

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Головатая М.В.^{1,2}

¹ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодарский филиал, Краснодар, e-mail: office@okocentr.ru;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: corpus@ksma.ru

Цель исследования – с помощью метода измерения индивидуальной чувствительности периферического хеморефлекса оценить возможность прогнозирования течения эпидуральной анестезии, рассчитать риск возникновения интраоперационных критических инцидентов и послеоперационных осложнений. Рассматривались плановые операции, 62 гинекологические пациентки – проспективное наблюдательное слепое исследование. При проведении пробы с задержкой дыхания определяли уровень чувствительности периферического хеморефлекса по времени произвольного порогового апноэ. Способ прогнозирования течения эпидуральной анестезии, при котором определяется индивидуальная чувствительность периферического хеморефлекса, имеет высокую достоверность, чувствительность и специфичность. У пациенток с величиной произвольного порогового апноэ равной или менее 32 с имеется высокая вероятность развития интраоперационных критических инцидентов и послеоперационных осложнений. Частота встречаемости гипотензии составила 17,7 %: в группе пациенток высокого риска – 33,3 %, в группе низкого риска – 3,1 %; частота послеоперационной тошноты и рвоты – 11,3 %: в группе пациенток высокого риска – 20 %, в группе низкого риска – 3,1 %. Высокая чувствительность периферического хеморефлекса позволяет прогнозировать нестабильность гемодинамики во время анестезии и возникновение послеоперационной тошноты и рвоты в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: чувствительность периферического хеморефлекса, критические инциденты, гинекологические пациентки, эпидуральная анестезия.

PREDICTION THE COURSE OF EPIDURAL ANESTHESIA: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL BLINDED STUDY

Golovataya M.V.^{1,2}

¹S. Fedorov Eye Microsurgery State Institution, Krasnodar branch, Krasnodar, e-mail: office@okocentr.ru;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru

The purpose of the study is to use the method of measuring the individual sensitivity of the peripheral chemoreflex to evaluate the possibility of predicting the course of epidural anesthesia, to calculate the risk of intraoperative critical incidents and postoperative complications. Material and methods of research: planned operations, 62 gynecological patients. Prospective observational blind study. When performing a breath-hold test, the level of sensitivity of the peripheral chemoreflex was determined by the time of arbitrary threshold apnea. Research results and conclusions. A method for predicting the course of epidural anesthesia, which determines the individual sensitivity of the peripheral chemoreflex, has high reliability, sensitivity and specificity. Patients with a voluntary threshold apnea value equal to or less than 32 seconds have a high probability of developing intraoperative critical incidents and postoperative complications. The incidence of hypotension was 17.7 %: in the group of high-risk patients – 33.3 %, in the low-risk group – 3.1 %; the frequency of postoperative nausea and vomiting is 11.3 %: in the group of high-risk patients – 20 %, in the low-risk group – 3.1 %. High sensitivity of the peripheral chemoreflex allows predicting hemodynamic instability during anesthesia and the occurrence of postoperative nausea and vomiting in the postoperative period.

Keywords: sensitivity peripheral chemoreflex, critical incidents, gynecological patients, epidural anesthesia.

Несмотря на все достижения современной анестезиологии, все еще остаются нерешенными многие проблемы: одна из них – прогнозирование течения анестезии и предупреждение возникновения критических инцидентов и осложнений во время анестезии и в послеоперационном периоде. В настоящее время существует множество шкал и систем прогнозирования, но все еще невозможно предсказать риск в каждой конкретной клинической

ситуации. Необходимо произвести поиск метода обследования, который сможет дать точную оценку состояния пациента и его индивидуальной стрессорной устойчивости, то есть насколько адекватно смогут отреагировать адаптационные механизмы компенсации конкретного человека на операционный стресс.

Метод оценки чувствительности периферического хеморефлекса с помощью проведения пробы с пороговой задержкой дыхания является одним из перспективных способов прогнозирования. Этот метод является простым и безопасным, он дает возможность получения объективных сопоставимых данных и способен оценить индивидуальный уровень стрессорной устойчивости [1, 2].

Цель исследования – с помощью метода измерения индивидуальной чувствительности периферического хеморефлекса оценить возможность прогнозирования течения эпидуральной анестезии, рассчитать риск возникновения интраоперационных критических инцидентов и послеоперационных осложнений.

Материалы и методы исследования

Проспективное наблюдательное слепое исследование. Количество пациенток в исследовании – 62, их средний возраст был в пределах $40,4 \pm 7,1$ лет. Всем пациенткам выполнялись плановые гинекологические операции лапаротомическим доступом в условиях эпидуральной анестезии (ЭА) с седацией (надвлагалищная ампутация матки с придатками или без, экстирпация матки). Длительность операций – $51,2 \pm 18,1$ мин. По классификации ASA физический статус пациенток – 1–2 класс. Данное исследование было одобрено решением независимого локального этического комитета Кубанского государственного медицинского университета (протокол № 48 от 20.02.2017).

Из исследования исключались пациентки с массивным интраоперационным кровотечением и в состоянии гиповолемии. В исследование не включались пациентки с ожирением (ИМТ более 30 кг/м^2), а также имеющие неврологические и психические заболевания.

Оценка чувствительности периферического хеморефлекса (ЧПХ) измерялась по продолжительности произвольного порогового апноэ (ППА) при проведении пробы с задержкой дыхания. Измерение производилось трехкратно за день до операции перед применением премедикации. Продолжительность ППА измерялась от начала пробы с задержкой дыхания до рефлекторных сокращений диафрагмы, которые определяли с помощью пальпации [1].

Для премедикации назначался феназепам (1 мг на ночь и утром). Индукция ЭА проводилась 1 % ропивакаином (120–150 мг) в предварительно катетеризированное эпидуральное пространство. Поддержание анестезии – 0,2 % ропивакаином со скоростью 8–

10 мл/ч. Уровень и адекватность блока оценивались через 10–20 мин после индукции ЭА. Для седации применяли 1 % раствор пропофола $0,3\text{--}1,4 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$. Во время анестезии по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists) оценивали глубину седации.

В исследовании документировались критические инциденты (КИ) и послеоперационные осложнения: гемодинамические (гипотензия, гипертензия, брадикардия, аритмия и тахикардия), респираторные (гипоксемия, гиперкапния, потребность в ИВЛ), метаболические (гипотермия), интраоперационная и послеоперационная тошнота и рвота. Интенсивность боли в ближайшем послеоперационном периоде оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

При проведении ЭА проводился стандартный мониторинг, артериальное давление (АД) измеряли осциллометрическим неинвазивным методом с помощью монитора. Ударный индекс (УИ) и сердечный индекс (СИ) оценивался неинвазивным методом расчета времени передачи пульсовой волны (esCCO) монитором Nihon Kohden (Nihon Kohden Corporation, Япония) [3], а общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) рассчитывалось расчетным методом.

Если во время анестезии происходило снижение среднего АД в течение 30 мин после индукции ЭА до 60 мм рт. ст. у пациенток без гипертонической болезни или до 70 мм рт. ст. у пациентов с артериальной гипертензией и/или понижение среднего АД более чем на 30 % от исходного значения за 10 мин [4], то это считалось гипотензией. В случае гипотензии для стабилизации артериального давления использовали вазопрессоры – внутривенное болюсное введение фенилэфрина в дозе 50–150 мкг в зависимости от уровня снижения среднего АД.

Повышение систолического АД на 20 % выше обычного значения или более 160 мм рт. ст. расценивали как гипертензию [5]. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 ударов в минуту оценивалось как брадикардия [6]. Повышение ЧСС более чем на 20 % от обычных значений или более 100 ударов в минуту считали тахикардией [7].

Инфузионная терапия во время анестезии осуществлялась растворами кристаллоидов (0,9 % раствор NaCl) $10\text{--}15 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$. Если снижение среднего артериального давления было быстрым и выраженным (более 40 % за 5 мин), производилось изменение инфузионной терапии – к раствору кристаллоидов добавлялся раствор желатина (гелофузин) 500 мл.

Снижение SpO₂ (процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови) менее 95 % считалось гипоксемией, а увеличение PetCO₂ (парциального давления углекислого газа в выдыхаемой газовой смеси) более 40 мм рт. ст. – гиперкапнией [8]. Понижение температуры тела ниже 36 °С расценивали как гипотермию [9].

В послеоперационном периоде обезболивание осуществлялось по протоколу мультимодальной анальгезии [10]: ропивакаин 0,2 % в эпидуральное пространство со

скоростью 3–6 мл/ч, неопиоидные анальгетики (кетопрофен 5 % 200–400 мг внутримышечно), опиоидные анальгетики (тримеперидин 2 % 20–60 мг внутримышечно, если у пациенток возникала потребность в применении наркотических анальгетиков).

С помощью программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США) осуществлялись статистические расчеты. С помощью теста Шапиро – Уилка и теста Колмогорова – Смирнова проводилась проверка гипотезы о правильном распределении данных. При выявлении нормального распределения данные считались параметрическими, и они были приведены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При выявлении ненормального распределения данные считались непараметрическими, и они были приведены в виде медианы и межквартильного диапазона (25–75 перцентили).

Хи-квадрат (Chi-square) (критерий Пирсона) использовался для сравнения категориальных данных. Непараметрические данные анализировались с использованием U-критерия Манна – Уитни и T-критерия Уилкоксона. Параметрические данные – с помощью непарного и парного t-критерия Стьюдента. Уровень p менее 0,05 считался статистически значимым.

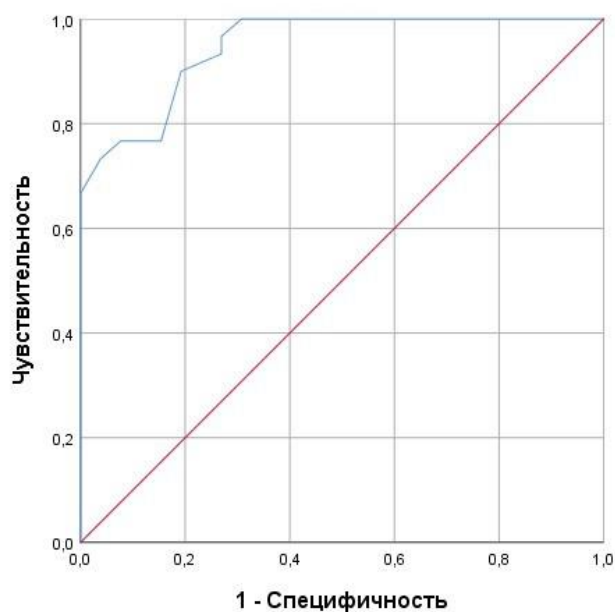
Для оценки возможности прогнозирования течения эпидуральной анестезии у гинекологических пациенток с помощью определения индивидуальной чувствительности периферического хеморефлекса применялся метод построения ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). Расчет площади под ROC-кривой (AUC) применяли для оценки прогностической значимости модели прогнозирования.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациенток эпидуральная анестезия была адекватной. По шкале ASA глубину седации в течение анестезии поддерживали на уровне умеренной седации/аналгезии. При оценке уровня и адекватности блока верхняя граница кожной анальгезии доходила до уровня T₅₋₇.

При проведении исследования единственным зарегистрированным интраоперационным критическим инцидентом была гипотензия. Частота гипотензии при ЭА была 17,7 % (11 пациенток). Из послеоперационных критических инцидентов и осложнений была выявлена послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР), ее частота составила 11,3 % (7 пациенток).

Для оценки возможности прогнозирования течения эпидуральной анестезии у гинекологических пациенток с помощью определения индивидуальной чувствительности периферического хеморефлекса была построена ROC-кривая (рисунок).



ROC кривая – характеристика прогностической модели длительности ППА в отношении развития критических инцидентов и осложнений при ЭА

Значение площади под кривой (AUROC = 0,955) свидетельствует о высокой достоверности данного метода прогнозирования при ЭА. По данным ROC анализа (Sensitivity – 93,1, Specificity – 81,5, точка отсечения – 32) у пациенток с величиной ППА равной или менее 32 с была высокая вероятность развития КИ и осложнений. Данный метод прогнозирования показал высокую чувствительность (93,1 %) и специфичность (81,5 %).

Исходя из полученных данных, в исследовании была выделена группа пациенток высокого риска развития КИ и осложнений, поэтому все пациентки для проведения дополнительного статистического анализа (подтверждение метода прогнозирования) по продолжительности пробы с задержкой дыхания были распределены на две группы: пациентки со значением ППА менее или равным 32 с были отнесены в группу высокого риска (группа «1»), а пациентки со значением ППА более 32 с в группу низкого риска (группа «2») (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп исследования

Признак	Группа «1»	Группа «2»	p
Количество больных	30	32	–

Средний возраст, лет	43,2 ± 9,3	42,7 ± 9,2	p > 0,05*
Средняя продолжительность операций, мин	51,4 ± 18,3	52,3 ± 18,8	p > 0,05*
Физический статус пациенток по классификации ASA, класс	1–2	1–2	p > 0,05*
Рост, см	165,7 ± 4,5	165,6 ± 7,8	p > 0,05*
Вес, кг	68,9 ± 9,9	68,7 ± 10,1	p > 0,05*
Средний ИМТ (индекс массы тела), кг/м ²	25,8 ± 3,6	24,9 ± 2,9	p > 0,05*
* У-критерий Манна – Уитни			

С 14-й минуты индукции ЭА у пациенток наблюдалось снижение артериального давления (p < 0,05 для обеих подгрупп в сравнении с исходным значением, Т-критерий Уилкоксона), ЧСС, ОПСС (p < 0,05 для обеих подгрупп в сравнении с исходным значением, Т-критерий Уилкоксона) и компенсаторное повышение СИ и УИ, которое к 40-й минуте анестезии достигало максимума (табл. 2).

Таблица 2

Течение ЭА у пациенток группы «1» и «2»

	Группа «1»	Группа «2»	p
Снижение АДср к 14 минуте анестезии, %	23,3 ± 9,6	12,2 ± 9,4	p < 0,05*
Снижение АДср к 40 минуте анестезии, %	29,9 ± 12,7	20,6 ± 9,2	p < 0,05*
Частота встречаемости гипотензии, %	33,3	3,1	p < 0,05**
Снижение ЧСС к 40 минуте анестезии, %	12,3 ± 11,2	10,4 ± 9,1	p > 0,05*
Снижение ОПСС к 40 минуте анестезии, %	39,8 ± 14,8	37,9 ± 14,1	p > 0,05*
Повышение УИ к 40 минуте анестезии, %	13,3 ± 3,6	62,2 ± 4,3	p < 0,05*
Повышение СИ к 40 минуте анестезии, %	2,6 ± 0,8	31,3 ± 1,4	p < 0,05*
Частота использования вазопрессоров, %	33,3	3,1	p < 0,05**
SpO ₂ , %	99,1 ± 0,9	99,1 ± 0,9	p > 0,05*
PetCO ₂ , мм рт. ст.	30,1 ± 1,6	29,9 ± 1,7	p > 0,05*
Скорость инфузионной терапии, мл·кг ⁻¹ ·ч ⁻¹	27,4 ± 9,3	23,6 ± 11,5	p < 0,05*
Скорость диуреза, мл·кг ⁻¹ ·ч ⁻¹	2,57 ± 1,43	2,75 ± 1,13	p > 0,05*
Объем интраоперационной кровопотери, мл	55,0 ± 16,7	55,0 ± 15,8	p > 0,05*
Центральная температура тела, °С	36,5 ± 0,1	36,5 ± 0,1	p > 0,05*
Периферическая температура тела, °С	36,4 ± 0,2	36,4 ± 0,2	p > 0,05*

Частота ПОТР, %	20	3,1	$p < 0,05^*$
* U-критерий Манна – Уитни			
** Хи-квадрат (Chi-square) (критерий Пирсона)			

Причиной гипотензии при ЭА в группе «1» стало более выраженное снижение АДср ($p < 0,05$), ОПСС и ЧСС и менее выраженное компенсаторное повышение УИ ($p < 0,05$) и СИ ($p < 0,05$).

Коррекция гемодинамики потребовала у пациенток группы «1» более частого применения вазопрессоров, суммарная доза фенилэфрина в группе «1» была выше, чем в группе «2». Частота применения вазопрессоров была 33,3 % в группе «1» и 3,1 % в группе «2» ($p < 0,05$). Вследствие более часто возникающей и более выраженной гипотензии состав компонентов инфузионной терапии в группе «1» потребовал изменения (возникла необходимость в добавлении раствора гелофузина), также наблюдалось вынужденное увеличение объема и скорости инфузионной терапии в группе «1» ($p < 0,05$).

Между группами исследования не было отмечено статистически значимых различий скорости диуреза. Интервал ST во II отведении, регистрируемый по данным электрокардиографии по монитору во время анестезии, колебался в диапазоне от $-0,4$ до $+0,4$ мм в обеих группах, ишемии во время анестезии не возникало.

В группе «1» более часто наблюдалась ПОТР, она была зарегистрирована у 20 % пациенток ($p < 0,05$). По длительности и количеству эпизодов рвоты тяжесть течения ПОТР была также более выраженной у пациенток группы высокого риска развития КИ и осложнений.

В ближайший послеоперационный период интенсивность боли, определяемая по визуально-аналоговой шкале, была 2–6 баллов у пациенток обеих групп, в группе «1» частота использования наркотических анальгетиков составила 10 %, в группе «2» – 6,2 %, статистически значимых различий выявлено не было.

Таким образом, полученные автором результаты исследования подтверждают высокую достоверность метода прогнозирования течения эпидуральной анестезии с помощью определения индивидуальной чувствительности периферического хеморефлекса. Данный метод прогнозирования имеет высокую чувствительность и специфичность.

Существует значительная разница в описании понятия гипотензии в различных исследованиях, обусловленная их дизайном и методами, используемыми для сбора данных. Например, даже интервалы между измерениями АД и способ измерения (инвазивный или нет) могут влиять на регистрируемую частоту гипотензии. Также присутствует связь гипотензии с возрастом пациентов и наличием сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии,

сахарного диабета, ожирения и т.д.). Частота гипотензии может зависеть от вида и объема оперативного вмешательства, а также от кровопотери до и во время операции. В различных исследованиях описана частота гипотензии при ЭА в диапазоне от 13 до 54 % [11–13].

Вследствие того, что при ЭА возникает артериальная вазодилатация, это и становится причиной гипотензии, поэтому рекомендуется осуществлять коррекцию АД с помощью вазопрессоров (таких как фенилэфрин). Обычно при этом не наблюдается дефицит преинфузии или депрессия миокарда, поэтому избыточная инфузионная терапия или инотропная поддержка могут быть неуместными или даже опасными для пациентов [13].

Чувствительность артериального барорефлекса может снижаться у пациентов с высокой чувствительностью периферического хеморефлекса (низкие значения ППА), это происходит вследствие возникающих изменений в рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы. При этом наблюдается снижение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, и при возникновении экстренной стрессорной ситуации компенсаторные реакции у данных пациентов не в состоянии сгладить негативное влияние анестезии на гемодинамический профиль [14].

Полученные автором результаты исследования подтверждают этот факт: у пациентов с высокой чувствительностью периферического хеморефлекса вазодилатация, связанная с симпатической блокадой при ЭА, плохо компенсируется повышением УИ и СИ.

У гинекологических пациенток исходно имеется высокая вероятность развития ПОТР, связанная с влиянием гормональных факторов. Частота ПОТР у данных категорий пациенток может достигать 75 %. Если для послеоперационного обезболивания применяются наркотические анальгетики, то это тоже может существенно повысить риск возникновения ПОТР, но и отказ от опиоидов в ближайшем послеоперационном периоде увеличивает риск ПОТР из-за висцеральной боли. На частоту ПОТР способны оказывать влияние молодой возраст пациенток, хирургические особенности гинекологических операций и наличие эмоциональной лабильности [15, с. 24–29; 16]. Возникновение гипотензии во время анестезии также может спровоцировать дальнейшее развитие тошноты и рвоты [15].

Выводы

1. Способ прогнозирования течения ЭА с помощью определения индивидуальной чувствительности периферического хеморефлекса имеет высокую достоверность, чувствительность и специфичность.

2. У пациенток с величиной ППА равной или менее 32 с при проведении ЭА имеется высокая вероятность развития интраоперационных критических инцидентов и послеоперационных осложнений.

3. Частота встречаемости гипотензии при ЭА у гинекологических пациенток составила 17,7 %: в группе пациенток высокого риска развития КИ и осложнений – 33,3 %, в группе низкого риска – 3,1 %.

4. Частота послеоперационной тошноты и рвоты при ЭА была 11,3 %: в группе пациенток высокого риска – 20 %, в группе низкого риска – 3,1 %.

5. Высокая чувствительность периферического хеморефлекса (величина ППА равна или менее 32 с) у гинекологических пациенток при проведении ЭА позволяет прогнозировать нестабильность гемодинамики во время анестезии. Артериальная вазодилатация, возникающая при ЭА, у пациенток с высокой чувствительностью периферического хеморефлекса недостаточно компенсируется повышением ударного и сердечного индекса.

6. Нестабильность гемодинамики при проведении ЭА является предиктором возникновения послеоперационной тошноты и рвоты.

Список литературы

1. Trembach N.V., Zabolotskikh I.B. Breath-holding test in evaluation of peripheral chemoreflexsensitivity in healthy subjects // *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2017. Vol. 235. P. 79–82. DOI: 10.1016/j.resp.2016.10.005.
2. Trembach N., Zabolotskikh I. The Influence of age on interaction between breath-holding test and single-breath carbon dioxide test // *BioMed Research International*. 2017. Vol. 2017. P. 1010289. DOI: 10.1155/2017/1010289.
3. Yamada T., Tsutsui M., Sugo Y., Sato T., Akazawa T., Sato N., Yamashita K., Ishihara H., Takeda J. Multicenter study verifying a method of noninvasive continuous cardiac output measurement using pulse wave transit time: a comparison with intermittent bolus thermodilution cardiac output // *Anesthesia and Analgesia*. 2012. Vol. 115 (1). P. 82–7. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31824e2b6c.
4. Klasen J., Junger A., Hartmann B., Benson M., Jost A., Banzhaf A., Kwapisz M., Hempelmann G. Differing incidences of relevant hypotension with combined spinal-epidural anesthesia and spinal anesthesia // *Anesthesia and Analgesia*. 2003. Vol. 96. P. 1491–1495. DOI: 10.1213/01.ANE.0000057601.90930.18.
5. Robinson L., Forget P., Nesvadba D. Systemic hypertension and postoperative symptomatic spinal epidural hematoma: a scoping review // *The Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2023. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000947.

6. Cheung C.C., Martyn A., Campbell N., Frost S., Gilbert K., Michota F., Seal D., Ghali W., Khan N.A. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia // *The American Journal of Medicine*. 2015. Vol. 128, Is. 5. P. 532–538. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.030.
7. Howard-Quijano K., Kuwabara Y. Modulating perioperative ventricular excitability // *Anesthesiology Clinics*. 2019. Vol. 37 (4). P. 609–619. DOI: 10.1016/j.anclin.2019.08.002.
8. Gaba D.M., Fish K.J., Howard S.K. *Crisis Management in Anesthesiology*, 2nd Edition. Elsevier, 2015. P. 117–121.
9. Vollmer C., Nommensen J., Watolla M., Bauer I., Picker O. Influence of thoracic epidural anesthesia on gastric oxygenation during hypothermia and hemorrhage // *Autonomic Neuroscience*. 2016. Vol. 195. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.01.004.
10. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б., Карелов А.Е., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хороненко В.Э., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Шадрин Р.В. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019. № 4. С. 9–33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
11. Saylan S., Akdogan A., Dohman D., Duman E.N. Cholecystectomy with Thoracic Epidural Anesthesia in Geriatric Patients // *Journal of the college of physicians and surgeons Pakistan*. 2021. Vol. 31 (4). P. 445–449. DOI: 10.29271/jcpsp.2021.04.445.
12. Li Y.W., Li H.J., Li H.J., Zhao B.J., Guo X.Y., Feng Y., Zuo M.Z., Yu Y.P., Kong H., Zhao Y., Huang D., Deng C.M., Hu X.Y., Liu P.F., Li Y., An H.Y., Zhang H.Y., Wang M.R., Wu Y.F., Wang D.X., Sessler D.I. Delirium in Older Patients after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia for Major Surgery: A Randomized Trial // *Anesthesiology*. 2021. Vol. 135 (2). P. 218–232. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003834.
13. Salmasi V., Maheshwari K., Yang D., Mascha E.J., Singh A., Sessler D.I., Kurz A. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis // *Anesthesiology*. 2017. Vol. 126, Is. 1. P. 47–65. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001432.
14. Пыухина В.А., Заболотских И.В. Physiological basis of differences in the body tolerance to submaximal physical load to capacity in healthy young individuals // *Human Physiology*. 2000. Vol. 26 (3). P. 330–336.
15. Заболотских И.Б. Послеоперационная тошнота и рвота. Механизмы, факторы риска, прогноз и профилактика. М.: Издательский дом «Практическая медицина», 2009. 94 с.
16. Gan T.J., Diemunsch P., Habib A.S., Kovac A., Kranke P., Meyer T.A., Watcha M., Chung F., Angus S., Apfel C.C., Bergese S.D., Candiotti K.A., Chan M.Tv., Davis P.J., Hooper V.D., Lago-

Deenadayalan S., Myles P., Nezat G., Philip B.K., Tramèr M.R. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting // Anesthesia and Analgesia. 2014. Vol. 118. P. 85–113. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000002.