

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Кинжаловой Светланы Владимировны на диссертационную работу Упрямовой Екатерины Юрьевны на тему: «Анестезиологические, акушерские и перинатальные аспекты обезболивания самопроизвольных родов», представленной в диссертационный совет 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

### Актуальность исследования

Диссертационная работа Упрямовой Екатерины Юрьевны посвящена одной из актуальных проблем современной анестезиологии в акушерстве – выбору оптимального метода анестезиологического обеспечения самопроизвольных родов. Во время родов женщина испытывает одно из самых болезненных ощущений в жизни. Длительная интенсивная боль, которую испытывает женщина во время родов может привести к развитию тяжелых психологических расстройств с нарушением связи между матерью и новорожденным, способствовать послеродовой депрессии матери, а также приводить к формированию хронического болевого синдрома. Боль во время родов может вызвать комплекс патологических состояний матери и плода, таких как нарушение сократительной деятельности матки и маточно-плацентарного кровотока, транзиторную гипоксемию у плода. Обезболивание родов является одной из ключевых проблем современного акушерства, особенно у женщин высокой группы риска. Несмотря на разнообразие существующих методов обезболивания: применение опиоидных и неопиоидных анальгетиков, ингаляционных анестетиков, наиболее эффективными являются нейроаксиальные методы обезболивания родов (эпидуральная анальгезия, спинальная анальгезия, комбинированная спинально-эпидуральная анальгезия) и их модификации. На

сегодняшний день не существует «идеального» и «универсального» метода обезболивания родов, который можно было бы рекомендовать во всех клинических ситуациях.

Перед анестезиологом, работающим в акушерстве, стоит сложная задача выбора оптимального метода обезболивания с минимизацией влияния на организм матери и плода. Несмотря на многочисленные исследования в указанном направлении проблема не теряет своей актуальности, особенно, при появлении новых анестетиков и режимов эпидуральной анальгезии.

Высокие требования к эффективности и безопасности анестезиологического обеспечения и предопределили цель данного диссертационного исследования - улучшить анестезиологическое обеспечение самопроизвольных родов путем оптимизации методики ингаляционной седоанальгезии и комбинированных режимов эпидуральной анальгезии.

Таким образом, актуальность диссертации Упрямовой Е.Ю. не вызывает сомнений, выбранное направление научной работы предполагает решение значимой проблемы в области акушерской анестезиологии - выбору эффективного и безопасного метода обезболивания самопроизвольных родов для матери, плода и новорожденного.

### **Научная новизна исследования**

Автором впервые разработана методика ингаляционной седоанальгезии севофлураном для эффективного обезболивания самопроизвольных родов, научно обоснованы показания и противопоказания для ее проведения. Научно подтверждена безопасная схема применения фотокатализа для очистки воздуха от паров севофлурана в условиях акушерского стационара.

Впервые научно обоснован режим нейроаксиальной анальгезии на основе программированного интермиттирующего эпидурального болюса, дополненного болюсами по желанию пациентки (PIEB+PCEA). Определены оптимальные настройки режима и выбор концентрации местного анестетика. Впервые

продемонстрирована возможность применения лабораторных маркеров интенсивности боли и стресса альфа-амилазы слюны (ААС) и субстанции Р (SP) для объективной оценки уровня стресса и эффективности обезболивания родов в условиях ингаляционной седоанальгезии севофлураном и различных методик эпидуральной анальгезии. Представлена степень влияния различных методов обезболивания родов на период ранней адаптации новорожденных.

### **Достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Результаты и положения диссертационной работы Е.Ю. Упрямовой обоснованы автором с позиций доказательной медицины и однозначно достоверны. Это подтверждается методологической корректностью исследования, достаточным числом клинических наблюдений, репрезентативностью выборки в сочетании с объективными, современными методами исследования и статистического анализа.

Поставленные задачи закономерно вытекают из поставленной цели. Выносимые на защиту положения обоснованы полученными в ходе исследования достоверными результатами. Выводы соответствуют задачам исследования, хорошо обоснованы. Практические рекомендации закономерно вытекают из данных, полученных в ходе диссертационного исследования, и представляют несомненную ценность для практического здравоохранения.

### **Научно-практическая значимость результатов исследования**

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Упрямовой Е.Ю., представляют большой интерес и ценность для науки и практического здравоохранения. Важным результатом исследования являются полученные доказательства о влиянии ингаляционной седоанальгезии севофлураном и

различных методик эпидуральной анальгезии на анестезиологические, акушерские и перинатальные исходы.

Разработана и клинически апробирована методика ингаляционной седоанальгезии севофлураном. Практическое значение работы отражено в полученном автором патенте на изобретение «Способ ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольных родах» (№ 2700377 Рос. Федерация). Предложенный автором способ обезболивания эффективно снижает интенсивность боли в родах, уменьшает стрессовый компонент боли у рожениц на протяжении первого периода родов. При этом проведение ингаляционной седоанальгезии севофлураном является безопасной в отношении матери и плода, не влияет на сократительную деятельность матки, продолжительность первого и второго периодов родов, не увеличивает объем кровопотери, и не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного. Научно подтверждена безопасная схема применения фотокатализа для очистки воздуха от паров галогенсодержащих анестетиков в условиях медицинского стационара.

Несмотря на полученные автором доказательства эффективности и безопасности ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольных родах, методика представляется кропотливой, требует постоянного присутствия анестезиолога в родовом зале, что может ограничить ее широкое применение в рутинной практике в ближайшее время.

Научно обоснование преимуществ комбинированного режима нейроаксиальной анальгезии на основе программированного интермиттирующего эпидурального болюса, дополненного болюсами по желанию пациентки (PIEB+PCEA) с использованием местных анестетиков левобупивакаина и ропивакаина в низкой концентрации, позволяет рекомендовать его в качестве базового режима для обезболивания родов в широкой клинической практике.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Е.Ю. Упрямовой имеет традиционную структуру и изложена на 386 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения,

обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), результатов собственных исследований (глава 3), обсуждения полученных результатов (глава 4), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных обозначений, списка литературы и приложения. Диссертация написана хорошим литературным языком, оформлена в соответствие с существующими требованиями, иллюстрирована 152 таблицами, 136 рисунками и 1 фотографией. Тема диссертационного исследования соответствует научной специальности 3.1.12 - анестезиология и реаниматология.

Во введении обозначена степень разработанности темы исследования, обосновывается актуальность темы, четко сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы (первая глава) всесторонне рассмотрены и критически проанализированы патофизиологические основы болевого синдрома в родах и влияния родовой боли на состояние матери и плода, систематизированы данные о методах обезболивания самопроизвольных родов с использованием наркотических анальгетиков, ингаляционной анальгезии и нейроаксиальных методов. Представленный анализ литературных источников свидетельствует о глубоком знании автором проблемы и умении применить их в научно-практической деятельности. Для написания обзора литературы использовано 324 литературных источника, из которых 14 работ отечественных авторов и 310 - иностранных.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования, общей характеристике групп исследованных пациентов (включено 337 пациенток). Описаны критерии включения, исключения и характеристика исследуемой когорты в каждой группе и подгруппах исследования. Обращает на себя внимание высокий процент рожениц с оценкой физического статуса ASA III - 55,1%. Разделение на группы, в зависимости от методов обезболивания родов и подгруппы, в зависимости от режима эпидурального введения и концентрации

местных анестетиков представляется логичным. Подробно описаны применяемые в исследовании методы обезболивания родов. Особый интерес представляет пошаговое описание, предложенной автором технологии седоанальгезии севофлураном.

Формирование групп произведено корректно, методы исследования современны и информативны, статистическая обработка материала проведена с использованием современного пакета прикладных программ, что позволяет автору в полной мере решить поставленные в работе задачи, защитить положения, выносимые на защиту и обосновать сделанные выводы и практические рекомендации.

Третью главу автор посвятил описанию результатов собственных исследований. Ее отличает грамотный и понятный стиль изложения. Материал логично распределен на разделы, посвященные исследованию эффективности и безопасности применения ингаляционной седоанальгезии севофлураном и различных режимов эпидуральной анальгезии родов и концентрации местных анестетиков, а также результатам их влияния на анестезиологические, акушерские и перинатальные исходы. Оценка эффективности обезболивания представлена в динамике процесса родов на основании определения интенсивности боли по ВАШ, уровня маркеров боли и стресса (SP и AAC) и кардиомаркера - натрийуретического пептида (NT-proBNP). Тщательно проанализированы акушерские (продолжительность 1-3 периодов родов, частота оперативного родоразрешения) и перинатальные исходы (оценка по Апгар, показатели кислотно-основного и газового состава пуповинной крови), а также удовлетворенность рожениц, в зависимости от метода обезболивания.

Материал 3 главы хорошо иллюстрирован, наглядно отражает полученные автором результаты исследования. Данные представлены в виде таблиц, рисунков и фотографий.

Автор детально описывает схему ингаляционной седоанальгезии севофлураном, тщательно подбирая концентрацию анестетика для достижения клинического эффекта в зависимости от динамики родовой деятельности,

добиваясь достоверного снижения интенсивности болевого синдрома при поддержании целевого уровня седации. Особой положительной оценки заслуживает подборка клинических случаев проведения ингаляционной седоанальгезии севофлураном.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных в ходе исследования результатов. Проведенный автором детальный анализ результатов исследования убедительно демонстрирует эффективность ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов, на основании динамики объективных маркеров стресса и боли, и их взаимосвязью с оценкой боли по ВАШ, доказана безопасность метода для матери и плода. Определены четкие показания и противопоказания для проведения ингаляционной седоанальгезии севофлураном. Субанестетические дозы севофлурана (MAC<sub>awake</sub>), вводимые роженицам постоянно при самопроизвольных родах, позволяют в течение 15 минут добиться эффективной седоанальгезии. Разработанная методика ингаляционной седоанальгезии может применяться как в первый, так и во второй периоды родов путем постоянного режима введения ингаляционного анестетика вплоть до потуг с переходом на дискретный режим ингаляции. Для очистки воздуха акушерского и анестезиолого-реанимационных стационаров от паров галогенсодержащих органических соединений автором предложена двухступенчатая фотокаталитическая технология.

Проведенный автором подробный анализ эффективности и безопасности различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением различных местных анестетиков различной концентрации позволил определить оптимальное соотношение «режим эпидуральной анальгезии родов - концентрация местного анестетика». Логичным представляется сделанный вывод о том, что наиболее оптимальным для обезболивания самопроизвольных родов являются предложенные автором схемы комбинированных режимов эпидуральной анальгезии в виде непрерывной инфузии (CEI) или программированного интермиттирующего болюсного введения (PIEB) в сочетании с дополнительным болюсным введением местного анестетика (PCEA) по желанию роженицы.

Убедительно доказано, что предложенные режимы с введением низкой концентрации левобупивакаина (0,625 мг/мл) и ропивакаина (1 мг/мл), обеспечивают эффективную анальгезию и не оказывают существенного влияния на динамику родов, с минимизацией моторного блока во втором периоде родов.

Кроме того автор убедительно показал, что комбинированные режимы эпидуральной анальгезии (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) с применением левобупивакаина и ропивакаина в низкой концентрации позволяют снизить степень острой стресс-реакций в родах и препятствуют дестабилизации сердечно-сосудистой системы, в отличие от болюсных вариантов введения (ручные болюсы, PCEA) местных анестетиков, что подтверждается меньшей вариабельностью и ростом значений показателей альфа-амилазы слюны (ААС) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Также выявлены несомненные преимущества комбинированных режимов эпидуральной анальгезии с низкой концентрацией местного анестетика в отношении влияния на состояние плода и новорожденного.

Особый интерес представляют результаты, полученные в результате исследования эффективности местного анестетика артикаина для обезболивания самопроизвольных родов. Автором показано, что как болюсный (PCEA), так и комбинированный эпидуральный режим (CEI+PCEA) введения артикаина в различной концентрации (5 и 10 мг/мл) обеспечивали кратковременный анальгетический эффект, вследствие его высокой склонности к развитию тахифилаксии, что не позволяет его рекомендовать для обезболивания самопроизвольных родов.

В заключении автор представил подробный анализ результатов проведенных исследований, подводящий читателя к сформулированным выводам и практическим рекомендациям. Проведенная работа позволила Е. Ю. Упрямовой сформулировать 10 конкретных выводов, соответствующих цели и задачам диссертации и 5 практических рекомендаций, касающихся методики проведения ингаляционной седоанальгезии севофлураном и различных методов эпидуральной анальгезии родов. Представленные выводы и практические рекомендации строго

обоснованы и достоверны, что обусловлено репрезентативностью обследованной выборки пациенток и использованием современных методов исследования и статистического анализа.

### **Подтверждение опубликования основных положений работы в печати и в автореферате диссертации**

По теме диссертационной работы опубликовано 22 печатные работы, из них 12 работ представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 4 работы опубликованы в изданиях из библиографической базы Scopus, получен 1 патент на изобретение.

Основные положения исследования доложены и обсуждены на авторитетных межрегиональных, общероссийских и международных научно-практических конференциях, форумах и конгрессах.

Автореферат в полной степени соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы. Оформление автореферата соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования рекомендованы к применению в отделениях анестезиологии акушерских стационаров, и перинатальных центров с целью повышения эффективности и безопасности анестезиологического обеспечения самопроизвольных родов.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Диссертация написана хорошим литературным языком, тщательно оформлена и иллюстрирована,

материалы таблиц содержательны и информативны. Каждый фрагмент диссертационного исследования может быть представлен как отдельное законченное исследование. Сравнительная оценка анестезиологических, акушерских и перинатальных исходов применяемых в исследовании методов обезболивания могла бы дополнить данную работу и стать квинтэссенцией проведенного исследования.

В рамках научной дискуссии разрешите задать следующие вопросы:

1. Какой из исследованных Вами методов обезболивания родов является предпочтительным, приближенным в «идеальному»?
2. Как реализованы данные экспериментального исследования по применению фотокаталитической технологии очистки воздуха при ингаляционной анальгезии севофлураном в клиническую практику?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Упрямовой Екатерины Юрьевны на тему: «Анестезиологические, акушерские и перинатальные аспекты обезболивания самопроизвольных родов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.12. Анестезиология и реаниматология является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований успешно решена научная проблема по улучшению эффективности анестезиологического обеспечения самопроизвольных родов, имеющая важное практическое значение для здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа Упрямовой Екатерины Юрьевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (со всеми действующими изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям

на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения  
искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12.  
Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент:

Руководитель научного отделения интенсивной терапии и реанимации  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-  
исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент

С.В. Кинжалова

Подпись доктора медицинских наук, доцента Кинжаловой С.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны  
материнства и младенчества» Минздрава России,  
к.м.н.



С.В. Бычкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-  
исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,

620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1

тел: +7 (343) 371-00-78, e-mail: [omm@niiomm.ru](mailto:omm@niiomm.ru)

«26» сентября 2023 г.