (12/67 против 1/267, p<0,001), коэффициент опасности 51,5; 95% ДИ:12,9-206,7) и, таким образом, уровень Д-димеров >2,0 мкг/мл (четырёхкратное увеличение) может точно прогнозировать внутрибольничную летальность у пациентов с COVID-19.

Частота легочных осложнений и летальности у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на фоне периоперационной инфекции SARS-CoV-2, было изучено в международном когортном исследовании COVIDSurg. [14]. Исследованию подвергнуты пациенты из 24 стран, у которых была подтверждена инфекция SARS-CoV-2 в течение 7 дней до или 30 дней после операции. Анализ включал 1128 пациентов, из которых 835 (74%) перенесли экстренную операцию, 280 (24,8%) — плановую операцию. Инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена до операции у 294 (26,1%) пациентов. 30-дневная летальность составила 23,8% (268 из 1128), легочные осложнения возникли у 577 (51,2%) из 1128 пациентов, тридцатидневная летальность у этих пациентов составила 38,0% 219 из 577. 30-дневная летальность была связана с мужским полом (ОШ 1,75

(95% ДИ 1,28-2,40), $p < 0,0001$), возрастом в 70 лет и старше (ОШ 2,30 (95% ДИ 1,65-3,22), $p < 0,0001$), баллы 3–5 по шкале ASA по сравнению с 1–2 баллами (ОШ 2,35 (95% ДИ 1,57-3,53), $p < 0,0001$), онкологическими заболеваниями или акушерским диагнозом (ОШ 1,55 (95% ДИ 1,01-2,39), $p = 0,046$). Таким образом, послеоперационные легочные осложнения возникают у половины пациентов с периоперационной инфекцией SARS-CoV-2 и связаны с высокой летальностью.

Для оценки риска госпитализации в хирургические отделения и развития послеоперационных осложнений у пациентов с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2 были предложены две модели их прогнозирования: статистическая и стохастическая [13]. Первая модель позволяет прогнозировать базовую частоту инфицирования (R-rate) и валовую популяционную частоту хирургических вмешательств, а во второй модели рассматривается динамика распространенности COVID-19 и фиксированная популяционная частота хирургических вмешательств. Обе модели позволяют получить информацию о показателях операционного риска в течение 24-хмесячного периода, так для США смоделированные показатели составили 92000 (UI 68000-124000) легочных осложнений и почти 30000 (UI 22000-40000) смертей, для Европы — 131000 (UI 97000-178000) и почти 47000 (UI 34000-63000) соответственно, для Великобритании модель предполагала среднее ежегодное число операций у пациентов с бессимптомной COVID-19 в диапазоне от 25 до 90, накапливая около 18000 (UI 13700-25300) послеоперационных легочных осложнений и 6400 (UI 4600-8600) смертей, в целом в мире даже при низких показателях хирургических вмешательств — 1,2 млн. легочных осложнений и 350000 смертельных случаев.

При радиологическом исследовании лёгких пациентов с COVID-19 при выписке из стационара, нарушения функции лёгких, как правило, выявляются [10; 29]. Стабилизация симптомов и разрешение изменений со стороны лёгких наступает через 3 месяца после выписки из стационара при новой коронавирусной инфекции [54].

Заключение

Таким образом, значительное увеличение числа «отложенных» пациентов, которым плановые операции переносились на более поздние сроки, после острой фазы — ближе к постпандемической фазе COVID-19, вынуждает хирургов принимать более активные действия для их лечения и предупреждения дальнейшего роста. В то же время, до сегодняшнего дня остаётся недостаточно ясной степень безопасности пациентов, медперсонала, перенесших бессимптомные или симптомные формы новой коронавирусной инфекции. Поэтому, отбор больных для плановых оперативных вмешательств должен проводиться на основе всесторонней, комплексной, в т.ч. лабораторной, инструментальной оценки состояния пациентов, перенесших COVID-19, а выполнение операций в условиях соблюдения противоэпидемических

мер, использованием средств индивидуальной защиты медперсоналом и пациентами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bui N., Coeter M., Schenning KJ, O'Glasser A.Y. Preparing previously COVID-19-positive patients for elective surgery: a framework for preoperative evaluation. *Perioperative medicine*. 2021; 10: 4. doi: 10.1186/S13741-020-00172-2.
2. Nepogodiev D, Bhangu A. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *Br J Surg*. 2020. doi: 10.1002/bjs.11746.
3. Prachand VN, Milner R, Angelos P, et al. Medically necessary, time-sensitive procedures: a scoring system to ethically and efficiently manage resource scarcity and provider risk during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Surg*. 2020; 231: 281-288.
4. Soreide, Hallett, Matthews JB, et al. Immediate and long-term impact of the COVID-19 pandemic on delivery of surgical services. *Br J Surg*. 2020. doi: 10.1002/bjs.11670.
5. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2158-2160.
6. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med*. 2020; 173: 362-367.
7. Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*. 2020; 368: 489-493.
8. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False negative tests for SARS-CoV-2 infection — challenges and implications. *N Engl J Med*. 2020; 283: e38.
9. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*. 2020; 369: m 1808.
10. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 2020; 368: 860.
11. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020; 396: 313-319.
12. Pollán M, Pe rez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020; 396: 535-544.
13. Soreide K, Yaqub S, Hallett Jetal. A Risk Model of Admitting Patients With Silent SARS-CoV-2 Infection to Surgery and Development of Severe Postoperative Outcomes and Death. *Annals of Surgery*. 2021; 273(2): 208-216. doi:10.1097/SLA.0000000000004583.
14. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV.2 infection an international cohort study, *Lancet*. 2020, 396: 27-38.
15. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic transmission, the Achilles heel of current strategies to control Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2158-2160.
16. Graham LA, Maldonado YA, Tomkins LS, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 Transmission from Community Contacts in Healthcare Workers. *Ann Surg*. 2020. doi: 10.1097/SLA.0000000000003968.
17. Holmer H, Bekele A, Hagander L, et al. Evaluating the collection, comparability and findings of six global surgery indicators. *Br J Surg*. 2019; 106: e138-150.
18. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in *Bull World Health Organ*. 2016; 94: 201-209.
19. Omling E, Jarnheimer A, Rose J, et al. Population-based incidence rate of inpatient and outpatient surgical procedures in a high-income country. *Br J Surg*. 2018; 105: 86-95.
20. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EclinicalMedicine*. 2020. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100331.
21. Pettengill MA, McAdam AJ. Can we test our way out of the COVID-19 pandemic? *J Clin Microbiol*. 2020. doi: 10.1128/JCM.02225-20.
22. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012; 380: 1059-1065.

23. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020; 53: 19-25.
24. Holter JC, Pischke SE, de Boer E, et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2020; 117: 25018-25025.
25. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Global Health*. 2020; 8: E1003-E1017.
26. Dowd JB, Andriano L, Brazel DM, et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2020; 117: 9696-9698.
27. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey J, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet* 2020, 396(10243): 27-38.
28. Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, et al. Factors associated with surgical mortality and complications among patients with and without coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg*. 2020; 155(8): 691-702.
29. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-62.
30. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020, 92: 791-6.
31. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020, 18: 1324-9.
32. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844-7.
33. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case controlled study. *BMC Neurol*. 2011; 11(37).
34. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease — a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. 2019; 14(20): 62.
35. Carroll E, Neumann H, Agüero-Rosenfeld ME, et al. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2020, 61: e135-9. doi: 10.1111/epi.16683.
36. Chan M, Han SC, Kelly S, Tamimi M, Giglio B, Lewis A. A case series of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 infection in New York (published online ahead of print). *Neurol Clin Pract*. 2020. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000880.
37. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, Saitta L, Rolla C, Roccatagliata L, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7(5): e797.
38. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andres E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19. *N. Engl. J Med*. 2020; 382: e43.
39. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16: 413-4. doi: 10.1038/541584-020-0448-7.
40. Lazarian G, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br. J. Haematol*. 2020. doi: 10.1111/bjh.16794.
41. Livhits M, Ko CY, Leonardi MJ, et al. Risk of surgery following recent myocardial infarction. *J Vascular Surg*. 2011; 253(5): 857-64.
42. Mehdi Z, Birns J, Partridge J, et al. Perioperative management of adult patients with a history of stroke or transient ischaemic attack undergoing elective non-cardiac surgery. *Clinical medicine*. 2016; 16(6): 535-40.
43. Jørgensen ME, Torp-Pedersen Gislason GH, et al. Time elapsed after ischaemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. *JAMA*. 2014; 312: 269-77.
44. Canet J, Sanchis J, Briones Z, et al. Recent acute respiratory tract infection in adults is a significant risk factor of postoperative complications. *Eur J Anesthesiol*. 2008; 25: 72-3.
45. Aquilina AT, Hall WJ, Douglas RG Jr, et al. Airway reactivity in subjects with viral upper respiratory tract infections: the effects of exercise and cold air. *Am Rev Respir Dis*. 1980; 122(1): 3-10.
46. Bruera E, Kuehn N, Miller M, et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): A simple method for the assessment of palliative care patients. *Journal of Palliative Care*. 1991; 7: 6-9.
47. Zhao Y, Shang Y, Song W, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *Lancet*. 2020; 25: 100463.
48. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020, 55(6): 2001217.
49. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 420-422.
50. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005; 60: 401-409.
51. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest* 2005; 128: 2247-2261.
52. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010; 15: 543-550.
53. Park WB, Jun KI, Kim G, et al. Correlation between pneumonia severity and pulmonary complications in Middle East respiratory syndrome. *J Korean Med Sci*. 2018; 33: e169.
54. Zhao Y, Shang Y, Song W, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. 2020. Published Elsevier Ltd. doi: 10/1016/j.eclinm.2020.100463.