

*На правах рукописи*



**Упрямова Екатерина Юрьевна**

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, АКУШЕРСКИЕ  
И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ РОДОВ**

3.1.12 Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор

Шифман Ефим Муневич

Академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Краснопольский Владислав Иванович

**Официальные оппоненты:**

**Щеголев Алексей Валерианович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры (клиники) военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова.

**Глущенко Владимир Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научное отделение анестезиологии, реаниматологии и алгологии, заведующий.

**Кинжалова Светлана Владимировна** - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научное отделение интенсивной терапии и реанимации, руководитель.

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» июня 2023 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., доцент

Пшениснов Константин Викторович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Боль в родах, являясь универсальным опытом для женщины, для многих из них оказывается самой сильной болью, которую им приходится испытывать в течении всей жизни. Восприятие и переживание боли в родах имеет индивидуальные различия, что определяется значительной вариабельностью как физиологических, так и социально-психологических составляющих. Интенсивная боль, испытываемая женщиной во время родов, может иметь длительный характер и быть причиной таких последствий, как послеродовая депрессия и психологическая уязвимость, а также формирование хронического болевого синдрома (Рязанова О.В. и соавт, 2017; Mathur VA et al, 2021). Вызывая комплекс патологических реакций, боль в родах может провоцировать такие патологические состояния как нарушение сократительной деятельности матки и маточно-плацентарного кровотока, кислородный дефицит у матери и плода (Lozada MJ et al, 2019).

Соответственно, одной из основных задач медицинского персонала и анестезиолога-реаниматолога является индивидуальный подход к выбору наиболее безопасного и эффективного метода обезболивания родов с учетом особенностей роженицы и динамики родового акта, учитывая все преимущества и недостатки доступных вариантов. С учетом вышесказанного, необходимость оценки влияния ингаляционной седоанальгезии и различных методик эпидуральной анальгезии на анестезиологические, акушерские и перинатальные исходы у рожениц определило актуальность настоящего диссертационного исследования.

### **Степень разработанности темы диссертации**

В качестве методологической и теоретической основы диссертационного исследования использовались работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные изучению проблемы обезболивания самопроизвольных родов. В современных систематических обзорах и мета-анализах широко представлены данные о влиянии нейроаксиальных методов обезболивания на акушерские и перинатальные исходы (Xu J et al, 2019), однако не определено оптимальное сочетание режима и концентрации местного анестетика при использовании современных методик ЭА родов с целью оптимизации акушерско-перинатальных результатов. В Кохрейновской базе данных систематических обзоров показана необходимость изучения эффективности и безопасности ингаляционной седоанальгезии как неинвазивного метода обезболивания естественных родов, а также возможность использования специальных систем очистки воздуха родильных залов с целью

снижения токсического воздействия на медицинских работников родильных домов (Klomp T et al, 2012; Varughese S et al, 2021).

**Цель исследования:** улучшить анестезиологическое обеспечение самопроизвольных родов путем оптимизации методики ингаляционной седоанальгезии и комбинированных режимов эпидуральной анальгезии.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить эффективность и безопасность разработанной методики ингаляционной седоанальгезии севофлураном в процессе самопроизвольных родов на основании клинико-лабораторного мониторинга.
2. Оценить возможность применения фотокаталитических устройств для очистки воздуха в родовом боксе от паров севофлурана.
3. Исследовать влияние ингаляционной седоанальгезии и различных методик эпидуральной анальгезии родов на перинатальные исходы.
4. Оценить эффективность и безопасность эпидуральной анальгезии с использованием различных местных анестетиков при обезболивании самопроизвольных родов.
5. Изучить влияние эпидуральной анальгезии при различных концентрациях местных анестетиков на акушерские и анестезиологические исходы у рожениц.
6. Провести анализ влияния эпидуральной анальгезии при различных концентрациях местных анестетиков на уровень удовлетворенности женщин качеством ведения родов с учетом метода обезболивания.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная методика ингаляционной седоанальгезии, включающая применение субанестетических доз севофлурана с сохранением спонтанного дыхания роженицы, может эффективно и безопасно применяться при самопроизвольных родах.
2. Применение ингаляционной седоанальгезии севофлураном является альтернативным методом обезболивания самопроизвольных родов при наличии противопоказаний к нейроаксиальным методам обезболивания или парентерального введения наркотических анальгетиков.
3. Комбинированный режим PEB+PCEA с введением низких концентраций левобупивакаина (0,625 мг/мл) и ропивакаина (1 мг/мл) является наиболее эффективным и безопасным методом обезболивания самопроизвольных родов по сравнению с другими методами эпидуральной анальгезии (ручные болусы, PCEA, CEI+PCEA)

### **Научная новизна**

1. Впервые обосновано применение ингаляционной седоанальгезии севофлураном для эффективного обезболивания самопроизвольных родов у рожениц в первом периоде родов, научно доказаны оптимальное время и длительность применения относительно периода родов, концентрация ингаляционного анестетика, режим введения, необходимый поток кислорода. Научно обоснованы показания и противопоказания для проведения ингаляционной седоанальгезии севофлураном у рожениц как альтернативного варианта при нежелании или наличии противопоказаний к инвазивным (нейроаксиальным) методам обезболивания родов или парентерального введения наркотических анальгетиков.
2. Впервые научно доказана эффективность нового технического решения для проведения ингаляционной седоанальгезии, позволяющего получить стабильную концентрацию анестетика вне зависимости от механики дыхания, тем самым снизив расход анестетика. Научно подтверждена безопасная схема применения фотокатализа для очистки воздуха от паров галогенсодержащих анестетиков в условиях медицинского стационара.
3. Для акушерской практики научно обоснован режим нейроаксиальной анальгезии на основе программированного интермиттирующего эпидурального болюса, дополненного болюсами по желанию пациентки (PIEB+PCEA). Определены настройки режима и выбор концентрации местного анестетика, позволяющие проводить последовательную и эффективную анальгезию I и II периодов родов с минимизацией моторного блока.
4. Впервые научно доказана возможность применения лабораторных маркеров интенсивности боли и стресса (AAC и SP) для объективной оценки уровня стресса и эффективности обезболивания родов в условиях ингаляционной седоанальгезии севофлураном и различных методик эпидуральной анальгезии.
5. На основании комплексного клинико-лабораторного обследования новорожденных научно определена степень влияния различных методов обезболивания родов на период ранней адаптации новорожденных.

### **Практическая значимость работы**

1. Расширены представления о влиянии ингаляционной седоанальгезии севофлураном и различных методик эпидуральной анальгезии на анестезиологические, акушерские и перинатальные исходы. Практическое значение для клинической практики имеет новая научно обоснованная методика проведения ингаляционной седоанальгезии

севофлураном, рекомендации по техническому оснащению, выбору концентрации анестетика, режима и длительности проведения как альтернативного варианта обезболивания.

2. Практическое значение имеет обоснование возможности применения рециркулятора воздуха производительностью 100–400 м<sup>3</sup>/ч (в зависимости от объема помещения) с фотокаталитическими ячейками и сменным картриджем с основным химическим поглотителем продуктов распада ингаляционных анестетиков для очистки воздуха родильных залов, согласно требованию СанПин 2.1.3.2630-10.
3. Практическое значение имеет разработка режима эпидуральной анальгезии РІЕВ в сочетании с РСЕА, а также рекомендаций по настройкам режима и выбору концентрации местного анестетика с целью минимизации моторного блока у рожениц на фоне эффективного обезболивания.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения работы внедрены в практическую деятельность перинатальных центров Московской области: ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», ГБУЗ МО «Московский областной центр охраны материнства и детства», г.Люберцы, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», г.Видное, ГБУЗ МО «Московский областной центр материнства и детства», г. Наро-Фоминск, ГБУЗ МО «Областной Центр материнства и детства», г.Раменское.

Полученные научные данные используются при проведении лекций и семинаров по дисциплине «Анестезиология и реаниматология» на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ Дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации и на кафедре анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы доложены на межрегиональных, общероссийских и международных научно-практических конференциях, форумах и конгрессах: Всероссийская научно-практическая конференция «Избранные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии», Москва, 12-13 апреля 2018; III съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов с международным участием памяти Джеральдины Салливан, Санкт-Петербург, 5-7 сентября 2018; VIII Межрегиональный образовательный научно-методический конгресс «Анестезия и интенсивная терапия критических состояний», Москва, 9 ноября 2018; II Региональный

научно-образовательный форум акушеров-гинекологов с международным участием, Москва, 9-10 ноября 2018; Заседание Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов, Москва, 18 декабря 2018; Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов, XX юбилейная выездная сессия МНОАР, 29 марта 2019 года, Голицыно; Научно-образовательная конференция «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии», 4-5 апреля 2019, Санкт-Петербург; Второй международный Конгресс по акушерской анестезиологии памяти Джеймса Янга Симпсона. Третий Пленум Правления Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, 21 – 23 сентября 2019, Москва; XVIII Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 18 – 20 октября 2019, Москва; IX Межрегиональный образовательный научно-методический конгресс анестезиологов-реаниматологов «Анестезия и интенсивная терапия критических состояний», 8 ноября 2019, Москва; Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов, 17 декабря 2019, Москва; 121 Форум Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход», г.Брянск, 20 декабря 2019; 127 (онлайн, 29 апреля 2020), 128 (онлайн, 22 мая 2020), 130 (онлайн, 17 июня 2020), 131 (онлайн, 4 сентября 2020), 132 (онлайн, 11 сентября 2020), 133 (онлайн, 18 сентября 2020) Форумы Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход»; IV СЪЕЗД Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (онлайн, 24-27 сентября 2020); Euroanaesthesia 2020 (онлайн, 28-30 ноября 2020), Congress of Royal Society Obstetrics and Gynecology (RCOG) World Congress 2022, London (онлайн, 13-15 июня 2022); V СЪЕЗД Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, 23-24 сентября 2022, Санкт-Петербург; XX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 15 – 17 октября 2022, Санкт-Петербург.

### **Публикации по результатам исследования**

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 работ вошли в издания из библиографической базы Scopus, получен 1 патент на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 385 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания клинической характеристики и методик исследования пациенток, 4 глав с изложением и обсуждением результатов, полученных при

клиническом исследовании, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 324 источников, из которых 14 отечественных и 310 иностранных. Работа содержит 152 таблицы, 136 рисунков и 1 фотографию.

Представленные в данной работе первичные данные были получены, обработаны методами статистического анализа и обобщены лично автором.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

С июня 2016 года по апрель 2020 года на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ проведено проспективное экспериментальное рандомизированное когортное исследование эффективности различных методов обезболивания самопроизвольных родов у 337 рожениц, включенных в исследование (рис. 1).

*Критериями включения пациенток в исследование являлись:*

- Спонтанная родовая деятельность
- Программированные роды
- Регулярная родовая деятельность
- Возраст от 18 - 42 лет
- ИМТ: 16 - 39,99
- Гестационный срок: 37 – 41 неделя беременности
- Паритет: 1-е, 2-е, 3-и роды
- Физический статус по ASA I-III
- Отсутствие /наличие утеротоников
- Продолжительность I периода родов: 4 - 12 часов

*Критерии исключения пациенток из исследования являлись:*

- Индуцированная родовая деятельность
- Возраст: 17 лет и менее/43 года и более
- ИМТ: 40 и более/15,99 и менее
- Гестационный срок: до 37 недели беременности/41 неделя и более
- Паритет: 4-е роды и более
- Продолжительность I периода родов: менее 4-х/более 12-ти часов
- Продолжительность II периода родов: менее 30минут/более 2-х часов
- Тяжелая преэклампсия
- Абсолютные противопоказания для родов через естественные родовые пути

- Самопроизвольные роды при антенатальной гибели, пороках развития плода, многоплодной беременности
- Самопроизвольные роды с рубцом на матке
- Отклонения от протокола (переход на другой вариант обезболивания)
- Неправильно оформленная документация



Рисунок 1 - Диаграмма потока участников исследования

На основании проведенного расчета объема выборки и рандомизации все пациентки были разделены на две основные группы:

**1 группа (медикаментозный метод)** – составили женщины (n=33), которым при естественном родоразрешении с целью обезболивания родового акта применяли предварительно разработанную методику ингаляционной седоанальгезии севофлураном.

**2 группа (нейроаксиальный метод)** – женщины (n=304) родоразрешены самостоятельно в условиях различных режимов длительной эпидуральной анальгезии (Manual bolus, PCEA, CEI+PCEA, PIEB+PCEA). В зависимости от применяемого местного анестетика все роженицы были разделены на три подгруппы:

- подгруппа 2Л (n=175) – роженицы данной подгруппы обезболены посредством длительной эпидуральной анальгезии с применением местного анестетика левобупивакаина:

- подгруппа 2Л<sub>1</sub> – болюсная эпидуральная анальгезия (manual bolus), болюсы левобупивакаина 0,25% по 10мл (25мг) вводились анестезиологом по мере окончания действия препарата (каждые 80-90');
- подгруппа 2Л<sub>2</sub> – режим РСЕА; осуществляли введение болюсов левобупивакаина 0,125% – 10,0мл, локаут-интервал – 30';
- подгруппа 2Л<sub>3</sub> – режим РСЕА + СЕІ; РСЕА осуществляли введением болюсов левобупивакаина 0,125% – 10,0 мл, локаут-интервал – 30'; режим СЕІ поддерживали постоянной инфузией левобупивакаина 0,125% – 10,0 мл/час;
- подгруппа 2Л<sub>4</sub> – обезболивание начинали с ручного введения болюсной дозы насыщения (левобупивакаин 0,125% – 10,0 мл), затем переходили на автоматическое введение местного анестетика с помощью инфузионного насоса Rythmic™ Evolution в режиме РСЕА+СЕІ. Режим РСЕА осуществляли введением болюсов левобупивакаина 0,0625% - 10,0 мл, локаут-интервал – 20'; режим СЕІ поддерживали постоянной инфузией левобупивакаина 0,0625% - 15мл/час
- подгруппа 2Л<sub>5</sub> – обезболивание начинали с ручного введения болюсной дозы насыщения (левобупивакаин 0,125% – 10,0 мл), затем переходили на автоматическое введение местного анестетика в режиме РІЕВ+РСЕА. Режим РІЕВ поддерживался введением левобупивакаина 0,0625% по 9,0мл каждые 45'; РСЕА осуществляли введением болюсов левобупивакаина 0,0625% - 10,0 мл, локаут интервал – 10'
- подгруппа 2Р (n=105) – роженицы данной подгруппы обезболены посредством длительной эпидуральной анальгезии с применением местного анестетика ропивакаина:
  - подгруппа 2Р<sub>1</sub> – болюсная эпидуральная анальгезия (manual bolus), болюсы ропивакаина 0,2% по 10мл (20мг) вводились анестезиологом по мере окончания действия препарата (каждые 80-90');
  - подгруппа 2Р<sub>2</sub> – инициация анальгезии проводилась ручным введением дозы насыщения ропивакаина 0,2% - 10,0мл, затем через 15' переходили на автоматическое введение местного анестетика в режиме РСЕА + СЕІ. Режим РСЕА осуществляли введением болюсов ропивакаина 0,1% – 6,0 мл, локаут-интервал – 10'; режим СЕІ поддерживали постоянной инфузией ропивакаина 0,1% – 6,0 мл/час
  - подгруппа 2Р<sub>3</sub> – инициация анальгезии проводилась ручным введением дозы насыщения ропивакаина 0,2% - 10,0мл, затем через 15' переходили на автоматическое введение местного анестетика в режиме РІЕВ+РСЕА. Режим РІЕВ поддерживался

введением ропивакаина 0,1% по 8,0мл каждые 45'; РСЕА осуществляли введением болюсов ропивакаина 0,1% - 6,0 мл, локаут-интервал – 10'.

- подгруппа 2А (n=24) - роженицы данной подгруппы обезболены посредством длительной эпидуральной анальгезии с применением местного анестетика артикаина:
  - подгруппа 2А<sub>1</sub> – применялся режим РСЕА; осуществляли введение болюсов артикаина 0,5% – 10,0мл, локаут-интервал – 30';
  - подгруппа 2А<sub>2</sub> группа – применялся режим РСЕА; осуществляли введение болюсов артикаина 1% – 10,0мл, локаут-интервал – 30';
  - подгруппа 2А<sub>3</sub> – применялся режим РСЕА + СЕІ. Режим РСЕА осуществляли введением болюсов артикаина 1% – 10,0 мл, локаут-интервал – 30'; режим СЕІ поддерживали постоянной инфузией артикаина 1% – 10,0 мл/час;
  - подгруппа 2А<sub>4</sub> – применялся режим РСЕА + СЕІ. Режим РСЕА осуществляли введением болюсов артикаина 0,5% – 10,0 мл, локаут-интервал – 30'; режим СЕІ поддерживали постоянной инфузией артикаина 0,5% – 10,0 мл/час.

Пациентки указанных подгрупп были сопоставимы по возрасту, гестационному сроку, методам родовозбуждения и методам родоразрешения.

**Методы исследования:** для решения поставленных задач использован комплексный подход, сочетающий клинические, лабораторные, функциональные и статистические методы исследования.

В зависимости от метода обезболивания самопроизвольных родов применялись следующие клинические методы исследования:

- Оценка боли и оценки эффективности анальгезии с помощью ВАШ
- Исследование динамики моторного блока (0 баллов – отсутствие мышечной слабости, может быть вертикализована; 1 балл - наличие мышечной слабости)
- Исследование динамики сенсорного блока
- Оценка качества и уровня седации
- Анкета для оценки качества ведения//обезболивания родов

В качестве лабораторных методов исследования у рожениц были изучены три показателя: уровень амилазы слюны (ААС) (МЕ/мл), уровень субстанции Р в сыворотке крови (SP) (пк/мл) и уровень натрийуретического пептида (NT-proBNP) (пк/мл).

Гемодинамический мониторинг рожениц (АДперф, ЧСС, ЭКГ) и мониторинг газообмена (ЧД, etCO<sub>2</sub>, inSev, InO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>) при обезболивании самопроизвольных родов проводился с помощью монитора Philips IntelliVue MP30 (USA) и газоанализатора Philips M1013A. Функциональные методы исследования (КТГ плода, количество схваток за 5'), а

также оценка силы и частоты маточных сокращений проводилась с помощью аппарата Overtone 6900/6900 Exp, Oxford Medical//DIXION.

Оценка состояния плода при рождении осуществлялась на основании шкалы Апгар (1-5мин) и оценки неврологического статуса новорожденных согласно скрининг-схеме «Профиль угнетения-раздражения» (Пальчик А.Б., 2006). В качестве лабораторных методов исследования у новорожденных изучены оценка кислотно-основного и газового состояния артериальной, венозной и капиллярной крови при рождении.

**Статистическая обработка данных.** Корреляционный анализ проводился методом расчета парных коэффициентов корреляции по Спирмену в связи со статистически значимым отклонением распределений исследуемых показателей от нормального закона. Результаты представлены в формате среднее значение - стандартное отклонение для непрерывных показателей и абсолютная частота (%) – для показателей категориального типа, включая дихотомические. Уровень значимости корреляционных коэффициентов, был принят равным 0,05 при мощности 0,08. Все расчеты и графические изображения выполнены с помощью программы Statistica v.10.0, а также в открытой программной среде R.

Для более эффективного визуального представления структуры и направленности корреляционных связей между показателями результаты корреляционного анализа были представлены в формате коррелограммы. По диагонали диаграммы находятся названия всех показателей, между которыми рассчитывались парные коэффициенты корреляции. Клетка, стоящая на пересечении каждой пары показателей, соответствует их коэффициенту корреляции. В треугольнике под диагональю голубой цвет и штриховка из нижнего левого угла к правому верхнему соответствует положительной корреляции между двумя показателями, на пересечении которых находится данная ячейка. Красная цвет и штриховка из верхнего левого угла к правому нижнему соответствует отрицательной корреляции. Чем темнее и насыщеннее цвет, тем сильнее корреляция. Слабые, близкие к нулю корреляции будут представлены «выцветшими» ячейками. В треугольнике над диагональю та же информация о корреляциях представлена в виде круговых диаграмм. Цвета имеют те же значения, а сила корреляции выражена в размере закрашенного сегмента круговой диаграммы. Сегменты, соответствующие положительным корреляциям, начинаются от «12 часов» и закрашиваются по часовой стрелке. Сегменты, соответствующие отрицательным корреляциям, заполняют круг против часовой стрелки. Например, закрашенная синим четвертинка круга от «12 часов» до «3-х» означает положительную корреляцию, равную 0,25. Статистическая значимость на коррелограмме не отмечается.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Ингаляционная седоанальгезия севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов (группа 1)**

Разработанная методика ингаляционной седоанальгезии севофлураном предполагает непрерывный режим ингаляции препарата с сохранением спонтанного дыхания роженицы, предварительным этапом индукции-насыщения для достижения целевого уровня МАК севофлурана с дальнейшим переходом на этап поддержания седоанальгезии, где концентрация на вдохе соответствовала МАК пробуждения (awake) и была определена как эффективная для обезболивания самопроизвольных родов. Достижимый технический результат обеспечивался за счет применения герметичной лицевой маски для неинвазивной ИВЛ, что позволяло достичь необходимой стабильной концентрации анестетика на вдохе, значительно уменьшив его расход и утечку в воздух родильного бокса. Использование фотокаталитической системы очистки воздуха обеспечивало инактивацию продуктов распада севофлурана до неядовитых компонентов, исключая возможность токсического влияния на медицинский персонал.

Эффективность разработанного способа ингаляционной седоанальгезии севофлураном изучена на основе обезболивания самопроизвольных родов у 33 рожениц. Средняя продолжительность ингаляционной седоанальгезии составила  $92,1 \pm 28$  [60-180] минут. Интервал от начала родовой деятельности до начала анальгезии -  $132,3 \pm 58,6$  минуты, время от последней ингаляции до рождения ребенка -  $7,6 \pm 2,8$  минут.

Наличие этапа индукции в схеме предложенной методики позволяет добиться клинически значимого результата уже через 15 минут, не влияя на силу и частоту маточных сокращений. Объективный результат ингаляций севофлуран-кислородной смеси заключался в достижении эффективного седоанальгетического эффекта без чрезмерного угнетения сознания: снижение ВАШ на 34,9% от исходного уровня ( $p=0,00003$ ), соответствуя «умеренной» категории боли с уровнем седации по шкале Ramsey II-III, по шкале RASS до (-1) с сохранением гортанно-глоточных рефлексов. Указанная тенденция сохранялась в течении указанного периода экспозиции (рис. 2, 3).

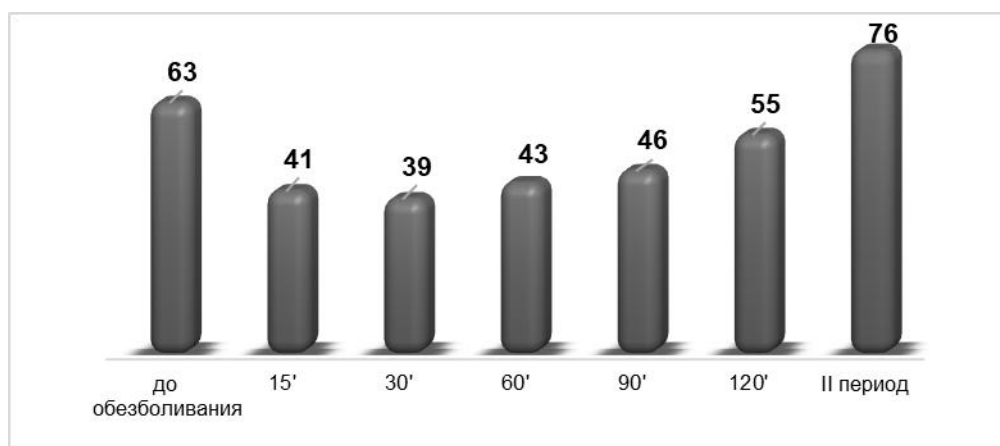


Рисунок 2 - Динамика интенсивности болевого синдрома согласно ВАШ при ингаляционной седоанальгезии севофлураном

Примечание: оценка боли по ВАШ до обезболивания; 15' – оценка боли по ВАШ через 15 минут от начала обезболивания; 30' – оценка боли по ВАШ через 30 минут от начала обезболивания; 60' – оценка боли по ВАШ через 60 минут от начала обезболивания; 90' – оценка боли по ВАШ через 90 минут от начала обезболивания; 120' – оценка боли по ВАШ через 120 минут от начала обезболивания; II период – оценка боли по ВАШ во время потуг

На протяжении всего периода проведения ингаляционной седоанальгезии уровень седации находился в пределах целевых значений: по шкале Ramsey соответствовал II-III, по шкале RASS не превышал (-1).

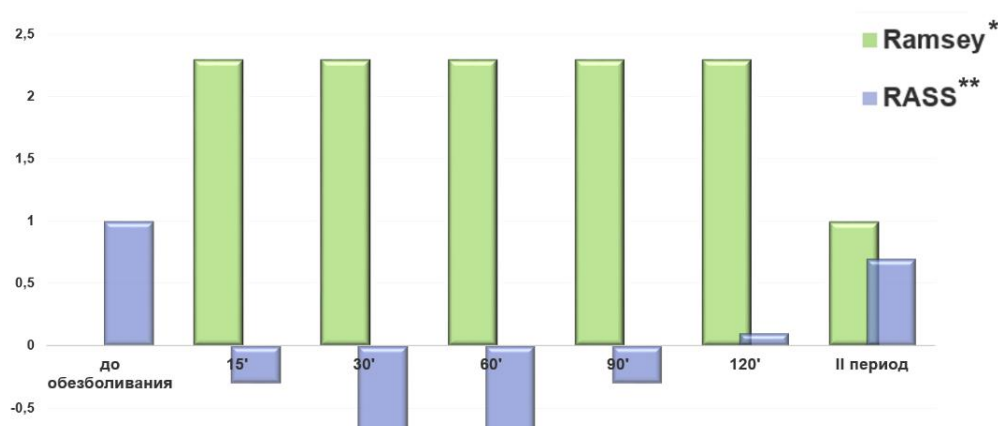


Рисунок 3 - Динамика показателей шкалы возбуждения-седации Richmond (RASS), шкалы оценки степени седации (Ramsay) в зависимости от этапа исследования в условиях ингаляционной седоанальгезии севофлураном (\* $p = 0,01551$ ; \*\* $p = 0,00001$ )

### Влияние ингаляционной седоанальгезии севофлураном на акушерские исходы

У всех пациенток произошли самопроизвольные роды. Признаков внутриутробного страдания плода по данным кардиотокографии не зарегистрировано. Ингаляционное введение седоанальгетических доз севофлурана (МАKawake) не сопровождается токолитическим эффектом, не влияя на объем кровопотери (кровопотеря  $177,4 \pm 50,5$  мл) и

динамику родового акта (продолжительность родов  $297,72 \pm 40,5$  мин). Все пациентки выписаны на 4-е сутки домой в удовлетворительном состоянии.

### **Влияние ингаляционной седоанальгезии севофлураном на перинатальные исходы**

Состояние всех детей при рождении расценивалось удовлетворительным, оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов, неврологический статус согласно профилю раздражения-угнетения (по Пальчику)  $[-0,1 - 0]$ . Безопасность подтверждается отсутствием клинических и лабораторных признаков внутриутробной гипоксии и нормальным уровнем фетального гемоглобина при рождении ( $90,5 \pm 5,7$ ).

### **Оценка клинической эффективности ингаляционной седоанальгезии севофлураном при самопроизвольных родах на основе маркеров боли и стресса**

Изучение эффективности ингаляционной седоанальгезии севофлураном на основе использования маркеров интенсивности боли и стресса включало 18 рожениц 1-й группы. В качестве маркеров интенсивности боли и стресса у рожениц были приняты 3 показателя: уровень ААС (МЕ/мл), уровень SP в сыворотке крови (пк/мл) и оценка боли по ВАШ.

Средний уровень SP был существенно выше перед обезболиванием по сравнению с исходным уровнем, однако на фоне проведения обезболивания он неуклонно снижался, уже через 60' находясь ниже исходного уровня и далее в момент полного ОМЗ было получено наиболее низкое среднее значение этого показателя почти у всех пациенток (рис. 4). Уровень ААС и оценка боли по ВАШ демонстрируют иной тренд динамики своих средних значений. Снижаясь через 60' после обезболивания, средние значения обоих показателей к моменту полного ОМЗ вновь возрастают. Для уровня ААС средние значения достигают показателей, полученных перед обезболиванием, а для оценки боли по ВАШ даже превышают среднее значение, полученное перед обезболиванием. Такую же картину можно отметить и для динамики всего диапазона значений указанных показателей, а также их медиан (рис. 4, правый столбец графиков).

Сравнивая динамику всех трех показателей в процессе родов, можно отметить, что при полном открытии маточного зева уровень SP снизился почти у всех пациенток более, чем в 2 раза (на 64%); концентрация ААС снизилась на 10-20% у большинства пациенток по сравнению с уровнем перед обезболиванием, однако более чем у половины пациенток выросла оценка боли по ВАШ (рис. 4). Учитывая умеренный седоанальгетический эффект ингаляционного анестетика отмечена статистически значимая динамика ААС в I периоде родов в виде ее снижения на 18,8%. Однако, несмотря на увеличение концентрации севофлурана во II периоде родов у данной группы рожениц, достижение полноценного обезболивания и устранения эмоциональной реакции при непродолжительном периоде

изгнания ( $22,5 \pm 15,5$  мин) является труднодостижимой задачей. Соответственно, средние значения ААС и оценки боли по ВАШ в конечной временной точке достаточно высокие.

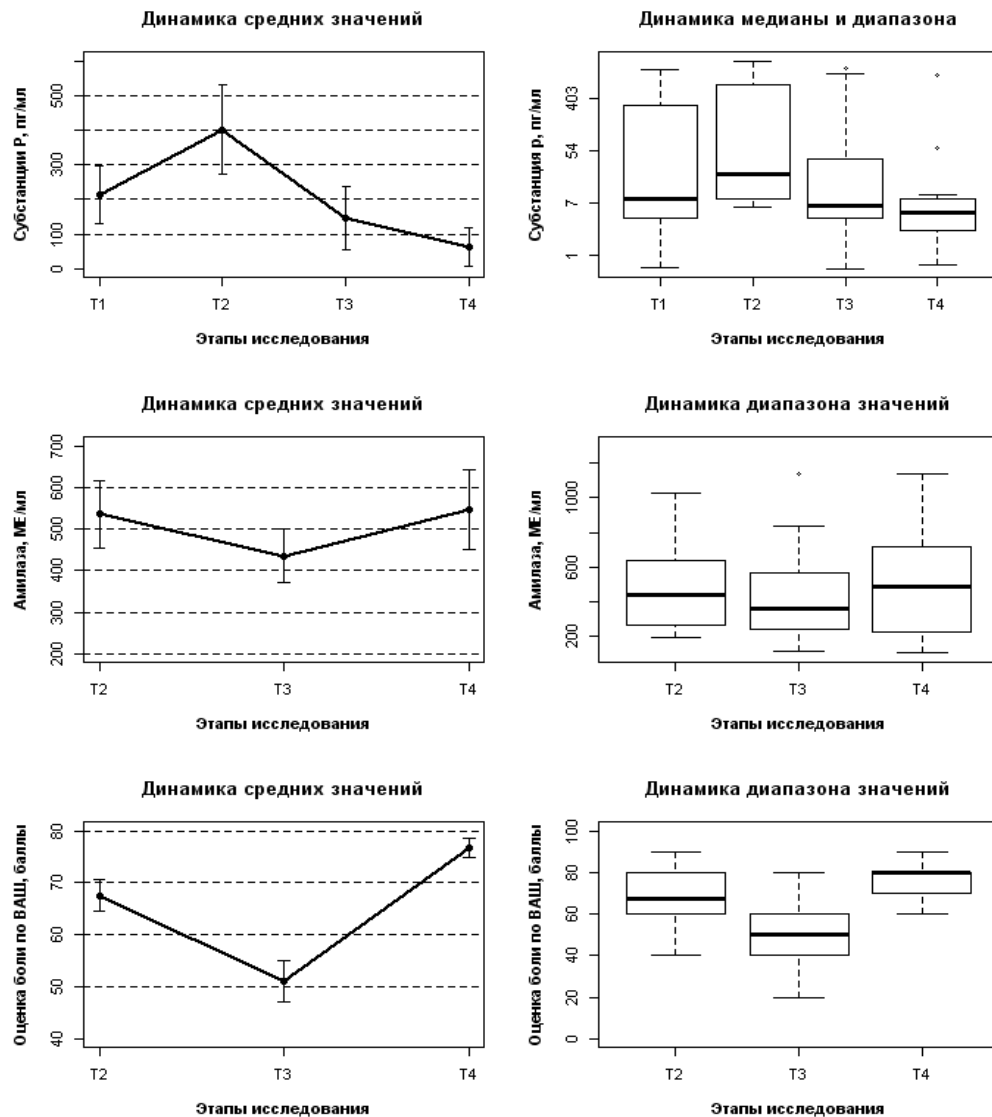


Рисунок 4 - Сравнение динамики значений субстанции Р (SP), амилазы слюны (ААС) и оценки интенсивности боли по ВАШ на различных этапах исследования

Примечание: T1-перед амниотомией, T2-перед обезболиванием, T3-через 60' после обезболивания, T4-при полном раскрытии маточного зева)

Проведенное нами исследование возможных взаимосвязей между исследуемыми показателями на разных этапах регистрации данных дали картину, согласующуюся с полученными ранее диаграммами и предположениями. Результаты проведенного корреляционного анализа для абсолютных значений трех маркеров указывают на сильную положительную взаимосвязь между исходным уровнем SP и ее уровнем перед обезболиванием ( $R=0,904$ ), а также на слабую и умеренную положительные связи между ними на последующих этапах (рис. 5,6). Через 60' от начала ингаляции севофлурана отмечается снижение среднего значения SP на 64% ( $R=0,532$ ), что может быть расценено как

подтверждение эффективного обезболивания первого периода родов. В последующем, снижение среднего значения SP сохранялось в течении всего периода экспозиции, включая полное открытие маточного зева ( $R=0,722$ ). Сходная структура связей наблюдалась и между уровнями AAC на всех этапах исследования: перед обезболиванием - через 60' от начала обезболивания ( $R=0,589$ ) и при полном открытии маточного зева ( $R=0,740$ ).

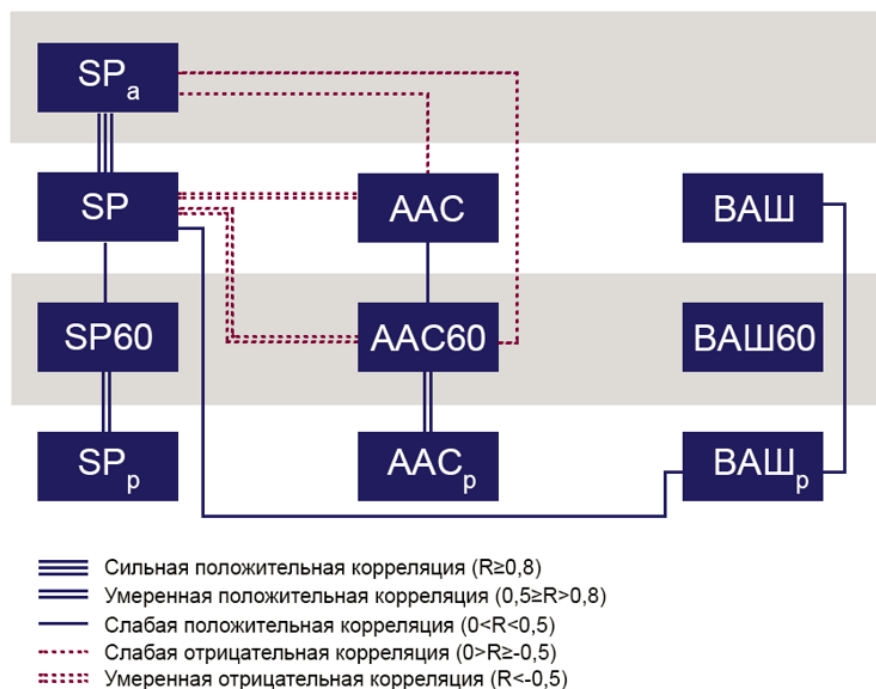


Рисунок 5 - Структура корреляционных связей трех показателей (субстанции Р, амилазы слюны и оценки боли по ВАШ) на всех этапах исследования

Примечание: SP<sub>a</sub> - субстанция Р перед амниотомией, SP – перед обезболиванием, SP60 - через 60' от начала обезболивания, SP<sub>p</sub> - полное открытие маточного зева; AAC – амилаза слюны перед обезболиванием, AAC60 – через 60' от начала обезболивания, AAC<sub>p</sub> – полное открытие маточного зева; ВАШ – интенсивность боли, измеренная с помощью визуально-аналоговой шкалы, до обезболивания; ВАШ60 - через 60' от начала обезболивания; ВАШ<sub>p</sub> – при полном открытии маточного зева

Абсолютные значения оценки по ВАШ наименее тесно связаны между собой на разных этапах исследования. Полученные результаты изменения интенсивности боли по ВАШ у представленных пациенток позволяют предположить умеренную положительную связь ( $R=0,48$ ) между оценкой боли до обезболивания и измеренной при полном открытии маточного зева (рис. 5, 6).

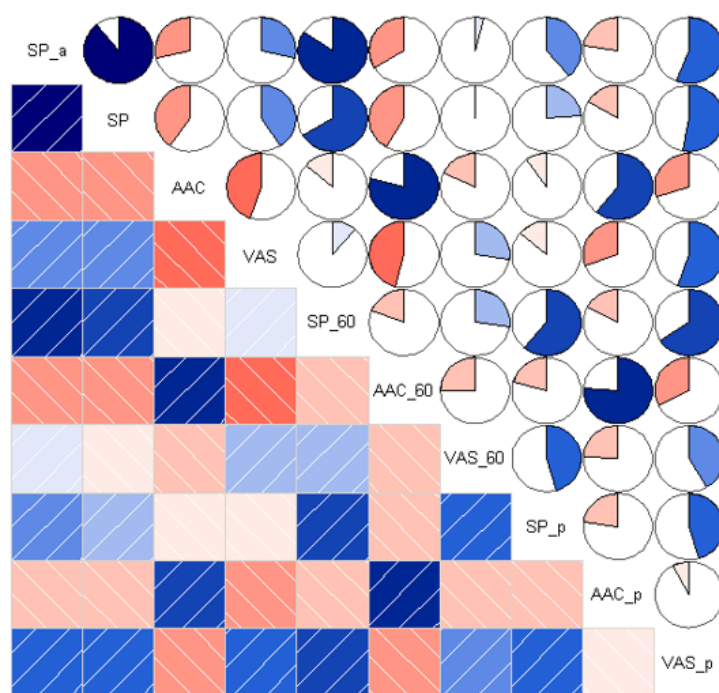


Рисунок 6 - Коррелогограмма данных (уровня SP, уровня AAC и оценки боли по ВАШ) на этапах исследования

Таким образом, разработанная методика ингаляционной седоанальгезии севофлураном может эффективно применяться в акушерской практике у определённой категории рожениц. Применение ингаляционной седоанальгезии севофлураном не является рутинной практикой в акушерстве, однако может быть альтернативой для обезболивания родов при противопоказаниях к инвазивным методам обезболивания (центральные сегментарные блокады) и парентерального введения наркотических анальгетиков.

### Эпидуральная анальгезия родов (группа 2)

#### Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением левобупивакаина (подгруппа 2Л)

Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов показало, что динамика средних значений интенсивности боли по ВАШ в течении всего периода наблюдения прямо коррелировала с применяемым режимом эпидуральной анальгезии.

По результатам post-hoc анализа, 2Л<sub>2</sub> подгруппа исходно выделялась более высокой средней оценкой интенсивности боли по ВАШ среди всех 5 подгрупп ( $p=0,0001$ ). Через 15 минут от начала обезболивания 2Л<sub>2</sub> подгруппа также наиболее сильно выделялась среди 5-ти исследуемых подгрупп ( $p=0,01$ ), среднее значение оценки по ВАШ у пациенток 2Л<sub>2</sub> подгруппы наиболее высокое (рис. 7). По всей видимости, столь высокие значения ВАШ в 2Л<sub>2</sub> подгруппе связаны с ее гетерогенностью – высокий процент первородящих женщин

(74%) в сочетании с поздним началом применения эпидуральной анальгезии (43%). Среднее значение оценок по ВАШ среди пациенток 2Л<sub>1</sub> подгруппы статистически значимо различалось только с таковым у пациенток 2Л<sub>5</sub> подгруппы ( $p=0,01$ ) и 2Л<sub>2</sub> подгруппы ( $p=0,0002$ ). Пациентки 2Л<sub>1</sub> подгруппы демонстрировали в среднем самые низкие оценки боли по ВАШ на данном этапе (рис. 7). Наиболее вероятно, причиной столь низких оценок интенсивности боли по ВАШ является введение более концентрированного раствора местного анестетика (болюс левобупивакаина 25 мг), вызывающего более выраженный сенсорный блок.

На этапе 30 минут от начала обезболивания общая картина динамики средних значений оценок боли по ВАШ сохранялась. Наибольшее среднее значение интенсивности боли по ВАШ наблюдалось у пациенток 2Л<sub>2</sub> подгруппы, наименьшее в 2Л<sub>1</sub> подгруппе. Среднее значения оценки по ВАШ в 2Л<sub>2</sub> подгруппе имело статистически значимые различия со средними значениями всех остальных подгрупп ( $p=0,003$ ).

На этапе 60 минут от начала эпидуральной анальгезии средние значения баллов по ВАШ не имели статистически значимых различий между подгруппами за исключением пары: 2Л<sub>2</sub> подгруппа (наибольшее значение) и 2Л<sub>3</sub> подгруппа (наименьшее значение) ( $p=0,013$ ).

На этапе регистрации 90 минут после обезболивания средние значения оценок по ВАШ в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах не имели статистически значимых различий ( $p=0,263$ ), тогда как обе эти подгруппы статистически значимо различались с 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппами ( $p=0,0002$ ), также не имевших различий между собой. Статистически более высокие оценки по ВАШ в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах объясняются болюсным режимом введения левобупивакаина (болюс 25мг;12,5мг), действие которого в среднем длится 80-90 минут. Как следствие, именно на данном этапе сенсорный блок регрессируют в связи с окончанием времени действия, что характеризуется появлением прорывных болей и более высокими оценками по ВАШ.

В 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах на фоне болюсного введения (РСЕА) дополнительно применялось или постоянное введение местного анестетика (СЕI), или программированное болюсное введение (PIEB), что обеспечивало более последовательную анальгезию (достаточный сенсорный блок) с меньшей частотой прорывных болей. Следовательно, оценки боли по ВАШ были более низкие (рис. 7).

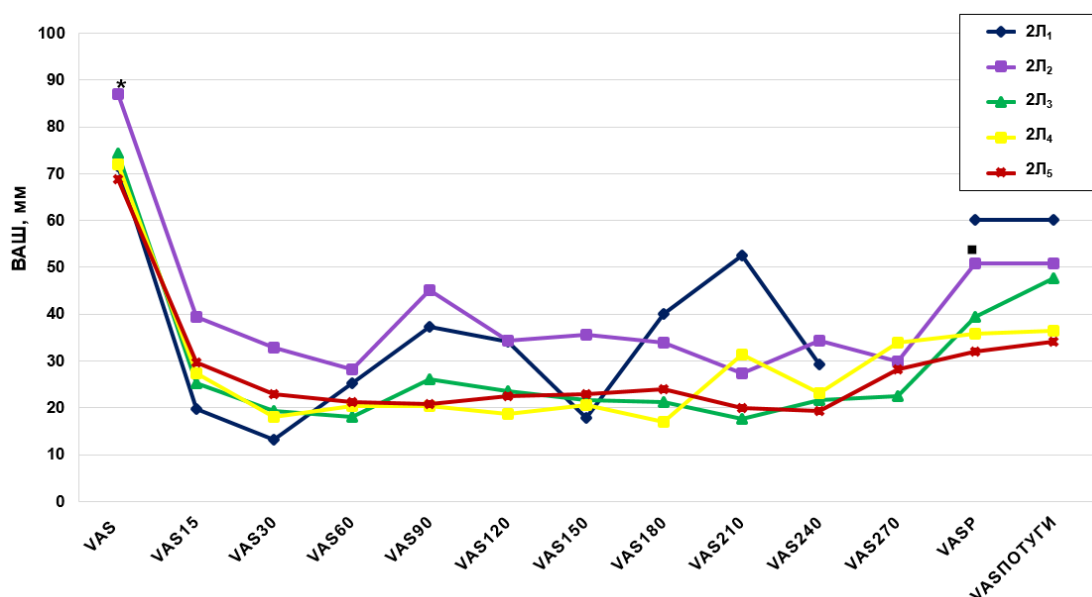


Рисунок 7 - Динамика средних значений оценки интенсивности боли по ВАШ на протяжении всего периода наблюдения в каждой из 5-ти подгрупп

Примечание: ВАШ – оценка боли по ВАШ до обезболивания; ВАШ15 – оценка боли по ВАШ через 15 минут от начала обезболивания; ВАШ30 – оценка боли по ВАШ через 30 минут от начала обезболивания; ВАШ60 – оценка боли по ВАШ через 60 минут от начала обезболивания; ВАШ90 – оценка боли по ВАШ через 90 минут от начала обезболивания; ВАШ120 – оценка боли по ВАШ через 120 минут от начала обезболивания; ВАШ150 – оценка боли по ВАШ через 150 минут от начала обезболивания; ВАШ180 – оценка боли по ВАШ через 180 минут от начала обезболивания; ВАШ210 – оценка боли по ВАШ через 210 минут от начала обезболивания; ВАШ240 – оценка боли по ВАШ через 240 минут от начала обезболивания; ВАШ270 – оценка боли по ВАШ через 270 минут от начала обезболивания; ВАШsp – оценка боли по ВАШ при полном открытии; ВАШпотуги – оценка боли по ВАШ во время потуг

### Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на динамику моторного блока

Наибольшая частота МБ наблюдалась в 2Л<sub>1</sub> подгруппе к 120-й минуте и отмечена у 80% пациенток (рис. 8). Сходная по значению относительная частота получена в 2Л<sub>2</sub> подгруппе к 150-й минуте. В 2Л<sub>3</sub>-2Л<sub>4</sub> подгруппах относительная частота МБ не превышала 40% на протяжении всего периода наблюдения, однако применение более концентрированного раствора левобупивакаина (2Л<sub>3</sub> подгруппа) приводило к появлению моторного блока (1 балл) уже к 90-й минуте и последующему нарастанию ко II периоду родов.

Необходимо подчеркнуть, что использование высокой концентрации левобупивакаина сопровождается значимой частотой развития моторного блока, неся потенциальный риск влияния на динамику родов, угнетая рефлексы с мышц тазового дна и диктуя необходимость ограничения длительной эпидуральной анальгезии во втором периоде родов.

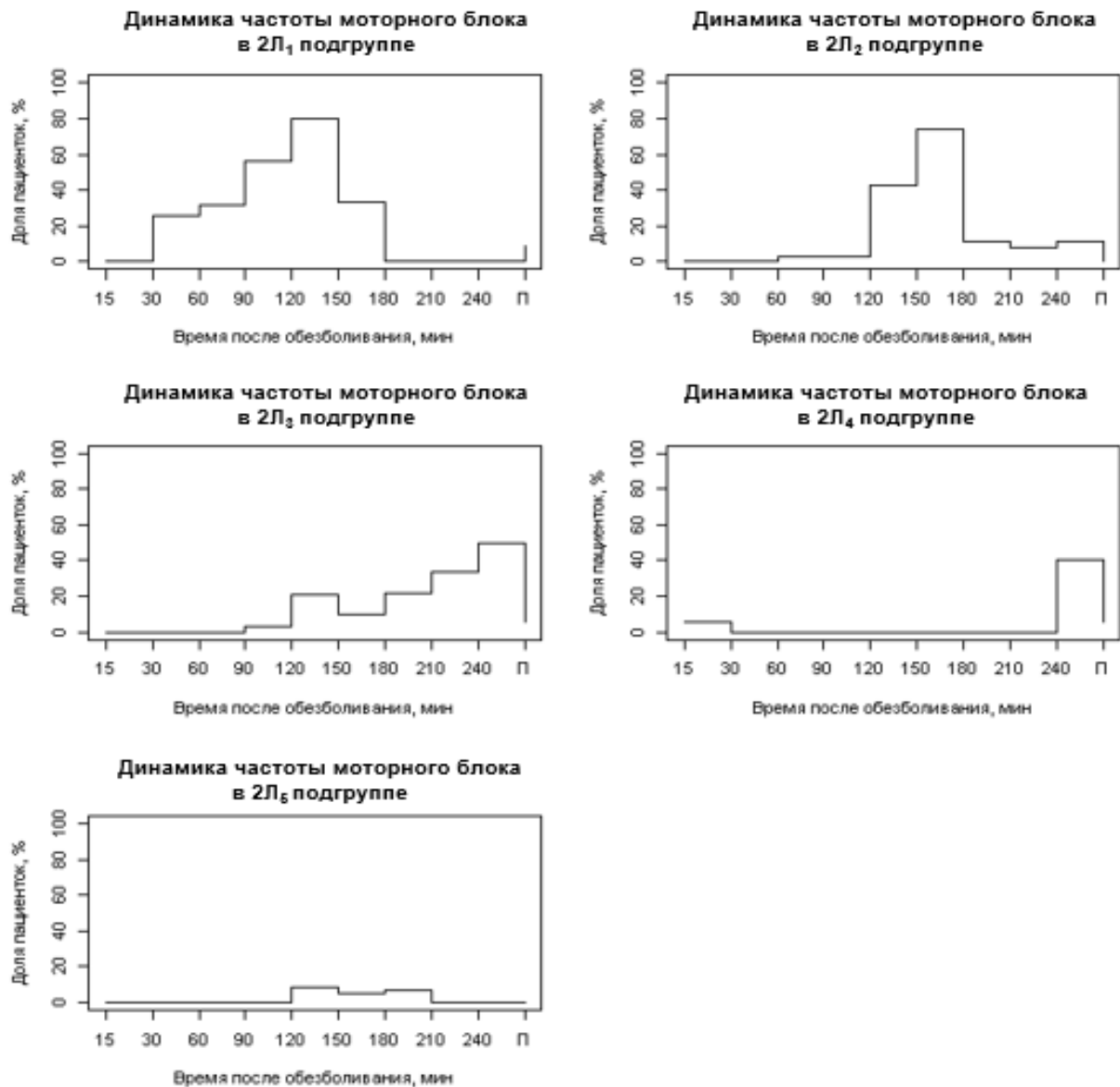


Рисунок 8 - Динамика относительной частоты моторного блока в 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгруппах в течение периода наблюдения и на этапе потуг

Примечание: 0 баллов – отсутствие мышечной слабости, может быть вертикализована; 1 балл - наличие мышечной слабости; ось абсцисс – время от начала обезболивания, ось ординат - % рожениц с наличием или отсутствием МБ

Применение минимальной концентрации раствора местного анестетика при комбинированном режиме введения (2Л<sub>4</sub> подгруппа) не исключало развитие моторного блока (1 балл), однако было отмечено значительно позже, к 240-й минуте. В 2Л<sub>5</sub> подгруппе относительная частота МБ сохранялась на нулевой отметке до 120-й минуты, а затем не превышала 10%, к 210-й минуте частота МБ снова снизилась до 0%. На этапе потуг в 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах частота МБ была равна 0, в остальных группах она не превышала 10%, и не было получено статистически значимого различия между группами с ненулевой частотой МБ. Таким образом, комбинированный режим эпидуральной анальгезии PIEB+PCEA с

применением низкой концентрации левобупивакаина продемонстрировал минимальный риск развития моторного блока в первом и втором периодах родов по сравнению с другими режимами эпидуральной анальгезии родов.

### **Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на акушерские исходы**

Результаты сравнения распределений между 5-ю подгруппами показывают статистически значимое различие как средних значений, так и в целом распределений по длительности «Периода II» и «Периода II потуги»,  $p < 0,0001$ . Максимальная продолжительность «Периода II» отмечена для рожениц 2Л<sub>3</sub> подгруппы (режим PCEA+CEI, левобупивакаин 1,25 мг/мл),  $p < 0,0001$ . Особенно выделялся «Период II потуги» у пациенток 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгрупп, статистически расчетные показатели которых были значимо длиннее, чем в остальных подгруппах,  $p < 0,0001$ . «Период III» также был заметно продолжительнее у пациенток 3Л<sub>1</sub> подгруппы, хотя статистической значимости это различие на данной выборке не достигло ( $p = 0,119$ ).

Средняя скорость ОМЗ была наибольшей в 2Л<sub>1</sub> подгруппе - 75% всех пациенток этой подгруппы имели среднюю скорость ОМЗ более 2,0 см/ч,  $p = 0,045$ ; тогда как в 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгруппах этот показатель превышал 2,0 см/ч только у 25% пациенток, в 2Л<sub>3</sub> подгруппе таких пациенток не было совсем, а в 2Л<sub>5</sub> подгруппе их было 50%. Наибольший интервал колебаний данного показателя также наблюдался в 2Л<sub>1</sub> подгруппе - от 1,0 до 3,0 см/ч, тогда как в других подгруппах значения этого показателя имели меньший размах колебаний.

Таким образом, комбинация режима PIEB+PCEA с низкой концентрацией местного анестетика (0,625 мг/мл левобупивакаина) не влияет на динамику родов и объем кровопотери, позволяя уменьшить побочные эффекты у матери (минимизация моторного блока, возможность вертикализации) без ущерба для качества анальгезии.

### **Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на анестезиологические исходы**

Результаты «Общее количество анестетика» и «Время от последнего введения МА до рождения ребенка» имели статистически значимое различие средних значений и в целом распределений между 5-ю подгруппами,  $p = 0,0002$  (табл. 1). Так, наибольшее общее количество требовавшегося левобупивакаина отмечалось в 2Л<sub>3</sub> подгруппе, наименьшее – в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах. Общий расход левобупивакаина существенно различается между подгруппами и по вариабельности. Наиболее компактный интервал значений этого показателя наблюдается в 2Л<sub>2</sub> подгруппе, наибольший размах отмечен в 2Л<sub>3</sub> подгруппе.

Таблица 1

Сравнение средних значений и статистическая достоверность различия распределений анестезиологических исходов между подгруппами

Исходы	Подгруппы					p (Тест Краскала-Уоллиса)
	2Л <sub>1</sub>	2Л <sub>2</sub>	2Л <sub>3</sub>	2Л <sub>4</sub>	2Л <sub>5</sub>	
Общее количество анестетика, мг	61,4 (15,3)	54,6 (15,5)	76,0 (24,3)	68,0 (15,1)	61,8 (13,5)	0,0002
Время от последнего введения МА до рождения ребенка, мин	93,1 (36,2)	56,7 (27,5)	29,5 (24,1)	0,0 (0,0)	7,6 (4,6)	<0,0001

Статистические параметры «времени от последнего введения анестетика до рождения» имеют выраженные и статистически значимые различия между всеми 5-ю подгруппами,  $p < 0,0001$ . Наибольшие значения этой характеристики наблюдаются в 2Л<sub>1</sub> подгруппе, наименьшие в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах, причем значения, наблюдаемые в 2Л<sub>1</sub> подгруппе, почти не перекрываются интервалом значений, отмеченных в 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах (табл. 1).

Таким образом, комбинированный режим РІЕВ+РСЕА позволяет проводить эффективное обезболивание самопроизвольных родов вплоть до рождения ребенка, при сопоставимом с другими подгруппами расходе местного анестетика.

### **Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на перинатальные исходы**

Состояние большинства детей при рождении расценивалось удовлетворительным, оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов (табл.2). Показатели газового состава артериальной и венозной крови не различались между подгруппами и находились в пределах допустимых значений, подтверждая отсутствие внутриутробной гипоксии при проведении эпидуральной анальгезии родов с применением левобупивакаина.

Таблица 2

Перинатальные исходы в 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгруппах

Показатель	Подгруппы				
	2Л <sub>1</sub> n/%	2Л <sub>2</sub> n/%	2Л <sub>3</sub> n/%	2Л <sub>4</sub> n/%	2Л <sub>5</sub> n/%
Шкала Апгар 8-9 баллов	33(94,3)	32(91,4)	33 (94,3)	34(97,1)	32(91,4)
Профиль раздражения-угнетения (по Пальчику)	-0,85-0	-0,57-0	-0,85-0	-0,28-0	-0,14-0

### Эффективность различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением левобупивакаина на основании динамики биохимических маркеров

Исследование выполнено у 18 рожениц 2Л-подгруппы на основе динамики 2-х показателей: уровень N-терминального компонента натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови (пг/мл) как маркера компенсации ССС и уровня ААС (МЕ/мл) как маркера стресса.

Анализ динамики NT-proBNP между исследуемыми подгруппами показал рост значений NT-proBNP во всех подгруппах по мере прогрессирования процесса родов вне зависимости от исходного уровня и режима эпидуральной анальгезии, однако средние тенденции и вариабельность NT-proBNP внутри исследуемых подгрупп находились в пределах нормальных референсных интервалов на протяжении всего исследования (рис.9). В 2Л<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе средний уровень (медиана) NT-proBNP существенно возрастал на протяжении всего периода наблюдения,  $p < 0,0001$ . Сходная картина динамики показателя NT-proBNP наблюдалась 2Л<sub>2</sub> подгруппе, однако дельта увеличения была несколько меньше,  $p < 0,0001$ . В 2Л<sub>4</sub> подгруппе средний уровень NT-proBNP также увеличивался на протяжении всего наблюдения, однако через 1 час после начала обезболивания рост медианы в данной подгруппе был не столь значителен, как в двух предыдущих, а скачок в точке полного ОМЗ очень существенный,  $p < 0,0001$ . В 2Л<sub>3</sub> ( $p < 0,0001$ ) и 2Л<sub>5</sub> ( $p = 0,0008$ ) подгруппах отмечалась схожая динамика средних уровней NT-proBNP. Через 1 час от начала обезболивания наблюдалось снижение среднего уровня этого показателя, а при полном ОМЗ его существенный рост.

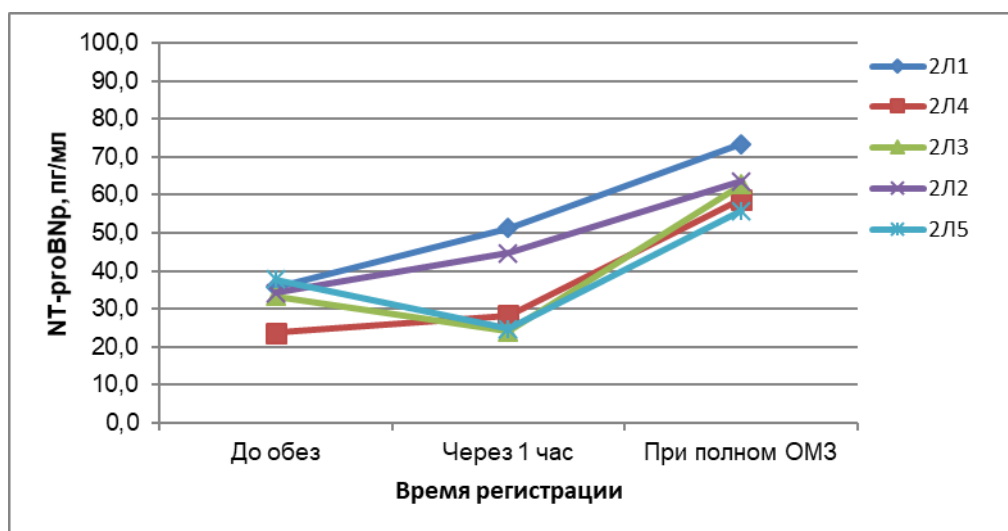


Рисунок 9 - Динамика медиан уровня NT-proBNP в исследуемых подгруппах (2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub>) на протяжении всего периода наблюдения

Примечание: До обез – уровень NT-proBNP до обезболивания, через 1 ч – через 1 ч после начала обезболивания, Полное ОМЗ – уровень NT-proBNP при полном открытии маточного зева

Динамика показателей NT-proBNp между исследуемыми подгруппами свидетельствовала о наибольшем среднем уровне значений NT-proBNP в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах, наименьшем - в 2Л<sub>2</sub> подгруппе (рис. 12). Однако в целом распределения имели сходные интерквартильные интервалы и размахи ( $p=0,728$ ).

Через 1 час от начала обезболивания отмечалась разнонаправленная динамика этого показателя: в 2Л<sub>1</sub>, 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгруппах средний уровень NT-proBNp увеличивался, в 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах снижался ниже исходного уровня. Различие распределений между подгруппами на этом этапе статистически значимы (0,002), медианы также достигли статистически значимого различия ( $p=0,018$ ).

К этапу полного ОМЗ динамика средних уровней NT-proBNp демонстрирует значимый рост во всех подгруппах, при этом наиболее существенный скачок был характерен для 2Л<sub>1</sub>, 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгрупп, тогда как для 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгрупп отмечено менее выраженное его увеличение (рис. 10).

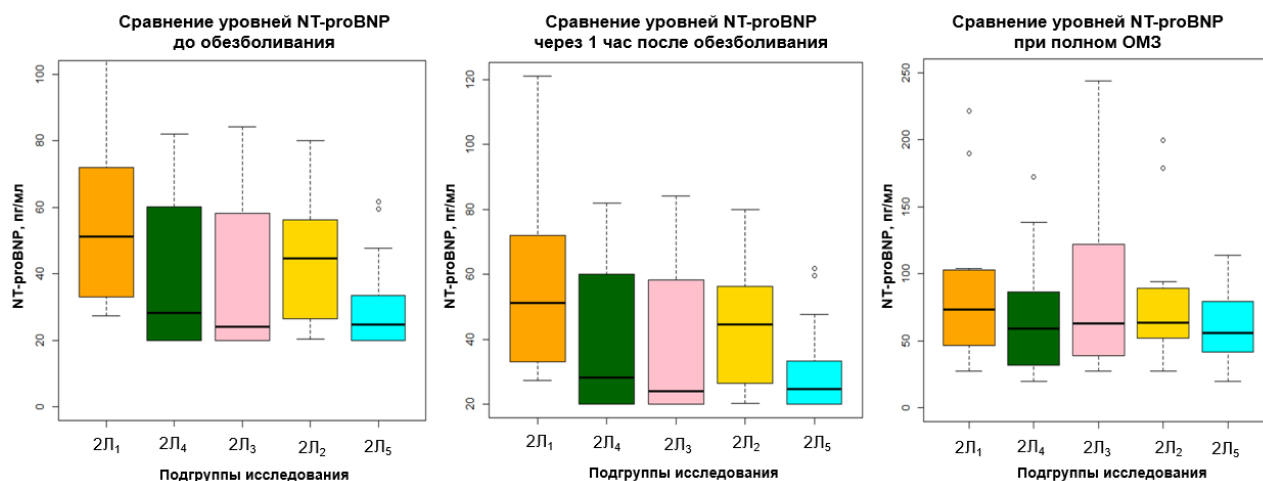


Рисунок 10 - Динамика распределения значений NT-proBNp между подгруппами на этапах исследования

Результаты исследования свидетельствуют, что повышение уровня NT-proBNp в большей степени связано с увеличением напряжения и сократительной способности миокарда на фоне возрастающих по силе и частоте маточных сокращений, а также повышением уровня окситоцина. Зависимость NT-proBNp от режима эпидуральной анальгезии носит лишь второстепенный характер, реализующийся посредством эффективной последовательной анальгезии со снижением уровня катехоламинов, либо прямых гемодинамических эффектов, ассоциированных с реверсией поясничной симпатэктомии в ситуации завершения эпидуральной анальгезии на этапе полного ОМЗ. Соответственно, сочетание комбинированных PIEB+PCEA/CEI+PCEA режимов с низкой концентрацией левобупивакаина (0,625 мг/мл) демонстрировало наименьший уровень и наиболее плотную

концентрацию значений около медианы в сравнении с болюсными режимами (Manual bolus, PCEA) в первом периоде родов (рис.10).

Анализ динамики показателей ААС внутри исследуемых подгрупп (рис. 11) продемонстрировал наибольший средний уровень значений амилазы слюны в 2Л<sub>1</sub> подгруппе через 2 часа от начала обезболивания, превышая исходный уровень; однако через 3 часа от начала обезболивания средний уровень амилазы резко падал, медиана снижалась более чем в 2 раза ( $p=0,760$ ). Сходная динамика среднего уровня амилазы наблюдалась в 2Л<sub>2</sub> подгруппе ( $p=0,970$ ). Очевидно, что представленная динамика ААС четко коррелировала с уровнем интенсивности боли по ВАШ, характерным для болюсных эпидуральных режимов.

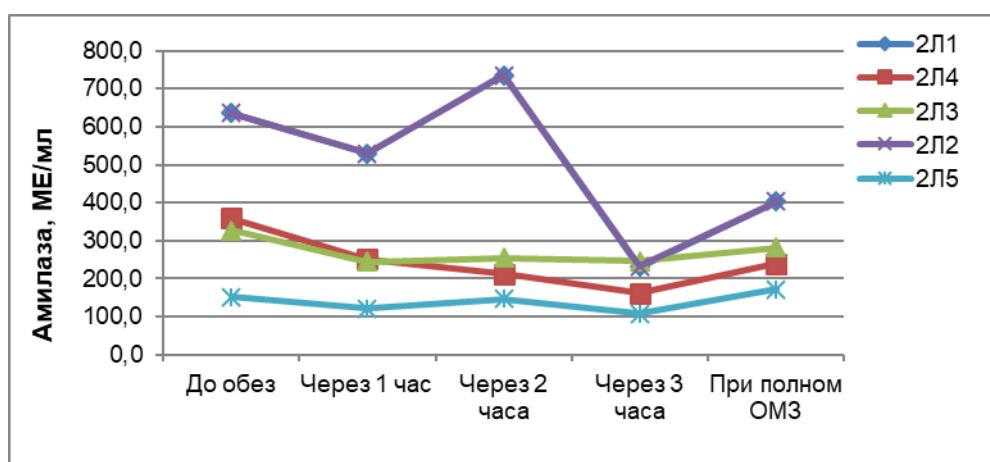


Рисунок 11 - Динамика медиан уровня ААС в исследуемых подгруппах (2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub>)

Примечание: До обез – уровень ААС до обезболивания, через 1, 2 3 часа – через 1, 2 и 3 часа от начала обезболивания, Полное ОМЗ – уровень ААС при полном открытии маточного зева

Менее существенные изменения наблюдались в распределении значений амилазы слюны в подгруппах с одинаковым режимом эпидуральной анальгезии – СЕИ+РСЕА, но разной концентрацией левобупивакаина: 2Л<sub>3</sub> ( $p=0,113$ ) и 2Л<sub>4</sub> ( $p=0,023$ ). Однотипная динамика уровня ААС в 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгруппах, по всей видимости, является отражением однонаправленной динамики оценок интенсивности боли по ВАШ в указанных подгруппах, и вызывает сомнения в целесообразности применения концентрированных растворов местных анестетиков с учетом эквивалентного клинического эффекта. Наименьшим изменениям был подвержен средний уровень амилазы в 2Л<sub>5</sub> подгруппе (рис. 11). Все значения среднего уровня амилазы в этой подгруппе ниже, чем исходные, за исключением этапа полного ОМЗ,  $p=0,017$ .

Анализ динамики показателей ААС между исследуемыми подгруппами (рис.12) показал статистически значимое межгрупповое различие средних уровней амилазы до начала обезболивания,  $p=0,0001$ . Наибольшая вариабельность уровня амилазы до

обезболивания наблюдалась в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах. В подгруппе 2Л<sub>5</sub> (PIEB+PCEA) сконцентрированы наименьшие исходные значения ААС. Аналогичная картина наблюдалась через 1 час после обезболивания,  $p=0,0001$ . Во II периоде родов (этап полного ОМЗ) наименьшие значения ААС наблюдались в 2Л<sub>5</sub> подгруппе, наибольшие в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах,  $p=0,0001$ .

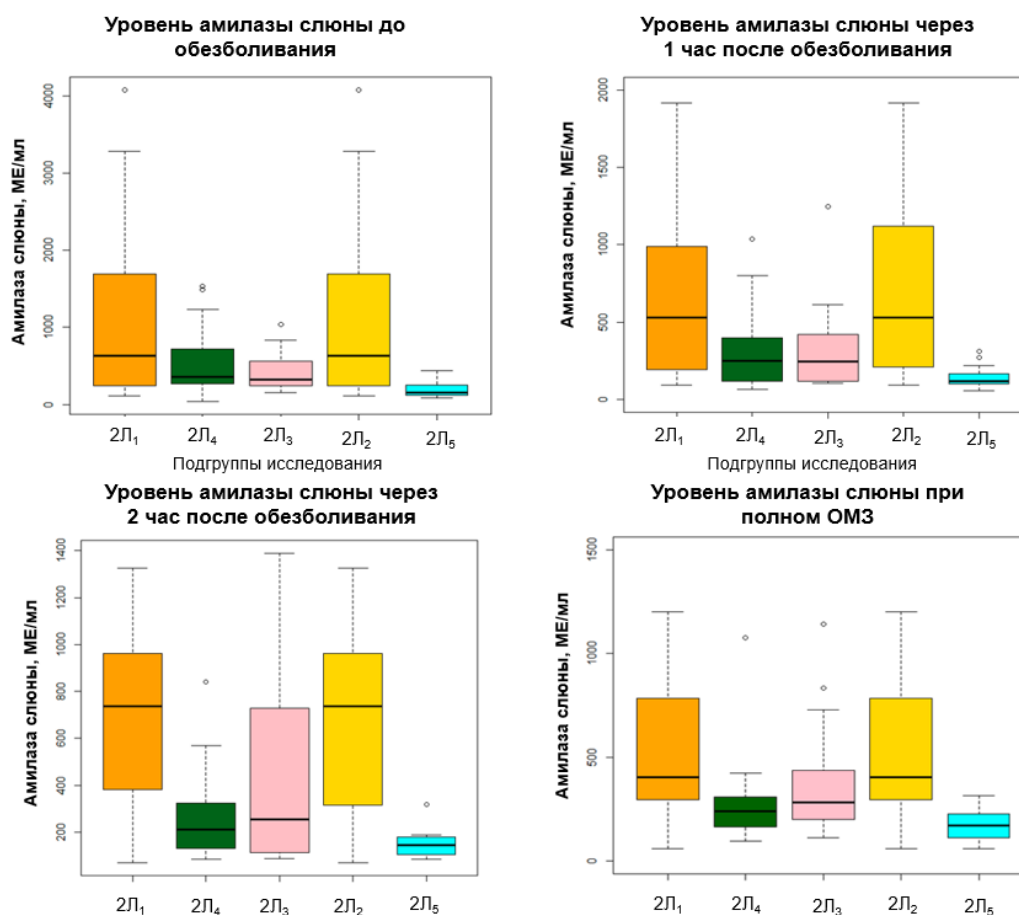


Рисунок 12 - Динамика распределения значений амилазы слюны между подгруппами на этапах исследования

Таким образом, динамика уровня показателей ААС наглядно продемонстрировала корреляцию с клиническими эффектами применяемого эпидурального режима. Комбинированные эпидуральные режимы (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) в сочетании левобупивакаином (0,625 мг/мл) стабилизировали симпатoadреналовую систему, устойчиво снижая лабораторные и клинические признаки стресс-реакции роженицы по мере окончания родового акта. Применение левобупивакаина 0,625 мг/мл в сочетании с PIEB+PCEA режимом также характеризовалось статичностью уровня ААС в течение первого периода родов с его ростом по достижению второго периода, однако повышение уровня ААС было наименьшим в сравнении с болюсными вариантами и CEI+PCEA режимом ( $p=0,0001$ ).

### Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением ропивакаина (подгруппа 2P)

Анализ распределения оценок интенсивности боли по ВАШ в каждой подгруппе объясняет причины скачкообразного изменения средней оценки боли в 2P<sub>1</sub> (Manual bolus) подгруппе: колебаниям подвержены не только единичные измерения, но и центральная тенденция, отраженная медианой, а также вариабельность оценки на каждом этапе исследования (рис.13). В 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе вариабельность оценок существенно меньше и изменение ее размаха также ниже, чем в 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе. Наиболее стабильные оценки интенсивности боли по ВАШ наблюдаются в 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе. На протяжении почти всего периода исследования, начиная с 15' от начала анальгезии и до 240' медиана не изменяется и лишь немного возрастает к точке полного открытия шейки матки и потуг.

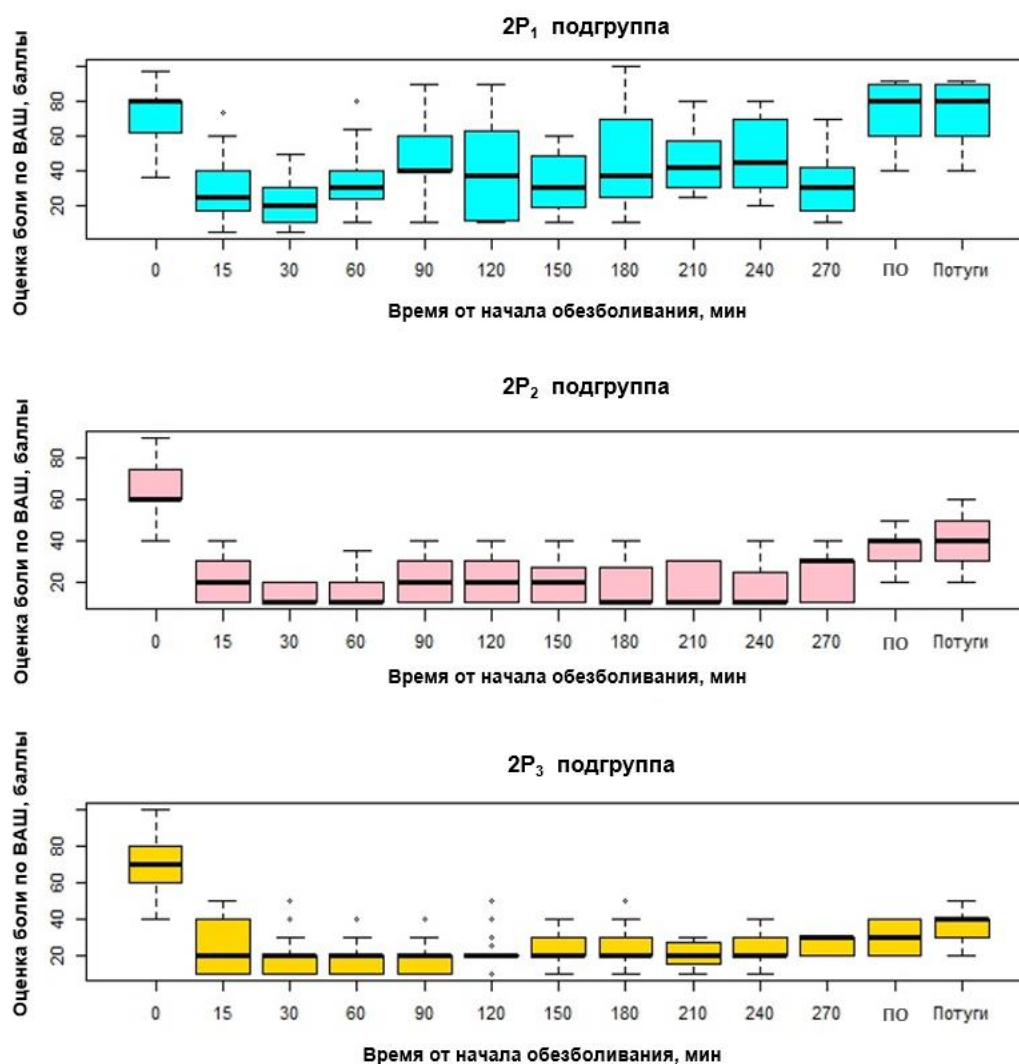


Рисунок 13 - Динамика распределения оценок интенсивности боли по ВАШ в 2P<sub>1</sub> – 2P<sub>3</sub> подгруппах:

Примечание: ПО – полное открытие шейки матки

Проведенный анализ полученных данных продемонстрировал, что комбинированные режимы эпидуральной анальгезии (2P<sub>2</sub> подгруппа (CEI+PCEA) и 2P<sub>3</sub> подгруппа (PIEB+PCEA)) с применением низкой концентрации ропивакаина (1 мг/мл) обеспечивают сопоставимую, последовательную и эффективную анальгезию I периодов родов по сравнению с ручным болюсным вариантом. Однако, наилучшие результаты по купированию болевого синдрома во II периоде родов отмечены только для комбинированного PIEB+PCEA (2P<sub>3</sub> подгруппа) режима.

### **Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на динамику моторного блока**

Динамика относительной частоты МБ, полученная в 2P<sub>1</sub> подгруппе, позволяет говорить о существенном изменении полученных значений от этапа к этапу,  $p < 0,0001$  (рис. 14). Через 15' от начала обезболивания у всех пациенток этой подгруппы оценка по Bromage составила «0» баллов, в течение следующих 30-60 минут оценки «0» и «1» балл распределились между пациентками примерно поровну, через 120' стала превалировать оценка «1» балл, что диктовало необходимость в ограничении введения болюсов ропивакаина по достижении полного ОМЗ. На этапе потуг относительная частота моторного блока по Bromage, равная «0» баллов, наблюдалась у 69% пациенток 2P<sub>1</sub> подгруппы, однако качество обезболивания резко ухудшалось.

Распределение оценок, равных «0» и «1» балл, в 2P<sub>2</sub> подгруппе также существенно изменялось на протяжении периода наблюдения,  $p < 0,0001$  (рис. 14). Через 210' оценка, равная «1» баллу, вновь стала превалировать в данной подгруппе у более 80% пациенток, однако через 270' уже 70% пациенток имели оценку, равную «0» баллов. На этапе потуг почти 90% пациенток имели оценку, равную «0» баллов, по всей видимости за счет ограничения в частоте введения PCEA-болюса.

В 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе распределение оценок было практически неизменным на протяжении всего периода наблюдения (рис.14). Через 30' после начала обезболивания относительная частота МБ, равная «0», превалировала в этой подгруппе, у более 90% пациенток, оставаясь таковой на протяжении всего периода наблюдения, включая II период родов.

Таким образом, комбинированный режим эпидуральной анальгезии PIEB+PCEA с применением низкой концентрации ропивакаина позволяет минимизировать риск развития моторного блока как в первом и втором периодах родов по сравнению с другими режимами эпидуральной анальгезии родов.

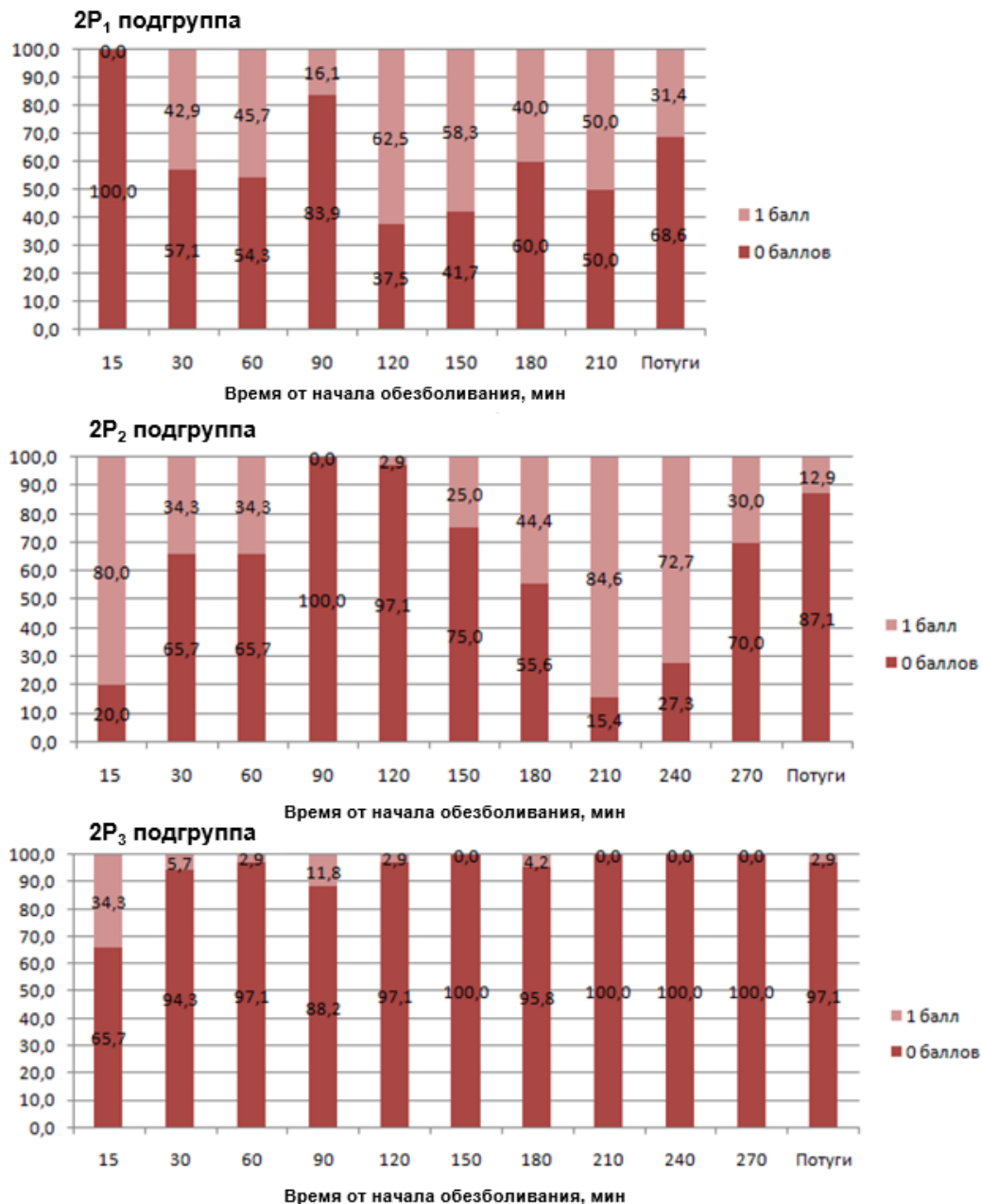


Рисунок 14 - Динамика относительной частоты моторного блока в 2P<sub>1</sub>-2P<sub>3</sub> подгруппах

Примечание: 0 баллов – отсутствие мышечной слабости, может быть вертикализована; 1 балл - наличие мышечной слабости; ось абсцисс – время от начала обезболивания, ось ординат - % рожениц с наличием или отсутствием МБ

### Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на акушерские исходы

Проведенный сравнительный статистический анализ параметров акушерских исходов между 3-мя подгруппами пациенток показал значимое различие средних значений и распределения продолжительности I периода между исследуемыми подгруппами ( $p=0,016$  и  $p=0,010$ ). Между 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>3</sub> подгруппами имеет место существенное различие длительности I периода в пользу увеличения в 2P<sub>1</sub> подгруппе, которое отражается не только в различии

средних, но и различии распределений значений в целом. Средние значения и распределения продолжительности II периода также имели статистически значимое различие между исследуемыми подгруппами ( $p=0,022$  и  $p=0,041$ ). Учитывая результаты сравнения средних и медиан, можно утверждать, что между  $2P_1$  и  $2P_3$  подгруппами имеет место существенное различие длительности II периода. При попарном сравнении подгрупп было получено значимое различие между медианами и распределениями значений продолжительности периода потуг для пары подгрупп  $2P_2 - 2P_3$  ( $p=0,031$  и  $p=0,017$  соответственно).

Таким образом, только для PИЕВ-режима ( $2P_3$  подгруппа) с низкой концентрацией ропивакаина (1 мг/мл) было характерно отсутствие влияния на продолжительность как первого, так и второго периода родов и динамики потуг, в частности.

### **Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на анестезиологические исходы**

В  $2P_1$  подгруппе общее количество МА было существенно меньше, чем в  $2P_2$  и  $2P_3$  подгруппах (табл. 3). Более половины пациенток  $2P_1$  (manual bolus) подгруппы получили существенно меньшее общее количество МА по сравнению с пациентками  $2P_2$  (CEI+PCEA) и  $2P_3$  (PИЕВ+PCEA) подгрупп. Наибольшие значения общего количества МА чаще наблюдались в  $2P_3$  подгруппе. Несмотря на то, что расход ропивакаина превышал в 1,5 раза таковой при режиме ручных болюсов ( $p<0,0001$ ), частота развития моторного блока не превышала 11,8%, принимая преходящий характер.

Время от последнего введения МА до рождения ребенка было существенно выше в  $2P_1$  подгруппе по сравнению с  $2P_2$  и  $2P_3$  (табл.3),  $p=0,0001$ .

Таблица 3

Сравнение статистических параметров анестезиологических исходов между исследуемыми подгруппами

Показатель	подгруппа	n	Mean (StD)	Median [Q1; Q3]	Min-Max	P (ANOVA/ K-W/ M)
Общее кол-во МА, мг	$2P_1$	35	45,9 (17,3)	44,0 [36,0; 60,0]	20,0 - 76,0	<0,0001/ <0,0001/ <0,0001
	$2P_2$	31	76,0 (20,0)	78,0 [56,0; 83,0]	50,0 - 120,0	
	$2P_3$	32	76,3 (23,0)	70,0 [56,0; 96,0]	42,0 - 120,0	
Время от последнего введения МА до рождения ребенка	$2P_1$	35	131,9 (72,4)	115,0 [85,0; 180,0]	30,0 - 390,0	<0,0001/ <0,0001/ <0,0001
	$2P_2$	35	2,1 (4,4)	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 - 15,0	
	$2P_3$	32	0,0 (0,0)	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 - 0,0	

### Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на перинатальные исходы

Состояние большинства детей при рождении расценивалось как удовлетворительное, оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов (табл. 4). Оценка неврологического статуса новорожденных показала легкое угнетение для режима СЕI+РСЕА и состояние баланса угнетения-раздражения для РIЕВ+РСЕА режима.

Таблица 4

Перинатальные исходы в 2P<sub>1</sub> – 2P<sub>3</sub> подгруппах

Показатель	Подгруппы		
	2P <sub>1</sub> n(%)	2P <sub>2</sub> n(%)	2P <sub>3</sub> n(%)
Шкала Апгар 8-9 баллов	29(82,8)	30(85,7)	31 (88,6)
Профиль раздражения-угнетения (по Пальчику)	-0,64-0	-0,37-0	-0,18-0

### Эффективность различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением ропивакаина на основании динамики биохимических маркеров ( $\alpha$ -амилаза слюны, NT-proBNP)

Анализ средних значений и медиан уровня NT-proBNp в исследуемых подгруппах показал сходную динамику NT-proBNp в 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппах: уровень NT-proBNp рожениц возрастал на протяжении периода наблюдения, достигая максимальных значений во II периоде родов (рис.15),  $p < 0,0001$ .

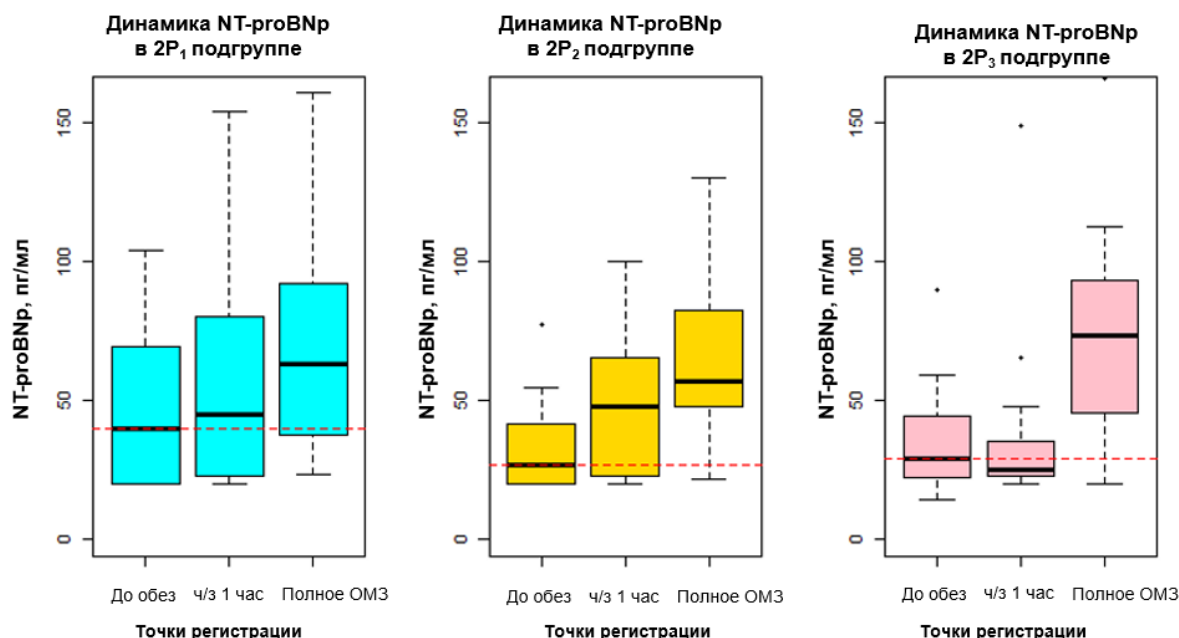


Рисунок 15 - Графическое сравнение медиан и распределений уровня NT-proBNP в исследуемых подгруппах (2P<sub>1</sub> – 2P<sub>3</sub>)

Примечание: До обез – уровень NT-proBNP до обезболивания, ч/з 1 ч – через 1 ч после начала обезболивания, Полное ОМЗ – уровень NT-proBNP при полном открытии маточного зева

В  $2P_3$  подгруппе почти у половины пациенток уровень NT-proBNp через 1 час от начала обезболивания снижался по сравнению с уровнем до обезболивания, а во II периоде родов (точка полного ОМЗ) резко возрастал более чем у 75% рожениц,  $p < 0,0001$ .

Межподгрупповая динамика средних значений и медиан уровня NT-proBNp демонстрирует наименьшее нарастание NT-proBNP в I периоде родов для  $2P_3$  (PIEB+PCEA) подгруппы ( $p=0,009$ ), однако во II периоде родов обнаруженная особенность уравнивается между подгруппами: динамика уровня NT-proBNP показывает характерный рост вне зависимости от режима ЭА и концентрации ропивакаина. Таким образом, полученная динамика NT-proBNp показывает рост значений во всех подгруппах по мере приближения процесса родов к финалу вне зависимости от исходного уровня, а также режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина (рис.16).

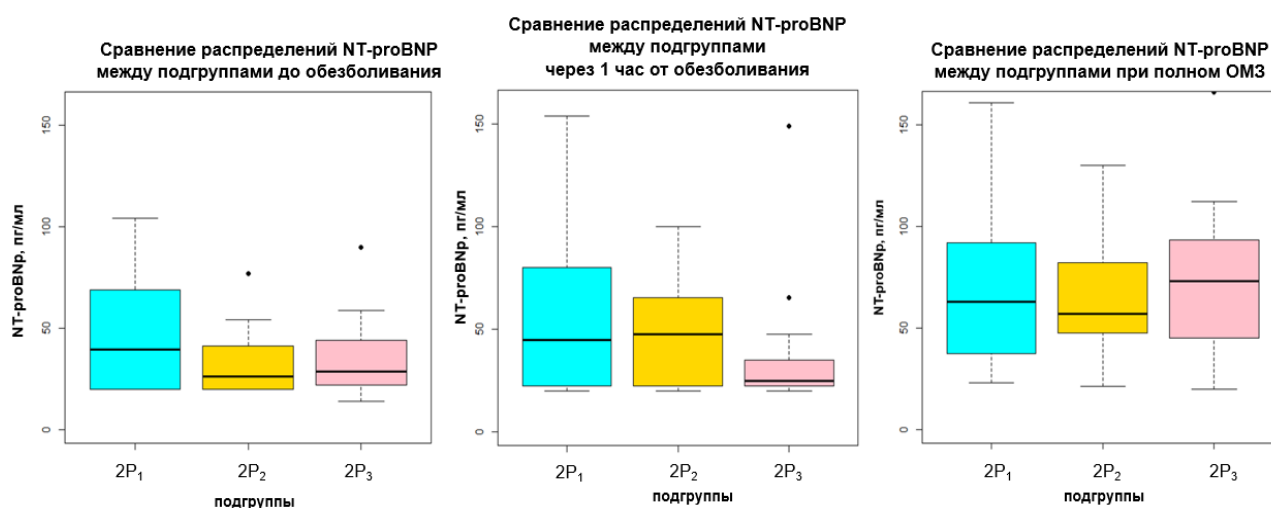


Рисунок 16 - Графическое сравнение медиан и распределений уровня NT-proBNp между исследуемыми подгруппами ( $2P_1 - 2P_3$ )

Динамика показателей ААС внутри исследуемых подгрупп продемонстрировала наименьшие колебания уровня ААС в  $2P_3$  (PIEB+PCEA) подгруппе (рис. 17). В этой подгруппе отмечено снижение уровня ААС по отношению к предыдущему этапу на протяжении всего периода наблюдения,  $p=0,0005$ .

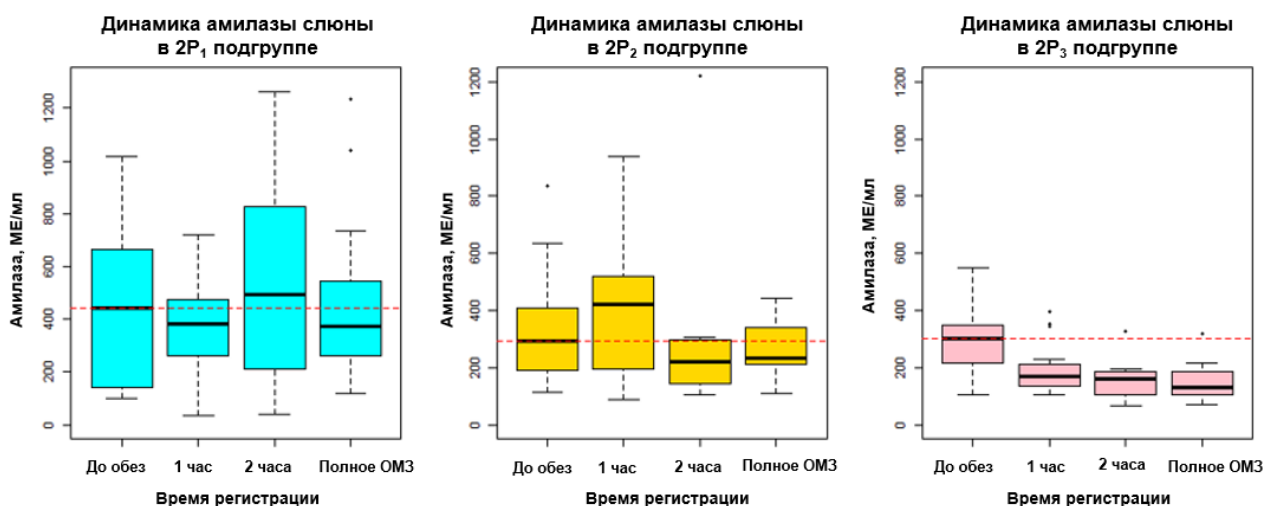


Рисунок 17 - Графическое сравнение медиан и распределений амилазы слюны в исследуемых подгруппах (2P<sub>1</sub> – 2P<sub>3</sub>)

Примечание: До обез – уровень ААС до обезболивания, через 1, 2 часа – через 1 и 2 часа от начала обезболивания, Полное ОМЗ – уровень ААС при полном открытии маточного зева

Анализ динамики показателей ААС между исследуемыми подгруппами не обнаружил статистически значимого межгруппового различия до начала обезболивания ( $p=0,400$  и  $p=0,183$  соответственно) (рис.18). Через 1 час от начала обезболивания различие средних тенденций и распределений уровня ААС между подгруппами были существенны и статистически значимы ( $p=0,007$  и  $p=0,003$ , соответственно). При сравнении подгрупп попарно получено статистически значимое различие распределений амилазы между 2P<sub>3</sub> и 2P<sub>1</sub> подгруппами ( $p=0,005$ ) и 2P<sub>3</sub> - 2P<sub>2</sub> ( $p=0,012$ ). Таким образом, уже через 1 час от обезболивания средний уровень и вариабельность ААС в 2P<sub>3</sub> подгруппе значимо снижались по сравнению с другими подгруппами, что свидетельствовало о меньшей стресс-реакции у рожениц данной подгруппы. Указанная тенденция наблюдалась на последующих этапах. Различия средних уровней и распределений ААС при полном ОМЗ существенны и статистически значимы ( $p<0,0001$ ).

Таким образом, не только эффективное обезболивание, но и минимизация моторного блока вносят вклад в формирование эмоциональной устойчивости и повышения удовлетворенности пациенток в родах. Использование PIEB-режима достоверно лимитировало клинические и лабораторные проявления стресс-реакции, обеспечивая структурную основу долговременной адаптации рожениц.

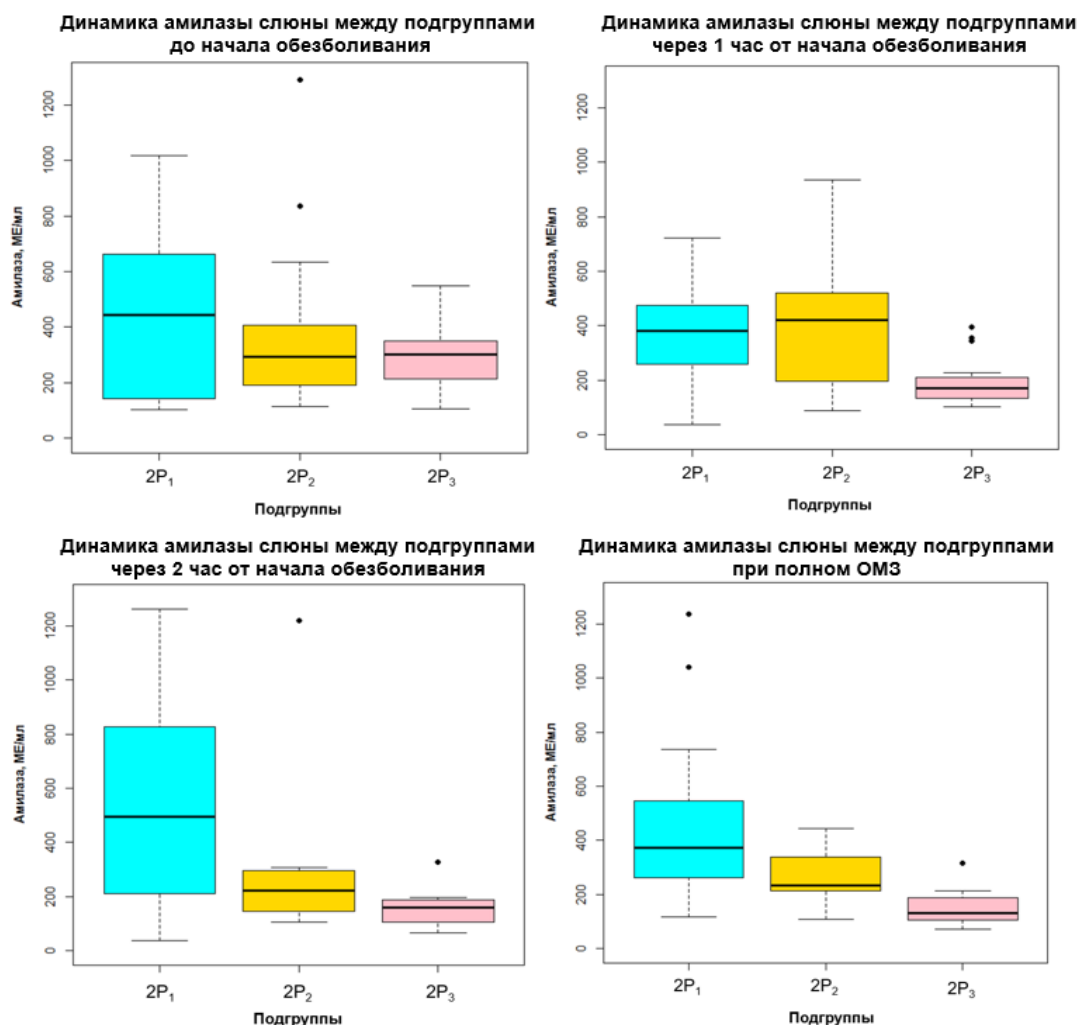


Рисунок 18 - Графическое сравнение медиан и распределений амилазы слюны между подгруппами ( $2P_1 - 2P_3$ )

### Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением артикаина (подгруппа 2А)

Для определения эффективной комбинации «режим – концентрация артикаина» для обезболивания самопроизвольных родов осуществляли ступенчатое увеличение или снижение концентрации местного анестетика параллельно с изменением режима ЭА (РСЕА, РСЕА + СЕІ). В случае двукратной неэффективной эпидуральной анальгезии родов и необходимости перехода на медикаментозный вариант обезболивания, у следующей затем роженицы осуществляли переход на другой режим ЭА и изменяли (увеличивали или уменьшали) концентрацию артикаина (рис. 19). В результате применяемой стратегии в исследование было включено 24 роженицы (метод конвертов).

Сочетание болюсного эпидурального режима (РСЕА) и артикаина в концентрации 5 мг/мл сопровождалось крайне низкой эффективностью и кратковременностью эффекта (в течение 30 минут), с быстрым развитием тахифилаксии в ответ на повторное введение

болюсов, что послужило причиной отказа от дальнейшего использования указанного сочетания (рис. 19).

Сочетание болюсного эпидурального режима (PCEA) и артикаина в концентрации 10 мг/мл также показало непродолжительный анальгетический эффект (до 45 минут) с развитием острой толерантности к препарату и послужило поводом перехода на использование комбинированных эпидуральных режимов.

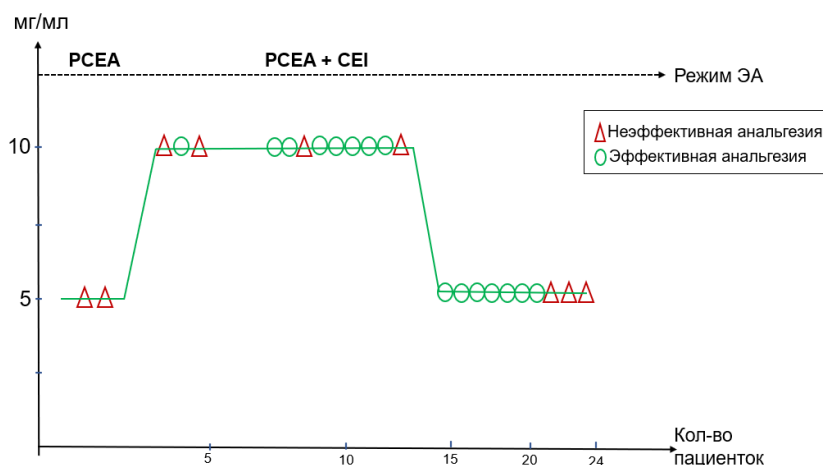


Рисунок 19 - Последовательность распределения пациенток и реакция на применение определенной комбинации «режим – концентрация артикаина»

Примечание: Порядковый номер пациента (ось x) – указывает на рожениц, включенных в исследование для подбора эффективной комбинации с использованием схемы смещения вверх – вниз; Концентрация артикаина (ось Y) составляла 5 мг/мл 10 мг/мл; PCEA, PCEA+CEI – тестируемые режимы для подбора эффективного режима. Эффективная анальгезия обозначена кружком, а неэффективная - треугольником.

Комбинированный режим CEI+PCEA в сочетании с артикаином в концентрации 5мг/мл отличался большей эффективностью анальгезии, чем PCEA вариант (ВАШ от  $20 \pm 8,9$  до  $42,5 \pm 4,3$  в течение 120 минут), однако был ограничен к применению высокой частотой моторного блока (до 60%) (рис. 19).

Применение артикаина в концентрации 10 мг/мл в режиме CEI+PCEA позволило получить средний по продолжительности анальгетический эффект (ВАШ от  $23,6 \pm 10,9$  до  $40 \pm 0$  в течение 180 минут), который нивелируется высокой частотой моторного блока ( «1» балл - до 88,7%) и значимо сдерживает его применение для обезболивания самопроизвольных родов (рис. 19).

Таким образом, основная проблема, ограничивающая использование артикаина для эпидуральной анальгезии родов, заключается в его склонности к быстрому развитию тахифилаксии. С учетом полученной низкой эффективности артикаина исследование остановлено.

## ВЫВОДЫ

1. Ингаляционная седоанальгезия севофлураном эффективно снижает интенсивность боли в родах, уменьшая оценку по ВАШ на 34,9% и уровень субстанции Р более, чем в 2 раза (на 64%), а также стрессовый компонент боли, что подтверждается достоверным снижением уровня  $\alpha$ -амилазы слюны на 18,8% у рожениц на протяжении первого периода родов.
2. Ингаляционная седоанальгезия севофлураном является безопасной в отношении матери и плода, не изменяя сократительную способность матки, продолжительность первого и второго периодов родов, не увеличивая допустимый объем кровопотери ( $177,4 \pm 50,5$  мл) и не оказывая отрицательного влияния на состояние плода и здоровье новорожденного при самопроизвольном родоразрешении. Осложнений и побочных эффектов не зарегистрировано.
3. Высоко эффективна очистка воздуха родильного зала от паров галогенсодержащих органических соединений с применением двухступенчатых фотокаталитических устройств (фотокатализатор  $\text{TiO}_2$  в сочетании с известковым поглотителем марки ХП-И по ГОСТ 6755-88), постоянное снижение концентрации  $\text{HF}$  и  $\text{CO}_2$  и полное исчезновение через  $\sim 450$  мин.
4. Наиболее оптимальным для обезболивания самопроизвольных родов и минимизации моторного блока является комбинированный режим  $\text{PIEB} + \text{PCEA}$  с введением низкой концентрации левобупивакаина ( $0,625$  мг/мл) и ропивакаина ( $1$  мг/мл), что позволяет рекомендовать его в качестве базового режима для обезболивания самопроизвольных родов.
5. Проведенный сравнительный анализ эффективности обезболивания комбинированного режима  $\text{PIEB} + \text{PCEA}$  показал наибольшую эффективность анальгезии первого и второго периодов родов по сравнению с режимом  $\text{CEI} + \text{PCEA}$ , сопровождаясь низкой частотой моторного блока 10% и 11,8% соответственно (согласно разработанной шкале).
6. Эпидуральный режим  $\text{PIEB} + \text{PCEA}$  не оказывает влияния на биомеханизм родов, продолжительность первого ( $417,9 \pm 137,5'$  и  $360,9 \pm 113,9'$ ; соответственно) и второго периодов ( $60,8 \pm 35,0'$  и  $78,3 \pm 27,0'$ ), а также объем кровопотери ( $244,1 \pm 199,2$  мл и  $264,3 \pm 217,5$  мл) при самопроизвольном родоразрешении.
7. Максимальная степень удовлетворенности родильниц качеством ведения родов с учетом метода обезболивания была достигнута при использовании комбинированного  $\text{PIEB} + \text{PCEA}$  режима (77,1% и 82,9% с оценкой «отлично»).

8. Комбинированные режимы эпидуральной анальгезии (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) с применением низкой концентрацией левобупивакаина (0,625 мг/мл) и ропивакаина (1 мг/мл) позволяют снизить степень острой стресс-реакций в родах, препятствуя дестабилизации сердечно-сосудистой системы в отличие от болюсных вариантов введения (ручные болюсы, PCEA) местных анестетиков, что подтверждается меньшей вариабельностью и ростом значений показателей  $\alpha$ -амилазы слюны и N-концевого фрагмента мозгового натриуретического пептида.
9. Сравнительный анализ влияния эпидурального режима и концентрации местного анестетика на перинатальные исходы показал наибольшую безопасность для состояния плода и здоровья новорожденного комбинированных режимов эпидуральной анальгезии с применением низкой концентрации левобупивакаина (0,625 мг/мл) и ропивакаина (1 мг/мл).
10. Болюсный (PCEA) и комбинированный эпидуральный режим (CEI+PCEA) с введением артикаина в концентрации 5 мг/мл и 10 мг/мл для обезболивания самопроизвольных родов показали его низкую эффективность по сравнению с другими местными анестетиками (левобупивакаин, ропивакаин) вследствие его высокой склонности к развитию тахифилаксии (длительность анальгезии 45 и 90 минут при PCEA-режиме; 120 и 180 минут при CEI+PCEA-режиме с частотой моторного блока 60% и 88,7%, соответственно).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения ингаляционной седоанальгезии севофлураном при самопроизвольном родоразрешении необходимо соблюдение показаний и противопоказаний. Основными критериями для начала ингаляционной седоанальгезии являются установившаяся регулярная родовая деятельность (схватки регулярные, достаточной силы, каждые 2-3') и интенсивность боли выше 40, измеренная с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ);

Показания	Противопоказания
Предполагаемая продолжительность родов не более 5-6 часов повторные роды, самопроизвольные роды с ИЦН	Отказ пациентки
Биологическая готовность организма к родам + спонтанная родовая деятельность или программированные роды (метод родовозбуждения – амниотомия)	Биологическая неготовность организма к родам  и/или аномалии родовой деятельности

Психологическая готовность к родам	Психологическая незрелость
Умение воспринимать информацию	Лабильная психика
Противопоказания к инвазивным методам обезболивания родов	Юные первородящие
	Прием пищи менее, чем за 4 часа до ингаляции
	Наличие в анамнезе сведений об осложнениях, связанных с предыдущим применением ингаляционных анестетиков
	Повышенное внутричерепное давление
	Клаустрофобия Травма костей лицевого скелета

- С целью подготовки к проведению ингаляционной седоанальгезии севофлураном рекомендовано предварительное заполнение дыхательного контура (при помощи тестового «легкого») севофлуран-кислородной смесью до достижения целевого 0,3 МАК севофлурана;
- Для проведения индукции седоанальгезии (10 мин, 4-5 схваток) рекомендован постоянный (во время и между схватками) режим ингаляции севофлурана, при этом поток кислорода устанавливается на уровне 5-6 л/мин и концентрацию севофлурана на испарителе 1,2-1,5 об%;
- Для получения необходимого клинического эффекта медицинскому персоналу необходимо сконцентрировать внимание роженицы на правильном дыхании: роженица начинает глубоко и равномерно вдыхать газовую смесь с частотой дыхания 16-19/мин с появлением предвестников схватки. С момента снижения силы схватки и в перерыве между схватками частота дыхания снижается до 14-15/мин, дыхание становится более поверхностным, спокойным и ровным, роженица по возможности дремлет между схватками;
- С целью предотвращения угнетения спонтанного дыхания роженицы не рекомендовано углубление седации ниже III по шкале Ramsey; в этом случае, необходимо уменьшить поток кислорода до 3-4 л/мин, концентрацию севофлурана на испарителе до 1 об% и перейти к этапу поддержания аналгезии;
- Для поддержания седоанальгезии севофлураном в I периоде родов (ОМЗ 4-9см) рекомендован постоянный (во время и между схватками) режим ингаляции севофлурана, при этом поток кислорода снижается до 3-4 л/мин, а концентрация севофлурана на испарителе до 1 об%;

- Для поддержания эффективной седоанальгезии во II периоде родов (ОМЗ 10см) рекомендовано увеличить поток кислорода до 4-5 л/мин, концентрацию севофлурана на испарителе до 1,2-1,5 об%, режим введения постоянный;
  - Для обеспечения эффективной седоанальгезии потуг рекомендовано перейти на дискретный режим введения (ингаляция начинается за 1-2 минуты до схватки и прекращается в период ее кульминации, когда роженица тужится), увеличив поток кислорода до 5-6 л/мин и концентрацию севофлурана на испарителе до 1,2-1,5 об%.
  - С целью очистки воздуха акушерского родового бокса (при отсутствии централизованной приточно-вытяжной вентиляции) рекомендовано использование рециркулятора производительностью 100–400 м<sup>3</sup>/ч (в зависимости от объема помещения) с 2–4 фотокаталитическими ячейками и сменным картриджем с основным химическим поглотителем.
2. С целью проведения эпидуральной анальгезии родов рекомендовано соблюдение основных критериев начала: установившаяся родовая деятельность (схватки регулярные, достаточной силы, каждые 2-3') и интенсивность боли выше 40 (ВАШ); возможно применение как ранней, так и поздней эпидуральной анальгезии родов.
  3. Для достижения эффективной эпидуральной анальгезии с применением левобупивакаина рекомендовано ручное введение болюсной дозы насыщения (левобупивакаин 0,125% – 10,0 мл), с последующим переходом на автоматическое введение местного анестетика с помощью инфузионного насоса в режиме РІЕВ+РСЕА. Режим РІЕВ поддерживается введением левобупивакаина 0,0625% по 9,0 мл каждые 45 минут; РСЕА осуществляют введением болюсов левобупивакаина 0,0625% - 10,0 мл, локаут интервал – 10 минут. Оптимальная скорость введения болюса (РІЕВ или РСЕА) составляет от 100 мл/ч до 250 мл/ч.
  4. Для достижения эффективной эпидуральной анальгезии с применением ропивакаина рекомендовано ручное введение болюса насыщения (ропивакаин 0,2% – 10,0 мл), затем переходят на автоматическое введение местного анестетика с помощью инфузионного насоса в режиме РІЕВ+РСЕА. Режим РІЕВ поддерживается введением ропивакаина 0,1% по 8,0 мл каждые 45 минут; РСЕА осуществляют введением болюсов ропивакаина 0,1% - 6,0 мл, локаут интервал – 10 минут.
  5. С целью предотвращения эпизодов «прорывной» боли, роженицы должны быть проинструктированы о работе с инфузионным насосом, рекомендовано введение РСЕА – болюса каждый раз, когда пациентка оценивает уровень боли по ВАШ выше 40.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В рамках проведенного исследования невозможно было осветить все аспекты обширной проблемы, касающейся всего спектра стандартных и альтернативных методов обезболивания самопроизвольных родов.

Перспективными направлениями являются: исследование наиболее оптимальных режимов комбинированной спинально-эпидуральной анальгезии родов, в частности, эпидуральной анальгезии с намеренным проколом твердой мозговой оболочки; подбор настроек режима, дозы и концентрации местного анестетика (лево- и ропивакаина) с последующей разработкой алгоритмов их применения.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прокопенко, Е.И. Успешная беременность у пациентки на программном гемодиализе, ожидающей трансплантацию почки / Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская, О.Б. Рыбакова, С.В. Новикова, **Е.Ю. Упрямова** // **Альманах клинической медицины**. - 2017. - Т. 45. - № 7. - С. 599-604. (ВАК)
2. **Упрямова, Е.Ю.** Патофизиологические основы болевого синдрома в родах / **Е.Ю. Упрямова**, В.И. Краснопольский, Е.М. Шифман // **Российский вестник акушера-гинеколога**. - 2017. - Т. 17. - № 5. - С. 13-17. (ВАК)
3. **Упрямова, Е.Ю.** Механизмы реализации болевого синдрома в родах / **Е.Ю. Упрямова**, В.И. Краснопольский, Е.М. Шифман // **Российский вестник акушера-гинеколога**. - 2017. - Т.17. - № 3. - С. 15-20. (ВАК)
4. Цивцивадзе, Е.Б. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с эпилепсией / Е.Б. Цивцивадзе, Е.В. Рязанцева, С.В. Новикова, И.И. Бочарова, **Е.Ю. Упрямова**, А.В. Федотова // **Российский вестник акушера-гинеколога**. - 2018. - Т.18. - № 1. - С. 69-76. (ВАК)
5. **Упрямова, Е.Ю.** Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов на организм матери и плода / **Е.Ю. Упрямова**, Е.М. Шифман, А.М. Овезов, С.В. Новикова, А.Г. Ельчанинова, О.В. Чаплыгина // **Альманах клинической медицины**. - 2018. - Т. 46. - № 2. - С. 137-145. (ВАК)
6. **Упрямова, Е.Ю.** Особенности анестезиологической тактики при родоразрешении беременных с новообразованиями головного мозга / **Е.Ю. Упрямова**, К.Н. Ахвледиани, А.Ю. Лубнин, Е.В. Агеева // **Российский вестник акушера-гинеколога**. - 2018. - № 2. - С. 92-98. (ВАК)

7. Рязанцева, Е.В. Болезнь Крона и беременность / Е.В. Рязанцева, А.В. Федотова, Н.В. Бирюкова, **Е.Ю. Упрямова** // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2018. – Т. 18. - №5. – С. 78-82. (ВАК)
8. Адамян, Л.В. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая, А.В. Куликов, А.М. Овезов, В.А. Петрухин, Д.Н. Проценко, **Е.Ю. Упрямова**, О.С. Филиппов, Е.М. Шифман // **Анестезиология и реаниматология**. – 2018. - № 5. – С. 99-110. (Scopus)
9. **Упрямова, Е.Ю.** Способ ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольных родах / **Е.Ю. Упрямова**, Е.М. Шифман, В.И. Краснополский, А.М. Овезов, С.В. Новикова, И.И. Бочарова, А.Г. Ельчанинова // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. - № 3. - С. 196-203.
10. **Упрямова, Е.Ю.** Новые доказательства клинической эффективности ингаляционной седоанальгезии севофлураном при самопроизвольных родах / **Е.Ю. Упрямова**, Е.М. Шифман, В.И. Краснополский, А.М. Овезов, С.В. Новикова, Т.С. Будыкина, А.Г. Ельчанинова, Н.В. Бирюкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. – Т.18. - № 6. - С. 76-84.
11. **Упрямова, Е.Ю.** Успешное самопроизвольное родоразрешение пациентки с тетрадой Фалло в условиях ингаляционной седоанальгезии севофлураном (клиническое наблюдение) / **Е.Ю. Упрямова**, Е.В. Дулаева, И.И. Бочарова, С.В. Новикова, А.В. Федотова, Н.В. Бирюкова, Т.С. Будыкина // **Доктор.Ру**. – 2020. - Т. 19. - № 1. – С. 16–20. (ВАК)
12. Мравян, С.Р. Анализ клинических наблюдений ведения беременности и родоразрешения пациенток, перенесших корригирующие операции по поводу синдрома Бланда—Уайта—Гарланда / С.Р. Мравян, И.О. Шугинин, М.В. Вишнякова, Е.А.Степанова, **Е.Ю. Упрямова** // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2020. – Т. 20. - № 4. – С. 76-81.
13. **Упрямова, Е.Ю.** Программированный интермиттирующий эпидуральный болюс (PIEB) для обезболивания самопроизвольных родов / **Е.Ю. Упрямова**, Е.М. Шифман, В.И. Краснополский, А.М. Овезов // **Анестезиология и реаниматология**. – 2020. - № 4. – С. 69-77. (ВАК, Scopus)
14. **Упрямова, Е.Ю.** Программированный интермиттирующий эпидуральный болюс (PIEB) для обезболивания самопроизвольных родов: исследование динамики сенсорного блока и влияния на моторную функцию / **Е.Ю. Упрямова**, Е.М. Шифман,

- В.И. Краснополский, А.М. Овезов // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2020. – Т. 14. - № 2. – С. 63-71. (БАК)
15. **Упрямова, Е.Ю.** Программированный интермиттирующий эпидуральный болюс (PIEB) для обезболивания самопроизвольных родов: влияние на акушерские и анестезиологические исходы (Проспективное одноцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование) / **Е.Ю. Упрямова, Е.М. Шифман, В.И. Краснополский, А.М. Овезов** // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21. - № 5. - С. 49-58.
  16. **Упрямова, Е.Ю.** Динамика уровня NT-proBNP плазмы при самопроизвольных родах в зависимости от режима эпидуральной аналгезии (проспективное одноцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование) / **Е.Ю. Упрямова, Е.М. Шифман, В.И. Краснополский, А.М. Овезов** // **Анестезиология и реаниматология.** – 2022. - № 2. – С. 33-40. (БАК, Scopus)
  17. Upryamova, E.Yu. Prospects for Using Photocatalytic Air Purification Technology to Secure Sevoflurane Administration Safety in Labor-Pain Anesthesia at Obstetric Hospital / I.L. Balikhin, E.N. Kabachkov, E.N. Kurkin, V.M. Martynenko, V.N. Troitskii, I.A. Domashnev, **E. Yu. Upryamova, E.M. Shifman, A.M. Ovezov** // **High Energy Chemistry.** - 2018. - Т. 52. - № 4. - С. 360-363. (Scopus)
  18. **Upryamova, E.Yu.** New evidence of clinical efficiency of sedoanalgesia with sevofluran during labor / **E.Yu. Upryamova, E.M. Shifman, A.M. Ovezov** // European Journal of Anaesthesiology. - 2020. – Vol.37 (Suppl 58). - P. 153.
  19. **Upryamova, E.Yu.** Programmed Intermittent Epidural Boluses (PIEB) for labor pain relief / **E.Yu. Upryamova, E.M. Shifman, A.M. Ovezov** // Reg Anesth Pain Med. – 2021. – Vol.70 (Suppl 1). – P. A1-A127.
  20. **Upryamova, E.Yu.** Programmed Intermittent Epidural Boluses (PIEB) for labor analgesia: the effects on maternal motor function / **E.Yu. Upryamova, E.M. Shifman, A.M. Ovezov** // Reg Anesth Pain Med. – 2021. – Vol. - 70 (Suppl 1). – P. A1-A127.
  21. **Upryamova, E.Yu.** The study of the sensor block during labor analgesia: Programmed Intermittent Epidural Boluses (PIEB) versus Continuous Epidural Infusion (CEI) / **E.Yu. Upryamova, E.M. Shifman, A.M. Ovezov** // Reg Anesth Pain Med. – 2021. – Vol. 70 (Suppl 1). – P. A1-A127.
  22. **Upryamova, E.** Assessment of NT-proBNP during labor depending on pain relief methods / **E. Upryamova, E. Shifman, A. Ovezov, K. Zhandarov** // BJOG: An Int J of Obstetrics & Gynaecology. – 2022. – Vol.129 (Issue S1). – p. 81.

## Патент на изобретение

1. Способ ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольных родах: пат. № 2700377 Рос. Федерация // Е.Ю.Упрямова, Е.М. Шифман, В.И. Краснопольский, А.М. Овезов, С.В. Новикова, И.И. Бочарова, Т.С. Будыкина; ГБУЗ МО МОНИИАГ, заявл. 26.09.2018; опубл. 16.09.2019. - Бюл. № 26. - 6 с. - [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=IZPM&id=2604E8F6-4697-418E-954B-2F897D804CD4>.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>ААС</b>	-альфа-амилаза слюны	<b>Manual bolus</b>	-ручной болюс
<b>КОС</b>	-кислотно-основное состояние	<b>PCEA</b>	-пациент-контролируемая эпидуральная анальгезия
<b>МАК</b>	-минимальная альвеолярная концентрация	<b>PCEA + CEI</b>	-patient-controlled epidural analgesia + continuous epidural analgesia - пациент-контролируемая эпидуральная анальгезия в комбинации с постоянной эпидуральной инфузией
<b>МБ</b>	-моторный блок	<b>PIEB + PCEA</b>	-programmed intermittent epidural bolus + patient-controlled epidural analgesia - программированный интермиттирующий эпидуральный болюс в комбинации с пациент-контролируемой эпидуральной анальгезией
<b>ОМЗ</b>	-открытие маточного зева	<b>NT-proBNP</b>	-N-терминальный компонент натрийуретического пептида В-типа
<b>ССС</b>	-сердечно-сосудистая система	<b>SP</b>	-субстанция Р
<b>ЭА</b>	-эпидуральная анальгезия		