

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НИИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»

Упрямова  
Екатерина Юрьевна

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, АКУШЕРСКИЕ  
И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ РОДОВ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научные консультанты:  
доктор медицинских наук, профессор  
Ефим Муневич Шифман  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
Владислав Иванович Краснопольский

Москва-2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. МЕДИЦИНСКИЕ И ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ РОДОВ.....	18
1.1. Патофизиологические основы болевого синдрома в родах.....	19
1.1.1. Висцеральный компонент болевой реакции.....	20
1.1.2. Соматический компонент болевой реакции.....	21
1.2. Влияние методов обезболивания на организм матери и плода.....	22
1.2.1. Влияние родовой боли на состояние матери и плода.....	22
1.2.2. Методы обезболивания самопроизвольных родов.....	24
1.2.3. Наркотические анальгетики.....	24
1.2.4. Нейроаксиальные методы обезболивания.....	25
1.2.5. Ингаляционная анальгезия.....	27
1.3. Заключение.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Дизайн исследования.....	30
2.2. Медикаментозный метод обезболивания самопроизвольных родов (Ингаляционная седоанальгезия севофлураном).....	33
2.3. Исследование возможности применения фотокаталитической технологии очистки воздуха для обеспечения безопасности в акушерском стационаре при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов .....	39
2.4. Нейроаксиальный метод обезболивания самопроизвольных родов.....	41
2.4.1. Длительная эпидуральная анальгезия родов с применением местного анестетика левобупивакаина (подгруппа 2Л).....	45
2.4.2. Длительная эпидуральная анальгезия родов с применением местного анестетика ропивакаина (подгруппа 2Р).....	59
2.4.3. Длительная эпидуральная анальгезия родов с применением местного анестетика артикаина (подгруппа 2А).....	71
2.5. Методы исследования.....	77
2.5.1. Клинические методы исследования.....	77
2.5.2. Лабораторные методы исследования.....	80
2.5.3. Функциональные методы исследования.....	82
2.5.4. Мониторинг состояния роженицы, плода и новорожденного при проведении медикаментозного метода обезболивания (ингаляционная седоанальгезия севофлураном).....	82
2.5.5. Мониторинг состояния роженицы, плода и новорожденного при проведении эпидуральной анальгезии родов.....	83
2.5.6. Исследуемые клинические параметры роженицы и новорожденного.....	84
2.6. Методы статистической обработки данных.....	85
2.7. Этическая экспертиза.....	87

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	88
3.1. Ингаляционная седоанальгезия севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов (группа 1).....	88
3.1.1. Способ ингаляционной седоанальгезии севофлураном.....	88
3.1.2. Влияние ингаляционной седоанальгезии севофлураном на акушерские исходы.....	93
3.1.3. Влияние ингаляционной седоанальгезии севофлураном на перинатальные исходы.....	94
3.1.4. Клинические примеры применения ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов.....	97
3.1.5. Исследование клинической эффективности ингаляционной седоанальгезии севофлураном при самопроизвольных родах на основе применения маркеров боли и стресса.....	102
3.1.6. Исследование возможности применения фотокаталитической технологии очистки воздуха при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов.....	110
3.2. Эпидуральная анальгезия родов (группа 2).....	114
3.2.1. Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием местного анестетика левобупивакаина (подгруппа 2Л).....	114
3.2.1.1. Оценка эффективности обезболивания I периода родов в зависимости от режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина.....	114
3.2.1.2. Оценка эффективности обезболивания II периода родов в зависимости от режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина.....	129
3.2.1.3. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на динамику моторного блока.....	133
3.2.1.4. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии на динамику уровня сенсорного блока (сравнение 2Л <sub>4</sub> (СЕI) и 2Л <sub>5</sub> (PIEB) подгрупп).....	137
3.2.1.5. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на акушерские исходы.....	146
3.2.1.6. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на анестезиологические исходы.....	152
3.2.1.7. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на перинатальные исходы.....	155
3.2.1.8. Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на качество обезболивания родов и удовлетворенность рожениц.....	159
3.2.1.9. Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием	

левобупивакаина на основании динамики биохимических маркеров (α-амилаза слюны, pro-BNP).....	172
3.2.2. Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием местного анестетика ропивакаина (подгруппа 2Р).....	196
3.2.2.1. Оценка эффективности обезболивания I и II периодов родов в зависимости от режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина.....	196
3.2.2.2. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии на динамику уровня сенсорного блока.....	208
3.2.2.3. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на динамику моторного блока.....	217
3.2.2.4. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на акушерские исходы.....	228
3.2.2.5. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на анестезиологические исходы.....	236
3.2.2.6. Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на перинатальные исходы.....	237
3.2.2.7. Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на качество обезболивания родов и удовлетворенность рожениц.....	242
3.2.2.8. Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием ропивакаина на основании динамики биохимических маркеров (α-амилаза слюны, NT-proBNP).....	253
3.2.3. Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием местного анестетика артикаина (подгруппа 2А).....	269
3.2.3.1 Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации артикаина на перинатальные исходы.....	282
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	287
4.1. Обсуждение результатов исследования по применению ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов (группа 1).....	287
4.2. Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов (группа 2).....	297
4.2.1. Обсуждение результатов исследования эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием местного анестетика левобупивакаина (подгруппа 2Л).....	297
4.2.2. Обсуждение результатов исследования эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием местного анестетика ропивакаина (подгруппа 2Р).....	313

4.2.3. Обсуждение результатов исследования эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием местного анестетика артикаина (подгруппа 2А).....	326
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	332
ВЫВОДЫ.....	340
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	342
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	346
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	347
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	349
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	382
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	385

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Боль в родах и методы ее облегчения остаются значимой проблемой уже на протяжении почти двух столетий, являясь серьезной проблемой для женщин, медицинского персонала и широкой общественности [1]. Различные взгляды на необходимость «присутствия» боли во время родов и ее коррекции существенно варьируют между странами во всем мире в зависимости от этнокультурных факторов, экономического развития, а также доступности и качества медицинской помощи женщинам при родоразрешении. В современном обществе боль имеет негативный оттенок, а страх родов тесно связан со страхом боли в целом. Согласно данным литературы, только 14% рожениц не испытывают болей в родах или настолько слабо ощущают их, что такие роды можно с полным основанием считать безболезненными. У остальных 86% женщин роды сопровождаются одними из самых болезненных ощущений, с которыми могут столкнуться женщины [2, 3]. Родовая боль, вызывая гипервентиляцию и выброс эндогенных катехоламинов, может быть источником таких патологических ситуаций, как нарушения сократительной деятельности матки и маточно-плацентарного кровотока, кислородный дефицит матери и плода [4]. Интенсивная боль, испытываемая женщиной во время родов, может иметь длительный характер и приводить к развитию послеродовой депрессии, формированию хронического болевого синдрома и психологической уязвимости [5]. Этот негативный опыт оказывает неизбежное влияние на течение родов и исходы для матери и ребенка, а также на экономическую составляющую процесса родоразрешения [1].

С этих позиций одним из наиболее актуальных аспектов родовспоможения является эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения при самопроизвольном родоразрешении, значимо влияющее на качество и результат родов. Его базу составляют обеспечение адекватного обезболивания и хорошая управляемость, отсутствие влияния на родовую деятельность и вредного воздействия на мать и плод.

История акушерской анестезиологии насчитывает не одно десятилетие, однако и до настоящего времени не определен универсальный метод обезболивания родов, в полной мере удовлетворяющий потребностям рожениц и соответствующий критериям безопасности. Появление новых технических решений и синтез современных анестетиков значительно расширили спектр методов обезболивания самопроизвольных родов, однако до сих пор в действующих клинических рекомендациях не определена область (ниша) применения медикаментозных методов обезболивания в практическом акушерстве; нет четких рекомендаций по наиболее оптимальному соотношению «режим введения – концентрация местного анестетика» при использовании современных методик (CEI+PCEA, PIEB+PCEA) нейроаксиальной анальгезии родов для эффективного обезболивания как первого, так и второго периодов родов.

Тем не менее ряд исследователей выражает определенную обеспокоенность по поводу использования парентеральных опиоидов во время родов [9, 10, 11]. Основной акцент сомнений сосредоточен в отношении анальгетической эффективности последних, а также седативного влияния на женщин и новорожденных. Также остаются нерешенными вопросы влияния наркотических анальгетиков на состояние плода с точки зрения его безопасности и периода ранней адаптации новорожденного. Возрастающее применение эпидуральной анальгезии в экономически развитых странах предполагает, что парентеральные опиоиды с меньшей вероятностью станут препаратами выбора в этих условиях.

Методика проведения эпидуральной анальгезии прогрессировала от ручного введения периодических болюсов, непрерывной эпидуральной инфузии (CEI), пациент-контролируемой эпидуральной анальгезии (PCEA) для коррекции прорывной боли, и наконец, до программируемого интермиттирующего эпидурального болюса (PIEB). Методика PIEB, дополненного болюсами по желанию роженицы (PCEA), демонстрирует определенные преимущества перед стандартно применяемыми вариантами ЭА, обеспечивая лучшее качество обезболивания на фоне снижения расхода местного анестетика и количества

дополнительных болюсов, тем самым минимизируя частоту моторного блока и оперативного родоразрешения [13, 14]. Тем не менее, несмотря на подтвержденные преимущества режима PIEB, на сегодняшний день не существует четких рекомендаций как в отношении настроек режима (скорость, оптимальный объем и интервал между введениями), так и выбора оптимальной концентрации местных анестетиков.

Согласно общественному мнению, многие женщины хотели бы иметь возможность выбора метода обезболивания во время родов с возможностью избежать инвазивных методов анальгезии, таких как эпидуральная анальгезия, которая может иметь осложнения. Более того, в удаленных лечебных учреждениях с отсутствием круглосуточной анестезиологической службы проведение нейроаксиальной анальгезии невозможно в ночное время, а в пунктах оказания первичной медико-санитарной помощи инвазивные методы обезболивания вообще недоступны. Таким образом, возможность выбора неинвазивного, эффективного и безопасного метода обезболивания в кратчайшие сроки становится крайне актуальным.

Поиск методов защиты организма от болевой агрессии привел к возобновлению работ по изучению неинвазивных безопасных и эффективных методов обезболивания родов, и ингаляционной анальгезии (ИА), в частности, которая может применяться как отдельно, так и как компонент других методов [18, 19, 20, 21].

Ингаляционная анальгезия во время родов заключается в самостоятельной ингаляции субанестетических концентраций ингаляционных анестетиков, не вызывая глубокого угнетения сознания роженицы, а ее защитные гортанные рефлексы остаются неизменными. Большинство ингаляционных анестетиков легко применимы и позволяют достигнуть быстрой индукции в течение минуты. Ингаляционные анестетики, такие как закись азота и некоторые производные флурана, могут быть очень полезными как факультативный метод обезболивания.

Десфлуран (0,2%), энфлуран и изофлуран (0,2-0,25%) применяются для обезболивания родов по настоящее время, однако их эффективность сопоставима

с таковой у закиси азота [18, 26]. Последние исследования ингаляционных анестетиков продемонстрировали наибольшую эффективность севофлурана для обезболивания родов [20, 27, 28]. Севофлуран обеспечивал достаточный уровень анальгезии, появление сонливости в качестве основного побочного эффекта расценивалось как благоприятное и не вызывало неудобства у рожениц [28].

Необходимо учитывать, что проведение ингаляционной аутоанальгезии неминуемо приводит к утечке ингаляционных анестетиков во внешнюю среду и загрязнению воздуха медицинских помещений, что может явиться причиной развития токсических и тератогенных осложнений у медицинского персонала родильных залов, непосредственно контактирующих сарами анестетика [34, 35]. Соответственно, система вентилирования родильных залов и родовых боксов должна быть дополнена специальными системами очистки воздуха, рассчитанными на обеззараживание продуктов распада галогенсодержащих ингаляционных анестетиков.

Согласно государственному реестру лекарственных средств, безопасность севофлурана доказана при его применении у рожениц в составе общей анестезии при кесаревом сечении [36, 37, 38, 39], что позволяет экстраполировать полученные результаты на естественное родоразрешение.

Оценивая малочисленные работы по применению ингаляционной анальгезии при самопроизвольном родоразрешении на основе закиси азота и галогенсодержащих анестетиков, надо заметить, что для большей части из них характерен ряд серьезных недостатков. Выводы базируются на исследовании немногочисленных групп соматически неотягощенных пациенток; работы различаются как по техническому решению, так и фармакологией анестетиков. Отсутствуют работы, детально освещающие влияние галогенсодержащего анестетика на организм матери и ребенка, а также на перинатальные и акушерские исходы; остается слабоизученной тема экологической безопасности для медперсонала, работающего с ингаляционными анестетиками. Остается спорным вопрос о наиболее оптимальной методике проведения ингаляционной

седоанальгезии: этап, длительность, концентрация, необходимое оборудование, контроль уровня седации и адекватности анальгезии.

Таким образом, очевидные на первый взгляд достижения в обезболивании самопроизвольных родов являются условными, и мы не можем назвать полностью выполненными задачи анестезиологического обеспечения с точки зрения минимизации влияния на организм матери и состояние плода и новорожденного.

### **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 метода обезболивания для беременных, планирующих естественные роды с применением неинвазивных методов обезболивания, 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.

### **Научная новизна исследования**

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.

### **Теоретическая и 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 РIEB 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.

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 «Аnestезиология и реаниматология» на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ Дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии 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 «Аnestезия 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, 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 «Аnestезия 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», 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.

### **Методология и методы исследования**

Теоретическую базу составляют научные исследования отечественных и зарубежных авторов по проблематике диссертации. Методологической основой исследования послужил системный подход. На проведение работы получено разрешение локального этического комитета ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области (зарегистрирован в системе JRB № 00004245), заседание состоялось 19 апреля 2016 года. Клинические исследования проводились в соответствии с требованиями статьи № 20 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.04.2012 № 390н после информированного добровольного согласия пациента на проведение медицинских вмешательств, а также согласия на обработку необходимых персональных данных в объеме и способами, указанными в п. 1.3 ст. 3, ст. 11 Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных». Выводы диссертации сделаны на основе статистической обработки результатов исследования.

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

1. Разработанная методика ингаляционной седоанальгезии, включающая использование 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 PIEB+PCEA с введением низких концентраций левобупивакаина (0,625 мг/мл) или ропивакаина (1 мг/мл) является наиболее эффективным и безопасным методом обезболивания самопроизвольных родов по сравнению с другими методами эпидуральной анальгезии (ручные болюсы, PCEA, CEI+PCEA)

### **Степень достоверности работы**

Надёжность результатов клинического исследования обоснована репрезентативностью и достаточностью для статистической обработки выборки пациенток, включенных в исследование. Использованные в ходе исследования методики сбора и обработки первичной информации адекватны и корректны. Статистическая обработка данных выполнена с помощью современных параметрических и непараметрических методов анализа. Полученные результаты не противоречат существующим положениям, сопоставлены с данными других исследователей. Разработанные методы и модели апробированы. Апробация состоялась на заседании ученого совета ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» 24 мая 2022 года.

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

### **Личный вклад автора**

Диссертационная работа представляет собой самостоятельный труд автора. Автором самостоятельно выбрана тема диссертации, составлен дизайн исследования, разработана база данных, проведен набор клинического материала, выполнен анализ результатов исследования 337 рожениц. Автор самостоятельно

провел клиническое наблюдение, обследование и анестезиологическое обеспечение всех испытуемых. Анализ и статистическая обработка данных проведены автором самостоятельно в соответствии с правилами и обеспечивают достоверность результатов и сформулированных выводов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 385 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания клинической характеристики и методик исследования пациентов, 4 глав с изложением и обсуждением результатов, полученных при клиническом исследовании, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 324 источника, из которых 14 отечественных и 310 иностранных. Работа содержит 152 таблицы, 136 рисунков и 1 фотографию.

# ГЛАВА 1

## МЕДИЦИНСКИЕ И ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ РОДОВ

Известно, что боль в родах является одним из самых сильных болевых ощущений у женщин, которые они испытывают когда-либо в жизни [2]. В рамках года борьбы против боли у женщин (2007-2008 гг.) в докладе «Настоящие женщины, настоящая боль» Международная ассоциация по изучению боли (The International Association for the Study of Pain (IASP)) подчеркнула необходимость коррекции боли в популяции беременных, её значимое влияние на состояние здоровья и высокую частоту хронизации боли в послеродовой период, расценив боль в родах как клиническую модель острой боли.

В соответствии с определением IASP, боль является неприятным сенсорным и эмоциональным переживанием, связанным с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. Вальдман А.В. расценивал боль как интегративную функцию организма, мобилизирующую самые разнообразные функциональные системы для защиты организма от воздействия вредных факторов, включая эмоциональные, моторно-вегетативные и гуморальные проявления, в целом идентичные стресс-реакции на неблагоприятные воздействия [40]. Результатом сложной функциональной и нейрохимической интеграции является возникновение болевой реакции, состоящей из множества компонентов: болевой перцепции, определенного состояния бодрствования, специфического эмоционального состояния с его вегетативными проявлениями, что, с одной стороны, активизирует протективные системы организма, а с другой стороны, формирует особое психическое состояние с мотивацией избавления от этого ощущения и вызывает определенную систему действий, направленных на избавление от причин и последствий воздействия вредоносных факторов [41].

Концепция, предложенная R.Chapman (см. рисунок 1.1), показательна в понимании вторичного компонента боли и индивидуальности его выражения [43].

Как представлено на внутреннем круге модели, большое разнообразие индивидуальных эмоциональных, мотивационных, социокультурных и концептуальных факторов взаимодействуют между собой для определения, как женщина интерпретирует негативные сенсорные стимулы, передаваемые в ее ЦНС в процессе родоразрешения. Доступ к этому личному опыту боли доступен для клинициста исключительно через оценку наблюдаемого поведения, представленное внешним кругом на модели. Представленная модель хорошо согласуется с определением острой боли, предложенным J.Bonica, как "сложному сочетанию неприятных сенсорных, перцептивных и эмоциональных переживаний, к которым добавляются определенные ассоциированные вегетативные, психологические, эмоциональные и поведенческие реакции" [44].

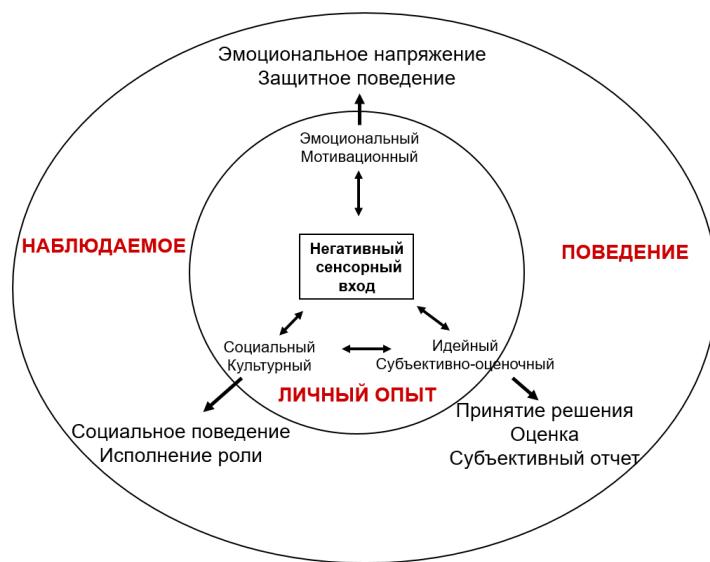


Рисунок 1.1 - Модель восприятия человеческой боли; Chapman C.R. (1977) Sensory decision theory methods in pain research: A reply to Rollman. Pain, 3, 295-305

## 1.1 ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В РОДАХ

Нейрофизиология боли в родах представляет собой сложную многонейронную рефлекторную дугу, ведущие компоненты которой представлены следующей триадой: импульсации, возникающей как результат

раздражения периферических ноцицепторов; реакции центральных нервных структур и эfferентного ответа, представляющего комплекс эмоциональных, вегетативных и двигательных реакций. Таким образом, реагируя на повреждающее воздействие, нервная система представляет собой транспортную магистраль, где из очага повреждения аfferентная информация следует в болевые центры спинного и головного мозга, при этом для определенного компонента болевой реакции характерен ее определенный уровень [110]. В явлении родовой боли условно выделяется две части болевой чувствительности: висцеральная и соматическая.

### **1.1.1 Висцеральный компонент болевой реакции**

Сократительная деятельность матки и раскрытие цервикального канала играют главную роль в возникновении висцеральной боли. JJ.Bonica и HS.Chadwick (1989) показали, что ручная пальпация тела матки при абдоминальном родоразрешении в условиях инфильтрационной анестезии, не сопровождалась болью, аналогичной с родовой [111]. Одновременно с этим мануальное исследование шейки матки при кесаревом сечении вызывало боль, аналогичную боли в родах.

С каждым маточным сокращением на нижний маточный сегмент и шейку матки передается давление, приводя к их растяжению и расширению и активируя баро- и mechanoreцепторы [116]. Активация баро- и mechanoreцепторов с высоким порогом возбудимости характерна для активной родовой деятельности. Повышение интенсивности восприятия боли, обычно наблюдаемое при нарастании схваток, отчасти опосредовано снижением порога реакции ноцицепторов в результате повторной стимуляции от маточных сокращений. Воспаление шейки матки, возникающее примерно за сутки до начала родов, усугубляясь ишемией миометрия за счет вазоконстрикции маточных артерий, является дополнительным механизмом этих клеточных реакций [117, 118].

По тонким немиелинизированным С-волокнам передается возникающая аfferентная импульсация, которая в составе симпатических волокон проходит

парацервикальную зону; верхнее, среднее и нижнее подчревные нервные сплетения; следуя в нижний торакальный и поясничный симпатический ствол [119, 120]. За счет широкой синаптической связи между самими С-волокнами и возможностью непосредственной передачи возбуждения на соседние аксоны в результате перекрещивания части волокон на уровне заднего рога обеспечивается иррадиация боли по С-волокнам. Подобная широкая диффузия проведения болевого импульса характерна при поступлении его из висцеральных органов [Анохин П.К., 1962]. Это явление объясняет тот факт, что женщины описывают эту боль как тупую и плохо локализованную (диффузное чувство боли) и зачастую не чувствительную к опиоидам.

### **1.1.2 Соматический компонент болевой реакции**

Как дополнение к висцеральной боли в конце первого периода возникает соматическая боль, достигающая максимальной интенсивности во второй период родов. Она появляется от раздражения афферентов, иннервирующих влагалищную часть шейки матки, промежности и влагалища, как результат растяжения и натяжения брюшины и маточных связок, давления на связки таза, костные структуры, растяжения, ишемию и травмы тазового дна, влагалища и промежности в течение прохождения предлежащей части плода на тазовое дно. Также считается, что сдавление ганглиев около нижней части матки и шейки во время окончания первого и начала второго периодов родов вызывает дополнительный ноцицептивный вход [122].

Соматический компонент боли опосредован миелиновыми Аδ-волокнами, обеспечивающим высокую скорость передачи нервного импульса. Через срамной нерв и промежностные ветви заднего кожного нерва бедра происходит передача импульсов к S2-S4 сегментам спинного мозга. От кожных ветвей подвздошно-пахового и бедренно-полового нервов соматические волокна также приводят афферентные импульсы к L1 и L2 сегментам.

По мере окончания второго периода родов соматическая боль характеризуется острым и четко локализованным характером в прямой кишке,

промежности и влагалище. Результатами исследований подтверждено, что соматический компонент боли является более устойчивым к опиоидным анальгетикам по сравнению с висцеральным, иррадиируя в смежные T10 и L1 дерматомы [119, 120].

## **1.2 ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ НА ОРГАНИЗМ МАТЕРИ И ПЛОДА**

В настоящий момент арсенал лекарственных препаратов, применяемых для обезболивания, достаточно широк, однако в акушерской анестезиологии их выбор затруднителен в связи с ингибирующим влиянием на функции жизненно важных органов и систем плода и сократительную способность матки. Соответственно, правильный выбор метода обезболивания родов с учетом индивидуальных особенностей роженицы и плода, периода родового акта, а также сократительной функции матки и сопутствующей акушерской патологии позволит обеспечить состояние новорожденного максимально удовлетворительным.

### **1.2.1 Влияние родовой боли на состояние матери и плода**

Родовая деятельность приводит к значительному росту уровня катехоламинов плода, что позволяет поддержать адекватный кровоток к мозгу, сердцу и надпочечникам, обеспечить послеродовые изменения гемодинамики и выброс сурфактанта, особенно во второй период. Учитывая, что эта фетальная стресс-реакция является предпочтительной для плода, самопроизвольные роды вызывают далеко не безопасные изменения в материнском организме [155]. Хорошо известно, что материнская гипервентиляция в результате реакции на боль является причиной таких неблагоприятных эффектов, как (см.рисунок 1.2):

- метаболический ацидоз, который прогрессирует с течением родов и передается плоду;

- респираторный алкалоз и сдвиг кривой диссоциации влево (потенциально неблагоприятно для трансплацентарного переноса кислорода);
- маточная вазоконстрикция;
- эпизоды гипервентиляции и, как следствие, десатурация гемоглобина, между схватками.

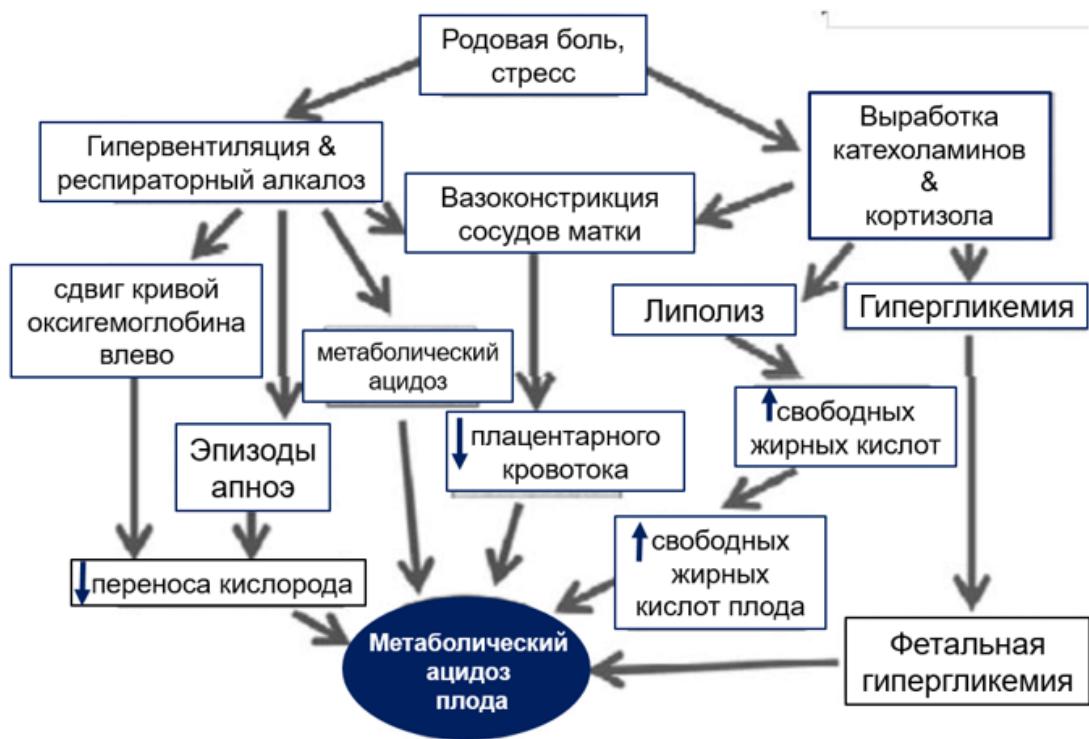


Рисунок 1.2 - Влияние боли в родах на состояние матери и плода  
 [Brownridge P, Cohen SE. Neural blockade for obstetrics and gynecologic surgery. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1988]

Тем временем родовой стресс также приводит к выработке катехоламинов и кортизола у матери, пролонгируя роды и снижая плацентарный кровоток [156, 157]. В свою очередь гормоны стресса приводят к активации липолиза и высвобождению свободных жирных кислот (легко проникающих через плаценту) и гипергликемии, приводящей к прогрессированию фетальной гипоксии. Все эти

изменения приводят к усилению фетального метаболического ацидоза, который прогрессирует по мере родоразрешения.

### **1.2.2 Методы обезболивания самопроизвольных родов**

На сегодняшний день одним из основных критериев качества родоразрешения является состояние новорожденного и чаще всего ассоциируется с родами и методами анальгезии [153]. В тоже время доказано, что методы обезболивания родов могут оказывать прямые и опосредованные фармакологические эффекты на организм матери и состояние плода как при родоразрешении, так и в послеродовой период [158]. Степень их информативности определяется конкретной клинической ситуацией.

### **1.2.3 Наркотические анальгетики**

В современной акушерской практике наркотические анальгетики получили широкое распространение благодаря доступности и оказываемому клиническому эффекту. Это обуславливает необходимость понимания клиницистами механизмов влияния наркотических анальгетиков как на мать, так и на плод. С точки зрения влияния на материнский организм, частота и выраженность побочных эффектов опиоидных анальгетиков в большей степени зависят от дозы, чем от конкретно применяемого препарата. Наркотические анальгетики могут оказывать косвенное влияние на плод путем изменения минутной вентиляции матери или маточного тонуса, так и непосредственное влияние на плод в результате пассивной трансплацентарной диффузии. При однократном введении наркотического анальгетика его жирорастворимость и время прохождения через фетоплацентарный сосудистый комплекс являются ключевыми факторами, влияющими на соотношение препарата в пупочной вене/крови матери. Степень ионизации и связывание с белком плода являются ключевыми факторами,

влияющими на внутриутробную концентрацию при многократном введении опиоидных анальгетиков (как пациент-контролируемая анальгезия) [160, 161].

Также все наркотические анальгетики могут затруднять интерпретацию КТГ-записи, способствуя снижению частоты сердечных сокращений плода и вариабельности ритма [162]. В ряде научных работ показана связь дыхательной депрессии, угнетения сосания и эффективного кормления при парентерально введённых опиоидах [163]. Опиоиды могут оказывать влияние на развитие нервной системы плода, так как мозг имеет активную эндогенную опиоидную систему, однако исследований в этой области недостаточно [164].

Систематический обзор, посвященный парентеральному введению опиоидных анальгетиков для обезболивания родов, показал отсутствие достаточной достоверности в исследованиях оценки безопасности использования опиоидов в родах и выявления преимуществ от применения одного наркотического анальгетика по сравнению с другим [165]. В ходе анализа выявлено, что применение всех наркотических анальгетиков в той или иной степени повлекло развитие тошноты, рвоты и сонливости у рожениц с потенциальным угнетением дыхания детей при рождении.

Таким образом, анализ практического опыта использования наркотических анальгетиков при обезболивании самопроизвольных родов показал спорные моменты целесообразности их применения: сочетание отрицательного влияния на организм плода/новорожденного с недостаточным анальгетическим эффектом.

#### **1.2.4 Нейроаксиальные методы обезболивания**

Применение нейроаксиальных методов обезболивания положило начало новому направлению акушерской анестезиологии и поставило вопросы об области их использования. Изучению баланса между достаточным анальгетическим эффектом и возможным увеличением побочных реакций или неблагоприятных эффектов у матери и плода посвящена большая часть современных научных обзоров [178].

Так, исследование Sultan P. с соавторами (2013) продемонстрировало, что применение более низких концентраций местных анестетиков ( $\leq 0.1\%$  бупивакаин или эквивалентная концентрация ропивакаина ( $\leq 0.17\%$ ) приводит к снижению частоты вакуум-экстракции плода в родах по сравнению со стандартными концентрациями (0,25% бупивакаин) [181]. Предполагаемым механизмом, по мнению авторов, является сохранение двигательного тонуса мышц тазового дна и рефлекса изгнания. В свою очередь их релаксация может провоцировать удлинение второго периода родов, формирование неправильного положения плода (задний вид) с увеличением дозы окситоцина и частоты инструментальных вагинальных родов [181, 182, 183, 184].

Однако, как показано в работе M.Heesen и соавт (2015), на степень выраженности моторного блока влияет не только концентрация местного анестетика, но и режим его эпидурального введения [185]. Исследователями продемонстрирован повышенный риск вакуум-экстракции плода у пациенток, получающих эпидуральную анальгезию комбинированным СЕI+РСЕА-режимом по сравнению с одиночным РСЕА-введением. Появление в клинической практике эпидурального PIEB-режима для обезболивания родов является перспективным подходом, демонстрирующим определенные преимущества перед традиционными режимами эпидуральной анальгезии родов. Применение последнего комбинированного болюсного эпидурального режима PIEB + РСЕА в комбинации с низкой концентрацией местных анестетиков позволяет снизить количество дополнительных РСЕА-болюсов, частоту развития моторного блока у рожениц, обеспечивая большую удовлетворенность женщин качеством родов по сравнению с непрерывным введением местного анестетика [13, 186, 187].

Таким образом, для практического акушерства требуется разработка оптимальных протоколов проведения эпидуральной анальгезии родов с учетом соотношения риск-польза для матери и плода с целью снижения указанных осложнений.

### 1.2.5 Ингаляционная анальгезия

Использование ингаляционных анестетиков начинается с 1847 года, когда Джеймс Симпсон впервые использовал хлороформ при самопроизвольных родах [191]. Закись азота впервые использована в 1881 году Станиславом Кликовичем, изучавшим влияние кислород-закисной (80%) смеси на рожениц [192]. В 1934 году R. Minnit представил первый аппарат для самостоятельного введения закиси азота [193].

Попытки применения трихлорэтилена, циклопропана, фторотана и метоксифлурана для ингаляционной анальгезии в родах предпринимались в нашей стране начиная с 70-х гг. прошедшего столетия [23, 24, 25]. Однако трихлорэтилен легко воспламенялся, в то время как циклопропан был взрывоопасен даже в субанестетических концентрациях. Таким образом, указанные анестетики не получили широкого применения ввиду высокой токсичности, а пришедшие им на смену регионарные методики окончательно вытеснили их из акушерской практики. Схожая тенденция отмечена и для акушерской анестезиологии США, где ингаляционная анальгезия при естественном родоразрешении не нашла должного места в списке анальгетических методов. В то же время в странах Европы ингаляционная аналгезия не переставала существовать как отдельная методика, так и в комбинации с доминирующим регионарным обезболиванием; и постоянно оптимизировалась за счет разработки и внедрения в клиническую практику галогенсодержащих анестетиков [18, 194, 195, 196, 197].

Закись азота является наиболее широко используемым ингаляционным анестетиком на территории РФ при родоразрешении, что, по всей вероятности, связано с легкостью проведения методики и ее широкой доступностью. Не оказывая влияния на маточные сокращения и ЧСС плода, соотношение концентраций в крови матери/плода достигает 0,8 в течение 15 минут при непрерывной ингаляции [29]. Максимальный эффект закиси азота наблюдается через 30-60 секунд, а эффект вымывания можно получить за 3-4 выдоха [198]. Не

подвергаясь метаболизму, закись азота полностью и быстро устраняется легкими ребенка при рождении с началом дыхания, не завися от длительности введения. Возникающие гипоксемические эпизоды у матери как результат гипервентиляции во время схваток, компенсируются увеличенным  $\text{FiO}_2$  кислород-закисной смеси ( $\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2 = 50:50\%$ ), оказывая минимальное влияние на адаптивные, неврологические показатели, оценку по шкале Апгар, кислотно-щелочное состояние и сосательный рефлекс [199]. Однако применение 70% концентрации закиси азота приводит к увеличению таких побочных эффектов как слабость и головокружение, тошнота и рвота у матери [28, 200], а более низкие концентрации вызывают сомнительный анальгетический эффект.

Подробный анализ различных аспектов влияния ингаляционной анальгезии на организм матери, плода и новорожденного явился основой систематического обзора Т. Klomp и соавт (2012) [20]. Сравнительный анализ эффективности производных флурана и закиси азота продемонстрирован лучший анальгетический эффект галогенсодержащих анестетиков. По данным ST Yeo и соавт (2007) севофлуран обеспечивал более высокий уровень анальгезии, однако был связан с большей степенью седации по сравнению с группой Энтонокса. Однако использование десфлурана сопровождалось развитием ретроградной амнезии у 20% рожениц [195]. Различий в частоте развития рвоты не зафиксировано, более частое возникновение тошноты у матери зарегистрировано в группе закиси азота. Использование производных флурана не оказывало влияния на первый контакт матери/ребенка в течение первого часа, необходимости в проведении интенсивной терапии и на эффективность грудного вскармливания.

Проведение ингаляционной анальгезии для обезболивания родов неизбежно сопровождается поступлением ингаляционных анестетиков в окружающую среду и загрязнением воздуха родильного зала акушерского стационара. Результаты экспериментальных исследований доказывают способность ингаляционных анестетиков в суб наркотических концентрациях при длительном воздействии вызывать цитогенетические, тератогенные и эмбриотоксические эффекты у

медицинского персонала [34, 35, 207, 208]. Рядом исследований подтверждено снижение фертильности и рост числа самопроизвольных абортов у медицинского персонала акушерских стационаров, профессиональная деятельность которых связана с постоянным и длительным контактом с закисью азота [209, 210, 211, 212].

Согласно требованию СанПин 2.1.3.2630-10, родильный зал должен соответствовать классу «А» чистоты [214], при этом особые требования предъявляются к вентилированию помещений указанного класса. В них, при отсутствии возможности кондиционирования воздуха, должна быть установлена самостоятельная система приточно-вытяжной вентиляции. Тем не менее вытяжные системы зачастую малоэффективны, особенно при сильном загрязнении воздуха [211, 215]. Вышеизложенными обстоятельствами обуславливается необходимость разработки иных подходов к решению рассматриваемой проблемы с привлечением принципиально новых физико-химических основ и устройств для комплексной очистки и обеззараживания окружающего воздуха.

### **1.3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На сегодняшний день проблема эффективного и безопасного обезболивания родов является важным аспектом системы родовспоможения, оказывающая значительное влияние на качество, результат и экономическую составляющую медицинского обслуживания родов. Стандартные методы обезболивания, несмотря на свою востребованность, требуют проведения дальнейших клинических исследований безопасности их применения как для матери и плода, так и способности к адаптации организма ребенка к новым условиям существования. Таким образом, видимое благополучие методов обезболивания самопроизвольных родов является относительным, и это не позволяет нам считать окончательно решенными вопросы анестезиологического обеспечения с точки зрения влияния на организм матери и состояние плода и новорожденного.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (президент – д.м.н., профессор РАН В.И. Краснопольский; директор – д.м.н., профессор В.А. Петрухин). Научные руководители: д.м.н., профессор Е.М. Шифман; д.м.н., профессор РАН В.И. Краснопольский. Набор материала выполнялся на базе ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии». Объектами исследования были жительницы Москвы и Московской области. Исследование выполнялось в период с 2016 по 2021 г.

Клиническое исследование беременных женщин проводилось на базе акушерского обсервационного отделения (руководитель – д.м.н., профессор С.В. Новикова) ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (МОНИИАГ)».

В работе с беременными пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, 2013 г., все исследования пациенток проводились после информированного согласия самой пациентки.

#### 2.1 Дизайн 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 (см. рисунок 2.1). Все роженицы набраны в группы с письменного согласия об участии в исследовании. Ограниченнная рандомизация обеспечивалась случайным распределением пациенток (в зависимости от общего количества включенных) в группы методом конвертов.

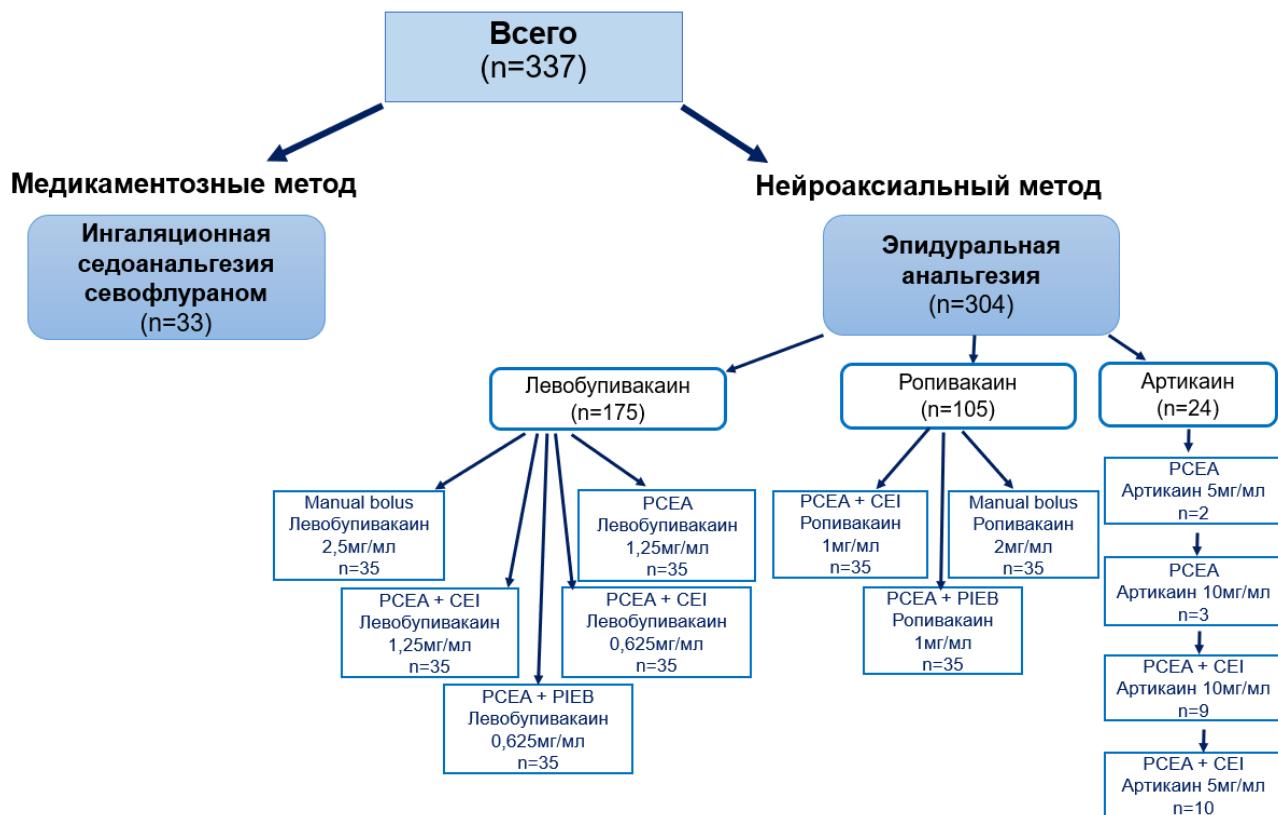


Рисунок 2.1 - Диаграмма потока участников исследования

*Критерии исключения пациенток из исследования:*

- 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 часов / более 12 часов
- Продолжительность II периода родов: менее 30 минут / более 2 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

Общая характеристика обследованных пациенток представлена в таблице 2.1. Средний возраст рожениц с доношенным сроком беременности, включенных в исследование, составил  $30,6 \pm 1,0$  лет, 59% из которых оказались первородящие женщины. При разделении пациенток по тяжести физического статуса (ASA) выявлено, что группу с ASA III составили – 205 (55,1%) рожениц; в то время как группу с ASA II составила – 167 (44,1%) пациенток.

Таблица 2.1 Общая характеристика обследованных пациенток

Всего	n=337 (100%)
Возраст, лет $M \pm \sigma$	$30,6 \pm 1,0$
первородящие повторнородящие II роды III роды	199 (59,1%) 138 (40,9%) 112 26
Гестационный срок, недели, $M \pm \sigma$	$38,5 \pm 0,2$
Физический статус ASA II ASA III	154 (45,7%) 183 (54,3%)

*Распределение по группам*

В зависимости от метода обезболивания самопроизвольных родов все пациентки были разделены на две основные группы:

Медикаментозный метод

➤ 1 группа - ингаляционная седоанальгезия севофлураном (n=33)

Нейроаксиальный метод

➤ 2 группа - эпидуральная анальгезия (n=304)

## 2.2 Медикаментозный метод обезболивания самопроизвольных родов (Ингаляционная седоанальгезия севофлураном)

Среди медикаментозных методов обезболивания применялась ингаляционная седоанальгезия севофлураном.

### *Ингаляционная седоанальгезия севофлураном (1 группа)*

С июня 2017 по февраль 2018 года проведено проспективное исследование эффективности ингаляционного введения севофлурана для обезболивания самопроизвольных родов. Добровольное информированное согласие на проведение ингаляционной седоанальгезии севофлураном было получено либо в ходе дородовой беседы с пациенткой, либо непосредственно перед началом обезболивания. Эффективность ингаляционной седоанальгезии севофлураном изучена на основе обезболивания самопроизвольных родов у 33 рожениц (см. рисунок 2.2; таблицу 2.2).

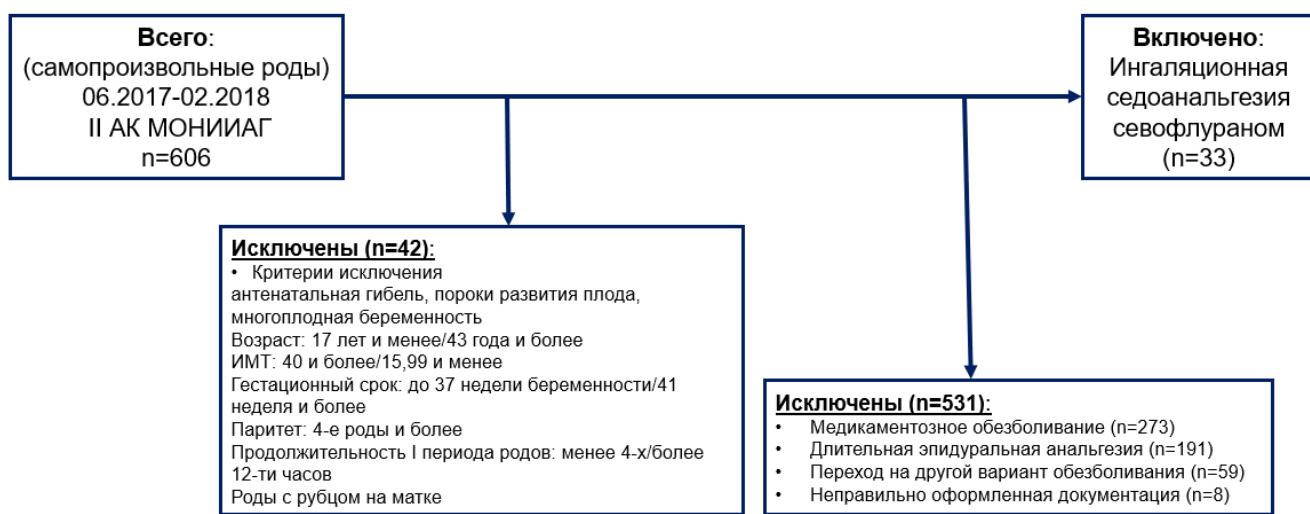


Рисунок 2.2 - Блок-схема участников исследования эффективности седоанальгезии севофлураном при обезболивании самопроизвольных родов

Средний возраст женщин с доношенным сроком беременности, включенных в исследование, составил  $32,5 \pm 3,6$  года. Необходимо отметить, что основной массив набранных в группу рожениц составили повторнородящие женщины (90,9%) со спонтанно развивающейся родовой деятельностью (60,6%),

причем основная доля проходилась на вторые роды. При оценке соматического статуса пациенток преобладали женщины со II классом по ASA (64%).

Таблица 2.2 Общая характеристика пациенток 1-й группы

Всего	n=33 (100%)
Возраст, лет $M \pm \sigma$	$32,5 \pm 3,6$
первородящие	3 (9,1%)
повторнородящие	30 (90,9%)
II роды	24
III роды	6
Гестационный срок, недели, $M \pm \sigma$	$38,1 \pm 0,6$
Физический статус	
ASA II	21 (64%)
ASA III	12 (36%)
Родовозбуждение:	
амниотомия	12 (36,4%)
дородовое излитие околоплодных вод	1 (3%)
спонтанная родовая деятельность	20 (60,6%)

Все пациентки 1-й группы имели сопутствующую патологию, классифицированную согласно МКБ-10 (см. таблицу 2.3). Особенностью пациенток данной группы явилось отсутствие патологии бронхолегочной системы в качестве сопутствующей патологии. Наиболее часто регистрируемой экстрагенитальной патологией явилась патология мочевыделительной системы (27,2%), представленной как воспалительными нозологиями, так врожденными пороками развития мочеполовой системы. Второй по частоте выявляемости являлась патология эндокринной системы – 24,2%, заболевания сердечно-сосудистой системы зарегистрированы у 21,2% рожениц, в основном в виде артериальной гипертензии и нарушений ритма и проводимости. Патология вен и лимфатических сосудов, представленная варикозным расширением вен нижних конечностей и наружных половых органов, встречалась в 15,2% случаях. Необходимо отметить, что у пациенток 2-й группы регистрировались редкая патология, такая как болезни костно-мышечной системы и системное поражение

соединительной ткани, оказывающая значимое влияние на физический статус пациенток.

Таблица 2.3 Сопутствующая патология у пациенток 1-й группы

Сопутствующая патология	Кол-во, п	%
<u>Вирусная патология:</u>	3	9,1
Хроническая ВПГ- инфекция, персистирующая	1	3
Хр. ЦМВ, ВПЧ – инфекция	2	6
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u>	8	24,2
Хронический аутоиммунный тиреоидит	2	6
Субклинический гипотиреоз, ст. мед. компенсации	1	3
Сахарный диабет 1 типа, субкомпенсированный	1	3
Нарушение жирового обмена 1ст.	1	3
Нарушение жирового обмена 2ст.	2	6
Гирсутизм	1	3
<u>Патология нервной системы:</u>		
Криптогенная фокальная эпилепсия, медикаментозная ремиссия	1	3
<u>Сердечно-сосудистая патология:</u>	7	21,2
Артериальная гипертензия 1-2ст	4	12,1
Пластика ДМПП в анамнезе	1	3
Желудочковая экстрасистолия	1	3
Преходящий синдром WPW	1	3
<u>Патология мочевыделительной системы:</u>	9	27,2
Хронический пиелонефрит, ремиссия	4	12,1
Бессимптомная бактериурия	1	3
Мочекаменная болезнь, ремиссия	1	3
Нефрэктомия в анамнезе по поводу С-р почки, химиотерапия в анамнезе	1	3
Врожденные пороки развития мочеполовой системы	2	6
<u>Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани</u>	1	3
Идиопатическая подагра, ремиссия		
<u>Системные поражения соединительной ткани</u>	2	6
Системная склеродемия, хроническое течение: лимитированное поражение кожи, склеродактилия, маскообразность лица, синдром Рейно, гипотония пищевода, билатеральный базальный нефроптоз	1	3
Наследственная недифференцированная коллагенопатия	1	3
<u>Патология системы крови:</u>	3	9,1
Анемия легкой//средней степени		

## Продолжение таблицы 2.3

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u>	4	12,1
Наследственная/приобретенная тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска	3	9,1
Острый тромбоз глубоких вен правой н/к на фоне беременности	1	3
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u>	5	15,2
Варикозная болезнь нижних конечностей	4	12,1
Варикозное расширение вен наружных половых органов	1	3
<u>Патология органов зрения:</u>	6	18,2
Миопия слабой//средней степени	5	15,2
ПХРД сетчатки. ЛКС на фоне беременности	1	3
<u>Патология органов пищеварения:</u>	2	6
Желчекаменная болезнь, ремиссия	1	3
Язвенная болезнь 12пк, ремиссия	1	3
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	8	24,2

Более чем у 2/3 пациенток 1-й группы (78,8%) регистрировались осложнения, связанные с беременностью, структура которых представлена в таблице 2.4. Наиболее часто встречаемым осложнением являлись вызванные беременностью отеки. Гестационный сахарный диабет регистрировался в 15,2% случаях, однако за счет адекватной инсулинотерапии диабетическая фетопатия зафиксирована только у одной пациентки.

Таблица 2.4 Осложнения беременности у пациенток 1-й группы

Осложнения беременности	Кол-во, n	%
Фетоплацентарная недостаточность (ФПН), компенсированная	5	15,2
Синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗРП), 1-2ст	4	12,1
Истимокоцервикальная недостаточность	1	3
Гестационный сахарный диабет	5	15,2
Диабетическая фетопатия	1	3
Гестационная артериальная гипертензия	1	3
Отеки, вызванные беременностью	9	27,2
Всего	26	78,8

Компенсированная фетоплацентарная недостаточность (ФПН) как индикатор ранних нарушений в фетоплацентарном комплексе встречалась в 15,2% случаях как отдельно, так и в комбинации с синдромом задержки внутриутробного развития плода (12,1%).

Дыхательный контур для проведения ингаляционной седоанальгезии севофлураном включал в себя:

- рабочую станцию для анестезии (наркозно-дыхательный аппарат) Drager Fabius Tiro
- испаритель Drager Vapor для севофлурана с системой Quickfill
- бактериальный фильтр
- лицевая маска для неинвазивной ИВЛ
- система удаления отработанного анестетика (AGSS)

Технология ингаляционной седоанальгезии севофлураном представлена в таблице 2.5.

При этом введение препарата осуществляют при спонтанном дыхании роженицы с вдыханием севофлуран-кислородной смеси постоянно, изменяя концентрацию севофлурана на испарителе в зависимости от периода родов. Введение начинают при развитии регулярной родовой деятельности, открытии маточного зева 3-4 см, концентрации препарата на испарителе 1,2-1,5% и потоке кислорода 5-6 л/мин. Через 10-15 минут уменьшают концентрацию препарата на испарителе до 1,0%, кислорода до 3-4 л/мин. Продолжают введение препарата до полного открытия шейки матки. После чего вновь увеличивают концентрацию препарата на испарителе до 1,2-1,5% и поток кислорода до 5-6 л/мин и продолжают введение до появления потуг. Затем переходят на дискретный режим введения препарата, начиная за 1-2 минуты до схватки и прекращая во время схватки при спонтанном дыхании роженицы с вдыханием севофлуран-кислородной смеси с концентрацией препарата на испарителе 1,5% и потоке кислорода до 5-6 л/мин вплоть до прорезывания головки.

Таблица 2.5 Рекомендуемая методика проведения ингаляционной анальгезии севофлураном ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Индукция (10-15' / 4-5 схваток)	Поддержание седоанальгезии			
	3-4 см	4-8 см		9 и >	потуги
OMZ, см		вне схватки	на схватку		
Поток $O_2$ , л/мин режим введения	5-6 постоянный	3-4 постоянный	3-4 постоянный	4-5 постоянный	5-6 дискретный
Концентрация Sev на испарителе, %	1,2-1,5	1	1	1,2-1,5	1,2-1,5
Концентрация Sev на вдохе, %,	1,23 $\pm$ 0,09	0,87 $\pm$ 0,06 – 0,94 $\pm$ 0,05 (min) – (max)	0,76 $\pm$ 0,03 – 0,83 $\pm$ 0,04 (min) – (max)	1,16 $\pm$ 0,08	
Концентрация $O_2$ на вдохе	89,67 $\pm$ 0,08	80,18 $\pm$ 7,23 – 93,33 $\pm$ 3,94 (min) – (max)	64,48 $\pm$ 9,3 – 76,75 $\pm$ 7,8 (min) – (max)	79,61 $\pm$ 7,64	
МАК	0,39 $\pm$ 0,05	0,33 $\pm$ 0,04	0,25 $\pm$ 0,05	0,35 $\pm$ 0,05	

Примечание: Sev – севофлуран, MAK – минимальная альвеолярная концентрация, OMZ – открытие маточного зева.

## **2.3 Исследование возможности применения фотокаталитической технологии очистки воздуха для обеспечения безопасности в акушерском стационаре при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов**

В настоящей работе были изучены динамика окисления севофлурана в воздухе и состав продуктов окисления, на основании чего оценена возможность применения фотокаталитических устройств для очистки воздуха от паров севофлурана в медицинской практике. Исследование проведено на базе института проблем химической физики РАН, 142432, Московская обл., Черноголовка, просп. Академика Семенова, 1; Научный центр РАН в Черноголовке (142432, Московская обл., Черноголовка, ул. Лесная, д. 9).

### *Методика эксперимента*

Исследования проводились в замкнутом боксе с контролируемой атмосферой объемом 300 л, изготовленном из органического стекла. В бокс помещалась фотокаталитическая ячейка, включающая трубчатый носитель из пористого стекла с нанесенным на поверхность стекла фотокатализатором, источник ультрафиолетового излучения, размещенный внутри трубчатого носителя и вентилятор, обеспечивающий движение воздуха через фотокаталитический ячейку (см. рисунок 2.3).

Трубчатый носитель имел диаметр 83 мм, длину 420 мм, толщину стенки 6 мм и был изготовлен спеканием стеклянных шариков диаметром около 1 мм в соответствии с патентом [216]. В качестве фотокатализатора использовался порошок диоксида титана «Hombifine N» анатазной модификации с удельной поверхностью около  $320 \text{ м}^2/\text{г}$ . Катализатор был осажден на носитель из водной суспензии в количестве 10 г. Источником ультрафиолетового света служила люминисцентная лампа «Philips PL-L 36 W» электрической мощностью 36 Вт, излучающая 9 Вт в диапазоне 315-405 нм. Описанная фотокаталитическая ячейка

используется в разработанных авторами фотокаталитических рециркуляторах для очистки и обеззараживания воздуха «ТИОКРАФТ» [216].

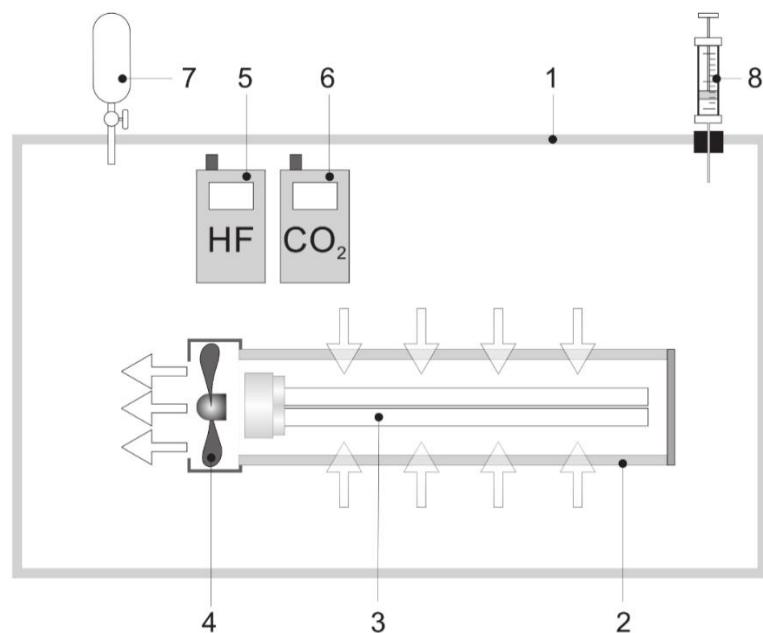


Рисунок 2.3 - Схема испытательного бокса: 1 – герметичный бокс из органического стекла, 2 – фотокаталитический элемент, 3 – ультрафиолетовая лампа, 4 – вентилятор, 5 – электрохимический сенсор на HF, 6 – прибор для измерения концентрации диоксида углерода «Klimalogger KL-201», 7 – вакуумированная кварцевая ампула для отбора проб, 8 – шприцевой ввод севофлурана

Помимо фотокаталитической ячейки в боксе размещались регистратор фторида водорода на основе электрохимического сенсора и прибор для измерения концентрации диоксида углерода – «Klimalogger KL-201». Сенсор HF был предварительно прокалиброван. Источником HF при калибровке служила химическая реакция взаимодействия фторида натрия с серной кислотой, проведенная при комнатной температуре в пробирке, помещенной непосредственно в измерительный бокс.

В начале эксперимента к боксу подсоединялась вакуумированная ампула с краном для отбора пробы воздуха и его последующего анализа масс-спектрометрическим методом. Использовался масс-спектрометр «МИ 1201В». Ионизация газа в ионном источнике спектрометра осуществлялась пучком электронов с энергией 70 эВ. Кварцевая ампула для отбора пробы воздуха

откачивалась в течение часа до давления около  $2 \times 10^{-5}$  Па, чтобы удалить из ампулы поверхностные и слабосвязанные примеси остаточных газов. Во время анализа пробы открывался вентиль тонкой регулировки и проводился масс-спектрометрический анализ собравшегося в ампуле газа. После анализа кварцевая ампула снова откачивалась до высокого вакуума для повторных исследований. Измерения проводили в интервале 1-210  $m/z$ , где  $m$  – атомная масса,  $z$  – заряд иона. Севофлуран вводился в бокс в количестве 1 мл шприцем через резиновое уплотнение, далее включались УФ-лампа, вентилятор и регистрирующие приборы.

## 2.4 Нейроаксиальный метод обезболивания самопроизвольных родов

### *Эпидуральная анальгезия родов (2 группа)*

С декабря 2017 по декабрь 2020 года проведено проспективное рандомизированное контролируемое закрытое исследование эффективности и безопасности применения различных режимов длительной эпидуральной анальгезии родов. За указанный промежуток времени на базе акушерского обсервационного и физиологического отделений ГБУЗ МО МОНИИАГ 304 пациентки были включены в когортное исследование (см. рисунок 2.4). Ограниченная рандомизация обеспечивалась случайным распределением пациенток (в зависимости от общего количества включенных) в равные группы методом конвертов.

Основным критерием начала эпидуральной анальгезии (ЭА) родов являлась установившаяся родовая деятельность (схватки регулярные, достаточной силы, каждые 2-3') и интенсивность боли выше 40, измеренная с помощью ВАШ вне зависимости от степени открытия маточного зева. У пациенток всех подгрупп применялась как ранняя, так и поздняя ЭА.

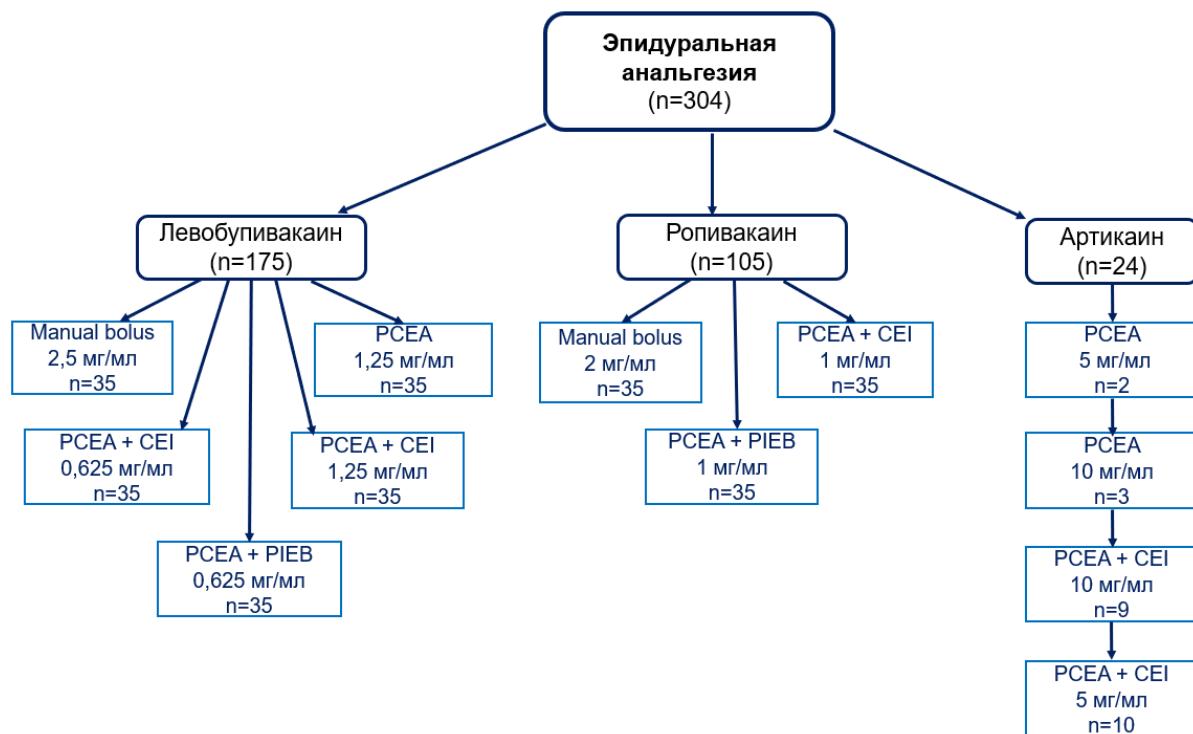


Рисунок 2.4 - Диаграмма потока участников 2-й группы

Пункцию и катетеризацию эпидурального пространства осуществляли иглой Туохи 18G на уровне L2-L3 или L3-L4, используя технику потери сопротивления к физиологическому раствору с заведением эпидурального катетера на 3-4 см вверх. Для проведения длительной эпидуральной анальгезии использовали катетеры фирмы «Portex» («Portex Smiths Medical», USA), снабженные антибактериальными фильтрами. После установки эпидурального катетера роженице, производилось введение необходимых концентраций местного анестетика в эпидуральное пространство посредством 4-х режимов (manual bolus, PCEA, PCEA + CEI, PCEA + PIEB), три из которых (PCEA, PCEA + CEI, PCEA + PIEB) с помощью инфузионного насоса Mini Rythmic Evolution производства "Микрел С.А.", Греция. Скорость введения болюса составила 100 мл/ч.

- Режим болюсной эпидуральной анальгезии (manual bolus) - болюсы местного анестетика определенного объема вводились анестезиологом по мере окончания действия препарата (каждые 80-90 минут);

- Режим пациент-контролируемой эпидуральной анальгезии (PCEA - patient-controlled epidural analgesia) - допускает введение болюса местного анестетика только по запросу пациентки (см. рисунок 2.5). Настройки режима PCEA позволяют установить дозу PCEA-болюса (PCEA bolus), локаут-интервал (lockout time), лимит дозы или лимит болюсного введения, нагрузочную дозу (loading dose) и общий объем инфузии (total volume). Минимальный период времени между двумя болюсами определяется локаут-интервалом. Каждая роженица была проинструктирована о работе с инфузионным насосом, введение PCEA-болюса проводилось всякий раз, когда пациентка оценивала уровень боли по ВАШ выше 40.



Рисунок 2.5 - Режим пациент-контролируемой эпидуральной анальгезии (PCEA)

- Режим пациент-контролируемой эпидуральной анальгезии в сочетании с постоянной эпидуральной инфузией (PCEA + CEI = patient-controlled epidural analgesia + continuous epidural analgesia) – режим допускает введение болюсов по запросу пациентки (PCEA) на фоне постоянной базовой инфузии (CEI) (см. рисунок 2.6). Настройки режима позволяют запрограммировать скорость базовой инфузии, дозу PCEA-болюса, локаут-интервал, лимит дозы или лимит болюсного введения, нагрузочную дозу и общий объем инфузии. Минимальный период времени между двумя болюсами определяется локаут-интервалом. Постоянная базовая инфузия, если она задана, выполняется как во время введения PCEA-болюса, так и во время локаут-интервала. После проведенного инструктажа, введение PCEA-болюса проводилось роженицей каждый раз, когда пациентка оценивала уровень боли по ВАШ выше 40.



Рисунок 2.6 - Режим пациент-контролируемой эпидуральной анальгезии в сочетании с постоянной эпидуральной инфузией (PCEA + CEI)

- Режим программированного интермиттирующего эпидурального болюса (PIEB - programmed intermittent epidural bolus) в сочетании с пациент-контролируемой эпидуральной анальгезией (PIEB+PCEA). В этом режиме возможно автоматическое программируемое введение болюса местного анестетика через заданный интервал времени с параллельным введением болюсов местного анестетика по желанию пациентки (PCEA) (см. рисунок 2.7). Введение PCEA-болюса проводилось роженицей при уровне боли выше 40 по ВАШ. Настройки режима позволяют задать дозу программируемого болюса (PIEB-bolus), частоту программируемого болюса, дозу PCEA-болюса, локаут-интервал, нагрузочную дозу и общий объем инфузии. Частота программируемого болюса определяется как интервал между программируемыми болюсами. Минимальное время между PIEB-болюсом и PCEA-болюсом ограничено локаут-интервалом. Это значит, что, если PCEA-болюс введен и оставшееся до следующего PIEB-болюса время меньше локаут-интервала, программированный болюс (PIEB-bolus) будет отложен и введен только после завершения локаут-интервала. Отсчет локаут-интервала начинается после каждого введения PCEA-болюса и после каждого введения PIEB-болюса. Во время локаут-интервала введение PCEA-болюса и PIEB-болюса невозможно, при необходимости может быть введен только врачебный болюс.



Рисунок 2.7 - Режим программируемого интермиттирующего эпидурального болюса (PIEB - programmed intermittent epidural bolus) в сочетании с пациент-контролируемой эпидуральной анальгезией (PIEB+PCEA)

В зависимости от применяемого местного анестетика все роженицы были разделены на три подгруппы:

- подгруппа 2Л – роженицы данной подгруппы обезболены посредством длительной эпидуральной анальгезии с применением местного анестетика левобупивакаина: 2,5 мг/мл, 1,25 мг/мл, 0,625 мг/мл;
- подгруппа 2Р - роженицы данной подгруппы обезболены посредством длительной эпидуральной анальгезии с применением местного анестетика ропивакаина: 2 мг/мл, 1 мг/мл;
- подгруппа 2А - роженицы данной подгруппы обезболены посредством длительной эпидуральной анальгезии с применением местного анестетика артикаина: 10 мг/мл, 5 мг/мл.

#### **2.4.1 Длительная эпидуральная анальгезия родов с применением местного анестетика левобупивакаина (подгруппа 2Л)**

Проспективное рандомизированное контролируемое закрытое исследование эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением местного анестетика левобупивакаина проведено с июня 2018 года по октябрь 2019 года на базе акушерского обсервационного отделения МОНИИАГ; 657 роженицам проведена длительная эпидуральная

аналгезия родов, из которых 175 были включены в когортное исследование (см. рисунок 2.8).

Общая характеристика пациенток 2Л-подгруппы представлена в таблице 2.6. Средний возраст рожениц с доношенным сроком беременности, включенных в исследование, составил  $30,5 \pm 5,3$  лет, 2/3 из которых оказались первородящие женщины. При разделении пациенток по тяжести физического статуса (ASA) выявлено, что группу с ASA III составили – 104 (59,4%) рожениц; в то время как группу с ASA II составила – 71 (40,6%) пациенток.

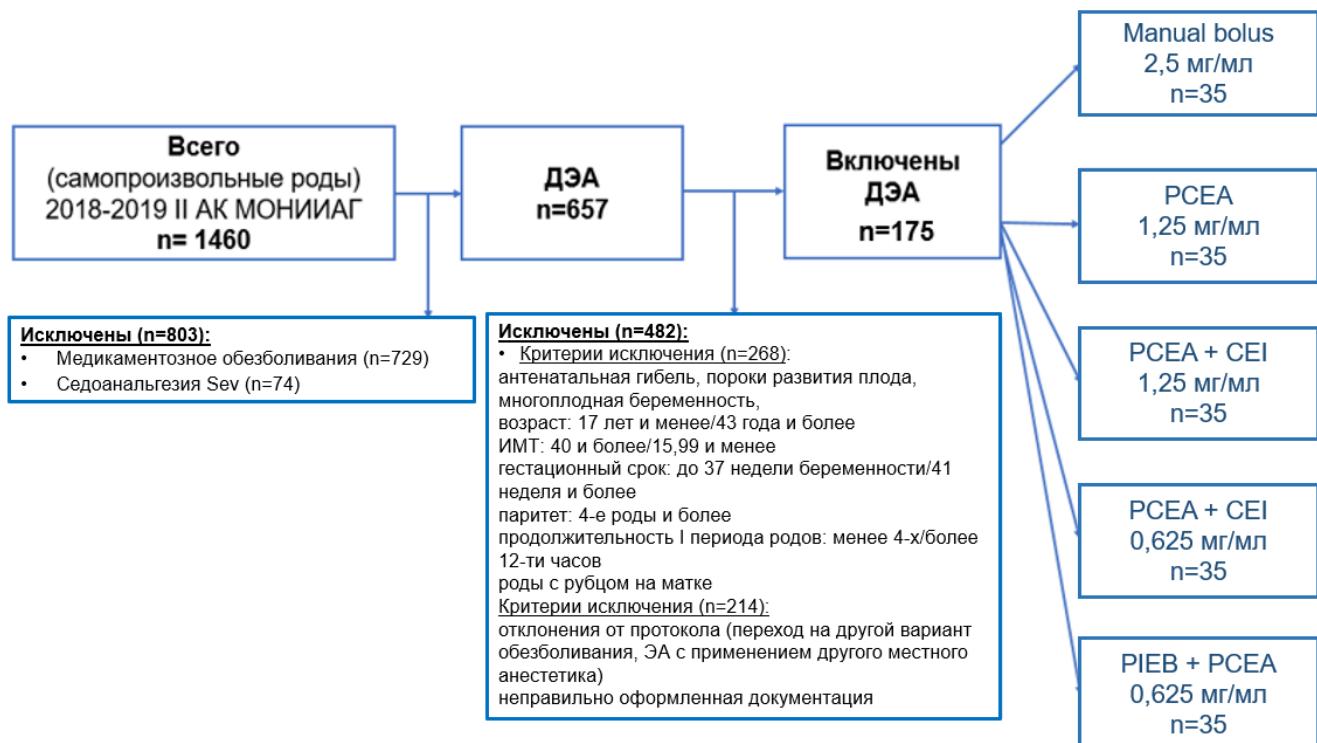


Рисунок 2.8 - Блок-схема участников исследования 2Л-подгруппы

Таблица 2.6 Общая характеристика пациенток 2Л-подгруппы

Всего	n=175 (100%)
Возраст, лет M ± σ	$30,5 \pm 5,3$
первородящие	116 (66,3%)
повторнородящие	59 (33,7%)
II роды	48
III роды	11

## Продолжение таблицы 2.6

Всего	n=175 (100%)
Гестационный срок, недели, $M \pm \sigma$	$38,7 \pm 1,0$
Физический статус	
ASA II	71 (40,6%)
ASA III	104 (59,4%)

В зависимости от режима эпидурального введения и концентрации левобупивакаина (2,5мг/мл; 1,25мг/мл; 0,625мг/мл) все роженицы были разделены на 5 подгрупп:

- подгруппа 2Л<sub>1</sub> – болюсная эпидуральная анальгезия, 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 + СЕИ; РСЕА осуществляли введением болюсов левобупивакаина 0,125% – 10,0 мл, локаут-интервал – 30'; режим СЕИ 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+СЕИ. Режим РСЕА осуществляли введением болюсов левобупивакаина 0,0625% - 10,0 мл, локаут-интервал – 20'; режим СЕИ поддерживали постоянной инфузией левобупивакаина 0,0625% - 15мл/час [14];
- 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 с помощью инфузионного насоса Rythmic™ Evolution в режиме РИЕВ+РСЕА. Режим РИЕВ поддерживался введением левобупивакаина 0,0625% по 9,0мл каждые 45';

PCEA осуществляли введением болюсов левобупивакаина 0,0625% - 10,0 мл, локаут интервал – 10' [14]. Таким образом, с учетом применяемых настроек режима PIEB + PCEA, суммарное количество всех болюсов не превышало 3-х/час.

Пациентки указанных подгрупп были сопоставимы по возрасту, гестационному сроку, методам родовозбуждения и методам родоразрешения (см. таблицу 2.7). Наибольший процент первородящих женщин отмечен в 2Л<sub>3</sub> подгруппе – 77%, в то время как наименьший в 2Л<sub>1</sub> (57%) и 2Л<sub>5</sub> (57%) подгруппах; наибольший процент повторнородящих женщин зарегистрирован в обратном порядке: наибольший – в 2Л<sub>1</sub> (43%) и 2Л<sub>5</sub> (43%) подгруппах, наименьший – в 2Л<sub>3</sub> (23%) подгруппе. Пациентки с физическим статусом по ASA III преобладали во 2Л<sub>2</sub> (69%), 3Л<sub>4</sub> (69%) и 2Л<sub>5</sub> (74%) подгруппах, при этом наименьший процент рожениц с ASA III отмечен в 2Л<sub>3</sub> (40%) подгруппе. Метод родовозбуждения как амниотомия наиболее часто преобладал в 2Л<sub>1</sub> (68,6%) подгруппе, в то время как дородовое излитие околоплодных вод встречалось в этой подгруппе реже всего – 41,4%. Остальные подгруппы (2Л<sub>2</sub> -2Л<sub>5</sub>) были сопоставимы по методу родовозбуждения. Необходимо отметить, что наиболее высокий процент применения ранней ЭА был характерен для рожениц 2Л<sub>5</sub> подгруппы и составил 94%. Наиболее высокий процент применения поздней ЭА был характерен для рожениц 2Л<sub>2</sub> подгруппы и составил 43%. Начало ЭА у рожениц 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгрупп было сопоставимо между собой.

Таблица 2.7 Сравнительная характеристика пациенток 2Л<sub>1</sub> -2Л<sub>5</sub> подгрупп

№	2Л <sub>1</sub>	2Л <sub>2</sub>	2Л <sub>3</sub>	2Л <sub>4</sub>	2Л <sub>5</sub>
Подгруппы	Болюсная ЭА Лево 2,5мг/мл n=35 (100%)	PCEA Лево 1,25мг/мл n=35 (100%)	PCEA + CEI Лево 1,25мг/мл n=35 (100%)	PCEA + CEI Лево 0,625мг/мл n=35 (100%)	PIEB + PCEA Лево 0,625мг/мл л n=35 (100%)
Возраст, лет M±σ	31,7 ± 5,5	29,6 ± 4,4	30,5 ± 5,8	30,3 ± 4,9	30,6 ± 5,3

## Продолжение таблицы 2.7

№	2Л1	2Л2	2Л3	2Л4	2Л5
Подгруппы	Болюсная ЭА Лево 2,5мг/мл n=35 (100%)	PCEA Лево 1,25мг/мл n=35 (100%)	PCEA + CEI Лево 1,25мг/мл n=35 (100%)	PCEA + CEI Лево 0,625мг/мл n=35 (100%)	PIEB + PCEA Лево 0,625мг/мл n=35 (100%)
первородящие	20 (57%)	26 (74%)	27 (77%)	23 (66%)	20 (57%)
повторнородящие	15(43%)	9 (26%)	8 (23%)	12 (34%)	15 (43%)
II роды	12	8	5	10	13
III роды	3	1	3	2	2
Гестационный срок, недели, $M \pm \sigma$	$38,4 \pm 1,4$	$39 \pm 0,9$	$39 \pm 0,9$	$38,5 \pm 0,9$	$38,9 \pm 0,8$
Физический статус ASA II					
ASA III	19 (54%) 16 (46%)	11 (31%) 24 (69%)	21 (60%) 14 (40%)	11 (31%) 24 (69%)	9 (26%) 26 (74%)
Родовозбуждение: амниотомия	24 (68,6%)	14 (40%)	15 (42,9%)	15 (42,9%)	14 (40%)
дородовое излитие околоплодных вод	11 (41,4%)	21 (60%)	20 (57,1%)	20 (57,1%)	21 (60%)
Начало ЭА: Ранняя ЭА	30 (86%)	20 (57%)	30 (86%)	24 (69%)	33 (94%)
Поздняя ЭА	5 (14%)	15 (43%)	5 (14%)	11 (31%)	2 (6%)

Все пациентки в исследуемых подгруппах имели сопутствующую патологию, классифицированную согласно МКБ-10 (см. таблицу 2.8).

Вирусная патология чаще всего регистрировалась у пациенток 2Л<sub>3</sub> подгруппы - 25,7%, при этом у 20% их них зафиксирована хроническая ВПГ-инфекция с обострением во время беременности. Патология органов дыхания одинаково часто встречалась в 2Л<sub>1</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах - 5,7%, а во 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгруппах отсутствовала. Патология эндокринной системы и расстройства питания отмечена во всех группах, но наиболее часто встречалась в 2Л<sub>5</sub> подгруппе – у 60% пациенток. Среди зарегистрированной патологии эндокринной системы у рожениц 2Л<sub>5</sub> подгруппы наиболее часто выявлялись такие нозологии как гестационный сахарный диабет на инсулинотерапии – в 28,6% и субклинический гипотиреоз в стадии мед/ремиссии – 14,3% случаев.

Таблица 2.8 Сопутствующая патология (по группам нозологий) у пациенток 2Л<sub>1</sub> -2Л<sub>5</sub> подгрупп

Нозология	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 (%)
Вирусная патология	6 (17,2)	4 (11,4)	9 (25,7)	6 (17,2)	3 (8,6)
Патология органов дыхания	2 (5,7)	--	--	2 (5,7)	2 (5,7)
Патология эндокринной системы, расстройства питания	12 (34,3)	12 (34,3)	6 (17,2)	9 (25,7)	21 (60)
Патология нервной системы	3 (8,6)	6 (17,2)	2 (5,7)	4 (11,4)	3 (8,6)
Сердечно-сосудистая патология	8 (22,9)	2 (5,7)	4 (11,4)	3 (8,6)	5 (14,3)
Патология мочевыделительной системы	4 (11,4)	3 (8,6)	5 (14,3)	12 (34,3)	4 (11,4)
Автоиммунная патология	1 (2,9)	--	--	--	--
Патология системы крови	3 (8,6)	2 (5,7)	1 (2,9)	5 (14,3)	5 (14,3)
Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния	7 (20)	6 (17,1)	2 (5,7)	8 (22,9)	8 (22,9)
Болезни вен и лимфатических сосудов	1 (2,9)	3 (8,6)	6 (17,2)	7 (20)	2 (5,7)
Патология органов зрения	10 (28,6)	4 (11,4)	7 (20)	9 (25,7)	5 (14,3)
Патология органов пищеварения	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,9)	4 (11,4)	1 (2,9)
Резус-иммунизация	3 (8,6)	--	1 (2,9)	3 (8,6)	3 (8,6)
ОАГА. Бесплодие вторичное	10 (28,6)	--	4 (11,4)	1 (2,9)	--
Экстренное хирургическое вмешательство во время беременности	--	1 (2,9)	--	1 (2,9)	--
Лимфаденопатия шейных узлов и средостения, неуточненная	--	--	1 (2,9)	--	--
Патология кожи и подкожной клетчатки	--	--	1 (2,9)	--	2 (5,7)
Местные инфекции кожи и подкожной клетчатки	--	--		2 (5,7)	--
Патология костно-мышечной системы и соединительной ткани	--	--	1 (2,9)	1 (2,9)	3 (8,6)
Рубец на матке после миомэктомии без вскрытия полости матки	--	--	1 (2,9)	--	2 (5,7)

Патология сердечно-сосудистой системы чаще наблюдалась у пациенток 2Л<sub>1</sub> подгруппы - 22,9%, в то время как у пациенток 2Л<sub>4</sub> подгруппы самой выявляемой явилась патология мочевыделительной системы – у 12 (34,3%), из них хронический пиелонефрит - у 9 (25,7%). Патология системы крови, в частности, анемия легкой//средней степени одинаково часто встречалась в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах и составила 14,3%. Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния встречались с одинаковой частотой во всех подгруппах, кроме 2Л<sub>3</sub>, где их частота была наименьшей и составила 5,7%. Болезни вен и лимфатических сосудов наиболее часто встречались в 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгруппах, составив 17,2% и 20% соответственно. Патология органов зрения зарегистрирована во всех подгруппах и, как правило, являлась показанием к проведению эпидуральной анестезии. У пациенток 2Л<sub>1</sub> подгруппы осложненная миопия слабой//средней степени встречалась наиболее часто – в 28,6% случаях. Для пациенток 2Л<sub>1</sub> подгруппы необходимо также отметить самый высокий процент вторичного бесплодия, который зарегистрирован у 10 (28,6%) пациенток.

У пациенток 2Л<sub>1</sub> подгруппы (см. таблицу 2.9) в 34,3% зарегистрирована патология эндокринной системы, тогда как одинаково часто встречалась патология органов зрения и группа нозологий, составляющая отягощенный акушерско-гинекологический анамнез – у 28,6% пациенток.

Таблица 2.9 Сопутствующая патология у пациенток 2Л<sub>1</sub> подгруппы

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Вирусная патология:</u>		
Хроническая ВПГ- инфекция, обострение во время беременности	6	17,2
Хр. ЦМВ, ВПЧ - инфекция	3	8,6
	3	8,6
<u>Патология органов дыхания:</u>		
Бронхиальная астма, легкое персистирующее течение, контролируемая	2	5,7
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u>		
Хронический аутоиммунный тиреоидит	12	34,3
Субклинический гипотиреоз, ст. мед. ремиссии	4	11,4
Гестационный сахарный диабет (инсулинотерапия)	4	11,4
Гестационный сахарный диабет (инсулинотерапия)	3	8,6
Нарушение жирового обмена 1ст.	1	2,9

## Продолжение таблицы 2.9

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Патология нервной системы:</u> Криптогенная фокальная эпилепсия с парциальными и вторично генерализованными приступами	3	8,6
<u>Сердечно-сосудистая патология:</u> Артериальная гипертензия I-IIст ВПС: открытое овальное окно ПМК 1-2 степени Ревматизм, неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана II-III степени	8	22,9
Нарушение ритма и проводимости: Желудочковая экстрасистолия	1	2,9
<u>Патология мочевыделительной системы:</u> Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии Хронический гломерулонефрит, стадия ремиссия	1	2,9
<u>Аутоиммунная патология:</u> Очаговая склеродермия, бляшечная форма, ремиссия	1	2,9
<u>Патология системы крови:</u> Анемия легкой//средней степени	3	8,6
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u> Наследственная/приобретенная тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска	7	20
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u> Варикозное расширение вен нижних конечностей	1	2,9
<u>Патология органов зрения:</u> Миопия слабой//средней степени ЛКС в анамнезе	10	28,6
<u>Патология органов пищеварения:</u> Гепатит В//С, минимальная степень активности	7	20
<u>Резус-иммунизация:</u> Резус-отрицательная кровь, без явлений сенсибилизации Резус-отрицательная кровь, иммунизация в 28 недель	3	8,6
ОАГА. Бесплодие вторичное	2	5,7
	10	28,6

У пациенток 2Л<sub>2</sub> подгруппы (см. таблицу 2.10) наиболее часто регистрировалась патология эндокринной системы – у 12 (34,3%) пациенток, в то время как патология нервной системы и наследственная/приобретенная тромбофилия встречались одинаково часто – у 6 (17,2%) пациенток.

Таблица 2.10. Сопутствующая патология у пациенток 2Л<sub>2</sub> подгруппы

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Вирусная патология:</u> Хроническая ВПГ- инфекция, обострение во время беременности Хр. ЦМВ, ВПЧ - инфекция	4 2 2	11,4 5,7 5,7
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u> Субклинический гипотиреоз, ст. мед. ремиссии Гестационный сахарный диабет (инсулинотерапия) Нарушение жирового обмена 2ст.	12 6 5 1	34,3 17,1 14,3 2,9
<u>Патология нервной системы:</u> Криптогенная фокальная эпилепсия с парциальными и вторично генерализованными приступами Низкая позиция миндалин мозжечка. Аномалия Арнольда-Киари	6 5 1	17,2 14,3 2,9
<u>Патология сердечно-сосудистой системы:</u> Артериальная гипертензия I-IIст ПМК 1-2 степени	2 1 1	5,7 2,9 2,9
<u>Патология мочевыделительной системы:</u> Мочекаменная болезнь. Вторичный пиелонефрит Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии	3 1 2	8,6 2,9 5,7
<u>Патология системы крови:</u> Тромбоцитопения неуточненная	2	5,7
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u> Наследственная/приобретенная тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска	6	17,1
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u> Варикозное расширение вен нижних конечностей	3	8,6
<u>Патология органов зрения:</u> Миопия слабой//средней степени. ЛКС в анамнезе	4 3 1	11,4 8,6 2,9
<u>Патология органов пищеварения:</u> Гепатит В//С, минимальная степень активности	2	5,7
<u>Экстренное хирургическое вмешательство во время беременности:</u> Состояние после аппендэктомии (в 25 недель гестации)	1	2,9

У пациенток 2Л<sub>3</sub> подгруппы (см. таблицу 2.11) наиболее часто регистрировались: в 25,7% - вирусная патология, заболевания эндокринной системы отмечены у 6 (17,2%) пациенток, патология органов зрения – у 7 (20%) пациенток.

Таблица 2.11 Сопутствующая патология у пациенток 2Л<sub>3</sub> подгруппы

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Вирусная патология:</u>	9	25,7
Хроническая ВПГ- инфекция, обострение во время беременности	7	20
Хр. ЦМВ, ВПЧ - инфекция	2	5,7
Лимфаденопатия шейных узлов и средостения, неуточненная	1	2,9
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u>	6	17,2
Хронический аутоиммунный тиреоидит	1	2,9
Субклинический гипотиреоз, ст. медикаментозной ремиссии	2	5,7
Гестационный сахарный диабет (инсулинотерапия)	3	8,6
<u>Патология нервной системы:</u>	2	5,7
Криптогенная фокальная эпилепсия с парциальными и вторично генерализованными приступами	1	2,9
Рассеянный склероз, ремитирующее течение	1	2,9
<u>Патология сердечно-сосудистой системы:</u>	4	11,4
Артериальная гипертензия I-II ст	1	2,9
ПМК 1-2 степени	2	5,7
Миокардитический кардиосклероз	1	2,9
<u>Патология мочевыделительной системы:</u>	5	14,3
Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии		
<u>Патология системы крови:</u>	1	2,9
Наследственная микросферацитарная анемия Минковского-Шоффара, ремиссия		
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u>	2	5,7
Наследственная/приобретенная тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска		
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u>	6	17,2
Варикозное расширение вен нижних конечностей		
<u>Патология органов зрения:</u>	7	20
Миопия слабой//средней//высокой степени.	6	17,2
ЛКС в анамнезе	1	2,9
<u>Патология органов пищеварения:</u>	1	2,9
Гепатит В//С, минимальная степень активности		

## Продолжение таблицы 2.11

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Патология кожи и подкожной клетчатки:</u> Атопический дерматит, обострение	1	2,9
<u>Патология костно-мышечной системы:</u> Дорсопатия, хронический болевой синдром	1	2,9
<u>Резус-иммунизация:</u> Резус-отрицательная кровь, без явлений сенсибилизации	1	2,9
ОАГА. Бесплодие вторичное	4	11,4
Рубец на матке после миомэктомии без вскрытия полости матки	1	2,9

Для пациенток 2Л<sub>4</sub> подгруппы (см. таблицу 2.12) наиболее часто регистрируемой патологией явилась патология мочевыделительной системы – у 12 (34,3%) рожениц, тогда как одинаково часто встречалась патология органов зрения и эндокринной системы – у 9 (25,7%) пациенток.

Таблица 2.12 Сопутствующая патология у пациенток 2Л<sub>4</sub> подгруппы

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Вирусная патология:</u> Хроническая ВПГ- инфекция, обострение во время беременности	6	17,2
Хр. ЦМВ, ВПЧ - инфекция	3	8,6
<u>Патология костно-мышечной системы:</u> Болезнь Бехтерева, спондилоартрит	1	2,9
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u> Генетическая тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска	8	22,9
Тромбоз вен правой нижней конечности во время беременности	7	20
Болезнь Виллебранда	1	2,9
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u> Хронический аутоиммунный тиреоидит	9	25,7
Субклинический гипотиреоз, ст. медикаментозной ремиссии	1	2,9
ГСД (инсулинотерапия)	3	8,6
Нарушение жирового обмена 1 ст	3	8,6
	2	5,7

## Продолжение таблицы 2.12

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Патология нервной системы:</u>	4	11,4
Рассеянный склероз, ремиттирующее течение	1	2,9
Генетическая генерализованная эпилепсия.	1	2,9
Генерализованные приступы абсансы и билатеральные тонико-клонические приступы, медикаментозная ремиссия	2	5,7
<u>Патология органов дыхания:</u>	2	5,7
Бронхиальная астма, атопическая форма, интермиттирующее течение	1	2,9
Бронхоэктатическая болезнь (резекция доли легкого в анамнезе)	1	2,9
<u>Патология сердечно-сосудистой системы:</u>	3	8,6
Артериальная гипертензия I-IIст	1	2,9
ВПС: ОOO, дефект межжелудочковой перегородки	1	2,9
ВПС. Хирургическая коррекция ДМЖП	1	2,9
<u>Патология мочевыделительной системы:</u>	12	34,3
Мочекаменная болезнь. Микролитиаз	1	2,9
Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии	9	25,7
Уретеропиелоэктазия	1	2,9
Поликистозная болезнь почек	1	2,9
Сочетанная травма: ушиб головного мозга легкой степени, закрытый перелом 3-х ребер грудной клетки со смещением отломков, левосторонний пневмоторакс, закрытый перелом левой ключицы со смещением отломков, резаные раны левой кисти, травматический шок 1 ст в сроке 16 недель	1	2,9
<u>Патология системы крови:</u>	5	14,3
Анемия легкой//средней степени		
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u>	7	20
Варикозное расширение вен нижних конечностей	6	17,1
Хроническая венозная недостаточность 1-2ст	1	2,9
<u>Патология органов зрения:</u>	9	25,7
Миопия слабой//средней//высокой степени	6	17,1
ЛКС в анамнезе	3	8,6
<u>Патология органов пищеварения:</u>	4	11,4
Гепатит В//С, минимальная степень активности		
<u>Резус-иммунизация:</u>	3	8,6
Резус-отрицательная кровь, без явлений сенсибилизации		
ОАГА. Бесплодие вторичное	1	2,9
<u>Местные инфекции кожи и подкожной клетчатки:</u>	2	5,7
Пиодермия ягодиц, стихающее обострение	1	2,9
Инфицированная рана левой голени. Синовиальная саркома левой голени. Состояние после комбинированного лечения	1	2,9

Для пациенток 2Л<sub>5</sub> подгруппы (см. таблицу 2.13) преобладающей патологией явилась патология эндокринной системы и расстройства питания – у 21 (60%) пациентки.

Таблица 2.13 Сопутствующая патология у пациенток 2Л<sub>5</sub> подгруппы

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Вирусная патология:</u>	3	8,6
Хроническая ВПГ- инфекция, обострение во время беременности	2	5,7
Хр. ЦМВ, ВПЧ - инфекция	1	2,9
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u>	6	17,2
Наследственная тромбофилия низкого/высокого тромбогенного риска		
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u>	21	60
Хронический аутоиммунный тиреоидит	3	8,6
Субклинический гипотиреоз, стадия мед. ремиссии	5	14,3
ГСД (инсулинотерапия)	10	28,6
Муковисцидоззависимый сахарный диабет, субкомпенсация, инсулинотерапия	1	2,9
Нарушение жирового обмена 1ст.	2	5,7
<u>Патология нервной системы:</u>	3	8,6
Трепанация черепа, удаление внутримозговой опухоли правой заднелобно-затылочно-височной области в 2005, отдаленные последствия	1	2,9
Симптоматическая фокальная эпилепсия, медикаментозная ремиссия	1	2,9
Эпилепсия неуточненная. Моторные приступы с неуточненным дебютом (тонико-клонические). Моторные приступы с неуточненным дебютом (заторможенность поведенческих реакций)	1	2,9
<u>Патология органов дыхания:</u>	2	5,7
Бронхиальная астма, интермиттирующее течение	1	2,9
Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелая форма, тяжелое течение, хронический бронхит, множественные бронхоэктазы. Хроническое инфицирование дыхательных путей <i>Burkholderia cepacia complex</i> . ДН 2ст.	1	2,9
<u>Системная наследственная патология:</u>		
Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелая форма	1	2,9

## Продолжение таблицы 2.13

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Патология сердечно-сосудистой системы:</u>		
Артериальная гипертензия I-ІІІст	1	2,9
Миграция водителя ритма по предсердиям. Синкопальные состояния вазовагального генеза	1	2,9
Постоянный ЭКС по поводу врожденной АВ блокады.	1	2,9
АВ-диссоциация с узловым ритмом желудочков		
Функциональная СА-блокада. Вазовагальные обмороки	1	2,9
Синдром Рейно	1	2,9
<u>Патология мочевыделительной системы:</u>	4	11,4
Хроническая болезнь почек 1 стадии	1	2,9
МКБ. Вторичный пиелонефрит	1	2,9
Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии	1	2,9
Поликистозная болезнь почек	1	2,9
<u>Пурпур и другие геморрагические состояния</u>	2	5,7
Тромбоцитопеническая пурпур		
<u>Патология системы крови:</u>	5	14,3
Анемия легкой//средней степени		
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u>	2	5,7
Варикозное расширение вен нижних конечностей		
<u>Патология органов зрения:</u>	5	14,3
Миопия слабой//средней степени	4	11,4
ЛКС в анамнезе	1	2,9
<u>Патология органов пищеварения:</u>	1	2,9
Гепатит В//С, минимальная степень активности		
<u>Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани:</u>	3	8,6
Ювениальный псориатический артрит, полиартрит, стадия 4, ФК 2	1	2,9
Хроническая вертеброгенная цервикалгия, ломбалгия, рецидивирующего течения, ремиссия	1	2,9
Реконструктивные операции на позвоночнике в анамнезе: интерламиотомия, двусторонняя флавотомия, лазерная термодископластика поясничных и крестцовых позвонков	1	2,9
<u>Болезни кожи и подкожной клетчатки:</u>	2	5,7
Кожный псориаз, обострение		
<u>Резус-иммунизация:</u>	3	8,6
Резус-отрицательная кровь, без явлений сенсибилизации		
Рубец на матке после миомэктомии без вскрытия полости матки	2	5,7

Для каждой подгруппы рожениц 2Л<sub>1</sub>-2Л<sub>5</sub> было характерно наличие осложнений, связанных с беременностью (см. таблицу 2.14). Наиболее часто встречаемым осложнением беременности в исследуемых подгруппах явились отеки, вызванные беременностью, встречающиеся одинаково часто во всех подгруппах. Следующим по частоте встречаемости необходимо отметить синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗРП) в сочетании с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН), либо без нее. Преобладающее большинство осложнений беременности регистрировались в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгруппах – у 26 (75,4%) и у 29 (84,1%) соответственно, наименьшее – во 2Л<sub>2</sub> подгруппе – у 19 (55,1%) пациенток.

#### **2.4.2. Длительная эпидуральная анальгезия родов с применением местного анестетика ропивакаина (подгруппа 2Р)**

Проспективное экспериментальное рандомизированное контролируемое закрытое исследование эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением местного анестетика ропивакаина проведено с января 2019 года по декабрь 2020 года на базе обсервационного отделения МОНИИАГ; 277 роженицам проведена длительная эпидуральная анальгезия родов, из которых 105 были включены в когортное исследование (см. рис. 2.9).

Таблица 2.14 Осложнения беременности у пациенток 2Л<sub>1</sub> -2Л<sub>5</sub> подгрупп

Осложнения беременности	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 (%)
Хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП)	1 (2,9)	--	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (5,7)
Синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗРП), 1-2ст	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)	1 (2,9)
Фетоплацентарная недостаточность (ФПН), компенсированная	3 (8,6)	4 (11,4)	4 (11,4)	2 (5,7)	3 (8,6)
Макросомия плода	1 (2,9)		1 (2,9)	3 (8,6)	1 (2,9)
Гестационная артериальная гипертензия	1 (2,9)	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	
Отеки, вызванные беременностью	12 (34,3)	10 (28,6)	8 (22,9)	10 (28,6)	13 (37,2)
Гепатоз беременных	1 (2,9)	--	--	--	--
Умеренная преэклампсия	--	--	--	1 (2,9)	--
Гестационный пиелонефрит	1 (2,9)	--	--	--	--
ИЦН (хирургическая коррекция)	3 (8,6)	--	11 (31,4)	1 (2,9)	1 (2,9)
Симфизиопатия	--	--	--	1 (2,9)	--
Всего	26 (75,4)	19 (55,1)	29 (84,1)	23 (66,7)	21 (60,9)

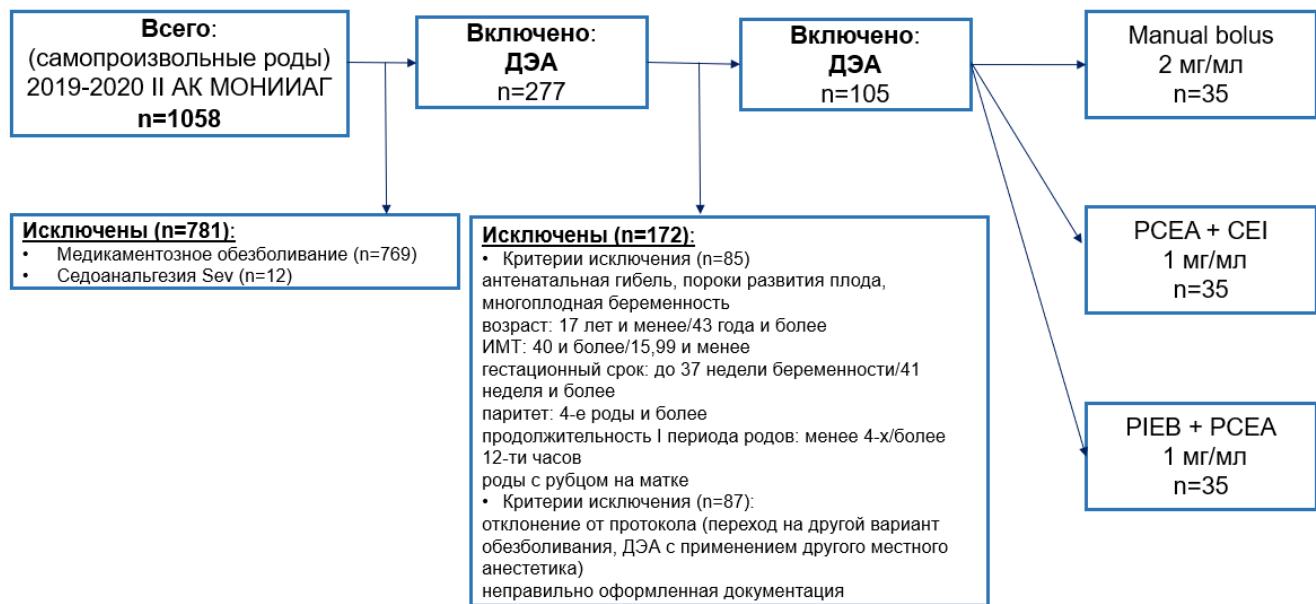


Рисунок 2.9 - Блок-схема участников исследования 2Р-подгруппы

Общая характеристика обследованных пациенток 2Р-подгруппы представлена в таблице 2.15. Средний возраст рожениц с доношенным сроком беременности, включенных в исследование, составил  $30,5 \pm 5,3$  лет, 2/3 из которых оказались первородящие женщины. При разделении пациенток по тяжести физического статуса (ASA) выявлено, что группу с ASA III составили – 104 (59,4%) рожениц; в то время как группу с ASA II составила – 71 (40,6%) пациенток.

Таблица 2.15 Общая характеристика пациенток 2Р-подгруппы

Всего	n=105 (100%)
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	$30,1 \pm 5,14$
первородящие	69 (65,7%)
повторнородящие	36 (34,3%)
II роды	30
III роды	6
Гестационный срок, недели, $M \pm \sigma$	$38,5 \pm 1,7$
Физический статус	
ASA II	47 (44,8%)
ASA III	58 (55,2%)

В зависимости от режима эпидурального введения и концентрации ропивакаина (2мг/мл; 1мг/мл) все роженицы были разделены на 3 подгруппы:

- подгруппа 2Р<sub>1</sub> – болюсная эпидуральная анальгезия, 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 с помощью инфузионного насоса Rythmic™ Evolution 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 [14];
- 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 с помощью инфузионного насоса Rythmic™ Evolution 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' [14].

Пациентки 2Р<sub>1</sub> - 2Р<sub>3</sub> подгрупп были сопоставимы возрасту, гестационному сроку, методам родовозбуждения (см. таблицу 2.16). Наибольший процент первородящих женщин отмечен в 2Р<sub>1</sub> подгруппе – 74,3%, в то время как наименьший во 2Р<sub>2</sub> (54,3%) подгруппе; наибольший процент повторнородящих женщин зарегистрирован во 2Р<sub>2</sub> подгруппе (45,7%), наименьший – в 2Р<sub>3</sub> подгруппе (25,7%). Пациентки с физическим статусом по ASA III преобладали во 2Р<sub>2</sub> подгруппе (71,4%), при этом практически одинаковая доля рожениц с ASA III отмечена в 2Р<sub>1</sub> (46%) и 2Р<sub>3</sub> подгруппах (48,6%). Метод родовозбуждения как амниотомия наиболее часто регистрировался в 2Р<sub>1</sub> (68,6%) подгруппе, в то время как дородовое излитие околоплодных вод было характерно для 2Р<sub>2</sub> (77,1%) и 2Р<sub>3</sub>

(85,7%) подгрупп. Необходимо отметить, что наиболее высокий процент применения ранней ЭА отмечался у рожениц 2Р<sub>2</sub> подгруппы и составил 88,6%. Начало ЭА у рожениц 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгрупп было сопоставимо между собой (82,9%).

Таблица 2.16 Сравнительная характеристика пациенток 2Р<sub>1</sub> -2Р<sub>3</sub> подгрупп

	2Р <sub>1</sub>	2Р <sub>2</sub>	2Р <sub>3</sub>
	Болюсная ЭА Ропи 2мг/мл n=35 (100%)	PCEA + CEI Ропи 1мг/мл n=35 (100%)	PIEB + PCEA Ропи 1мг/мл n=35 (100%)
Возраст, лет, M±σ	28,8 ± 4,9	32 ± 4,6	29,4 ± 5,3
первородящие повторнородящие II роды III роды	24 (68,6%) 11(31,4%) 10 1	19 (54,3%) 16 (45,7%) 13 3	26 (74,3%) 9 (25,7%) 7 2
Гестационный срок, недели, M±σ	38,8 ± 0,9	38,1 ± 2,6	38,5 ± 0,7
Физический статус ASA II ASA III	19 (54%) 16 (46%)	10 (28,6%) 25 (71,4%)	18 (51,4%) 17 (48,6%)
Родовозбуждение: амниотомия дородовое излитие околоплодных вод спонтанная родовая деятельность	24 (68,6%) 6 (17,1%) 5 (14,3%)	6 (17,1%) 27 (77,1%) 2 (5,7%)	5 (14,3%) 30 (85,7%) -
Начало ЭА: Ранняя ЭА Поздняя ЭА	29 (82,9) 6 (17,1)	31 (88,6) 4 (11,4)	29 (82,9) 6 (17,1)

Все пациентки 2Р<sub>1</sub> - 2Р<sub>3</sub> подгрупп имели сопутствующую патологию, верифицированную согласно МКБ-10 (см. таблицу 2.17). Вирусная патология чаще всего регистрировалась у пациенток 2Р<sub>3</sub> подгруппы - 25,7%, при этом у 20% их них зафиксирована хроническая персистирующая ЦМВ и ВПЧ-инфекция. Патология органов дыхания наиболее часто фиксировалась в 2Р<sub>1</sub> подгруппе (8,6%), тогда как одинаково часто встречалась во 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгруппах – по 5,7%. Лидером по числу зарегистрированной эндокринной патологии явилась 2Р<sub>2</sub> подгруппа (48,6%), при этом среди наиболее часто регистрируемой патологией

выявлены гестационный сахарный диабет на инсулиновой терапии и субклинический гипотиреоз в стадии мед/компенсации – по 14,3%.

Таблица 2.17 Сопутствующая патология (по группам нозологий) у пациенток 2Р<sub>1</sub> - 2Р<sub>3</sub> подгрупп

Нозология	2Р <sub>1</sub> подгруппа, n (%)	2Р <sub>2</sub> подгруппа, n (%)	2Р <sub>3</sub> подгруппа, n (%)
Вирусная патология	13 (37,2)	8 (22,9)	8 (22,9)
Патология органов дыхания	3 (8,6)	2 (5,7)	2 (5,7)
Патология эндокринной системы, расстройства питания	4 (11,4)	17 (48,6)	10 (29)
Патология нервной системы	3 (8,6)	2 (5,7)	3 (8,6)
Сердечно-сосудистая патология	8 (22,9)	8 (22,9)	6 (17,2)
Патология мочевыделительной системы	7 (20)	6 (17,2)	11 (31,4)
Патология системы крови	2 (5,7)	10 (29)	4 (11,4)
Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния	3 (8,6)	5 (14,3)	1 (2,9)
Болезни вен и лимфатических сосудов	2 (5,7)	11 (31,4)	4 (11,4)
Патология органов зрения	5 (14,3)	13 (37,1)	4 (11,4)
Патология органов пищеварения	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (5,7)
Резус-иммунизация	1 (2,9)	6 (17,2)	6 (17,2)
ОАГА. Бесплодие вторичное	7 (20)	2 (5,7)	5 (14,3)
Экстренное хирургическое вмешательство во время беременности	--	1 (2,9)	--
Патология кожи и подкожной клетчатки	--	--	1 (2,9)
Патология костно-мышечной системы и соединительной ткани	--	--	1 (2,9)
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	--	1 (2,9)	1 (2,9)

Патология сердечно-сосудистой системы встречалась одинаково часто у пациенток 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>2</sub> подгрупп – в 22,9% случаях, в то время как у пациенток 2Р<sub>3</sub> подгруппы самой выявляемой явилась патология мочевыделительной системы –

31,4%, в большинстве представленная или первичным хроническим пиелонефритом (11,4%), или на фоне мочекаменной болезни (8,6%).

Патология системы крови, представленная анемией легкой//средней степени, достаточно широко представлена во 2Р<sub>2</sub> подгруппе, составив 29%. Тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска как наиболее часто регистрируемая патология свертывания крови встречались чаще у пациенток 2Р<sub>2</sub> подгруппы – 14,3%, тогда как была самой редкой патологией у рожениц 2Р<sub>3</sub> подгруппы (2,9%). Около 1/3 пациенток (31,4%) 2Р<sub>2</sub> подгруппы страдали патологией вен и лимфатических сосудов, представленных варикозным расширением вен наружных половых органов и нижних конечностей. Патология органов зрения регистрировалась во всех группах, являясь показанием к проведению длительной эпидуральной анальгезии. У пациенток 2Р<sub>2</sub> подгруппы осложненная миопия слабой//средней степени встречалась наиболее часто – у 17 (37,1%). Для пациенток 2Р<sub>1</sub> подгруппы необходимо также отметить самый высокий процент отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, который зарегистрирован у 20% пациенток.

У пациенток 2Р<sub>1</sub> подгруппы (см. таблицу 2.18) в 37,2% зарегистрирована вирусная патология, при этом у 20% их них встречалась хроническая форма ВПГ- и ЦМВ-инфекций. Сердечно-сосудистая патология отмечена в 22,9% случаях как пороками развития, так и нарушениями ритма и проводимости. Однаково часто встречалась патология мочевыделительной системы и группа нозологий, составляющая отягощенный акушерско-гинекологический анамнез – у 20% пациенток.

Таблица 2.18 Сопутствующая патология (по нозологиям) у пациенток 2Р<sub>1</sub> подгруппы

Сопутствующая патология	Кол-во, п	%
<u>Вирусная патология:</u>		
Хроническая ВПГ- инфекция, персистирующая	13	37,2
Хроническая ВПГ- инфекция, обострение во время беременности	4	11,4
Хр. ЦМВ, ВПЧ – инфекция	1	2,9
Уреаплазмоз	7	20
	1	2,9

## Продолжение таблицы 2.18

Сопутствующая патология	Кол-во, п	%
<u>Патология органов дыхания:</u> Бронхиальная астма, легкое персистирующее течение, контролируемая Правосторонняя и/или долевая пневмония во время беременности	3 2 1	8,6 5,7 2,9
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u> Гестационный сахарный диабет (инсулинотерапия) Хронический аутоиммунный тиреоидит Субклинический гипотиреоз, ст. мед. ремиссии	4 2 1 1	11,4 5,7 2,9 2,9
<u>Патология нервной системы:</u> Криптогенная фокальная эпилепсия с парциальными и вторично генерализованными приступами Идиопатическая генерализованная эпилепсия (юношеская абсанчная). Синкопальные пароксизмы.	3 2 1	8,6 5,7 2,9
<u>Сердечно-сосудистая патология:</u> ВПС: открытое овальное окно ВПС: радикальная коррекция двойного отхождения сосудов. Остаточный умеренно выраженный стеноз легочной артерии. Недостаточность трехстворчатого клапана Ист Недостаточность митрального клапана II-III степени Гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта Нарушение ритма и проводимости: Синдром WPW Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	8 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2	22,9 2,9 2,9 2,9 2,9 2,9 2,9 2,9 2,9 5,7
<u>Патология мочевыделительной системы:</u> Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии Обструктивный апостоматозный пиелонефрит Чрекожная нефростомия во время беременности Мочекаменная болезнь, ремиссия	7 2 2 2 1	20 5,7 5,7 5,7 2,9
<u>Патология системы крови:</u> Анемия легкой//средней степени	2	5,7
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u> Наследственная/приобретенная тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска	3	8,6
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u> Варикозное расширение вен нижних конечностей	2	5,7

## Продолжение таблицы 2.18

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Патология органов зрения:</u> Миопия слабой//средней степени	5	14,3
<u>Патология органов пищеварения:</u> Дискинезия желчевыводящих путей	1	2,9
<u>Резус-иммунизация:</u> Резус-отрицательная кровь, иммунизация в 28 недель	1	2,9
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	7	20

Почти у половины пациенток 2Р<sub>2</sub> подгруппы (см. таблицу 2.19) регистрировалась патология эндокринной системы – у 17 (48,6%) пациенток, у трети пациенток (31,5%) отмечалась патология вен и лимфатических сосудов. Заболевания сердечно-сосудистой системы и вирусная патология встречались одинаково часто – у 8 (22,9%) пациенток.

Таблица 2.19 Сопутствующая патология (по нозологиям) у пациенток 2Р<sub>2</sub> подгруппы

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Вирусная патология:</u> Хроническая ВПГ- инфекция, персистирующая	8	22,9
Хроническая ВПГ- инфекция, обострение во время беременности	1	2,9
Хр. ЦМВ, ВПЧ – инфекция, персистирующая	4	11,4
Хр. ЦМВ, ВПЧ – инфекция, персистирующая	3	8,6
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u> Хронический аутоиммунный тиреоидит	17	48,6
Субклинический гипотиреоз, ст. мед. компенсации	1	2,9
Гестационный сахарный диабет (диетотерапия)	5	14,3
Гестационный сахарный диабет (инсулинотерапия)	4	11,4
Нарушение жирового обмена 2ст.	5	14,3
Нарушение жирового обмена 2ст.	2	5,7
<u>Патология нервной системы:</u> Криптогенная фокальная эпилепсия с парциальными и вторично генерализованными приступами	2	5,7
Эпилепсия неуточненная, ремиссия	1	2,9

## Продолжение таблицы 2.19

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Патология органов дыхания:</u> Бронхиальная астма, экзогенная форма, средней степени тяжести, частично контролируемая Вирусная пневмония (COVID-19) во время беременности	2 1 1	5,7 2,9 2,9
<u>Патология сердечно-сосудистой системы:</u> Артериальная гипертензия I-IIIст ПМК с регургитацией ВПС. Перевязка и эмболизация открытого артериального протока	8 2 1 1	22,9 5,7 2,9 2,9
<u>Нарушение ритма и проводимости:</u> Синусовая тахикардия Синдром WPW Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	1 2 2	2,9 5,7 5,7
<u>Патология мочевыделительной системы:</u> Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. ХБП I-IIIст Мочекаменная болезнь. Вторичный пиелонефрит Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии Стент мочеточника	6 1 1 1 3 1	17,2 2,9 2,9 2,9 8,6 2,9
<u>Патология системы крови:</u> Анемия легкой//средней степени	10	29
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u> Наследственная/приобретенная тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска	5	14,3
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u> Варикозное расширение вен нижних конечностей Варикозное расширение вен наружных половых органов	11 6 5	31,4 17,2 14,3
<u>Патология органов зрения:</u> Миопия слабой//средней степени Миопия высокой степени ЛКС в анамнезе Астигматизм	13 7 2 2 2	37,1 20 5,7 5,7 5,7
<u>Патология органов пищеварения:</u> Гепатосplenомегалия неясного генеза	1	2,9
<u>Экстренное хирургическое вмешательство во время беременности:</u> Удаление дермоидной кисты (в 17 недель гестации)	1	2,9

## Продолжение таблицы 2.19

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Резус-иммунизация:</u> Резус-отрицательная кровь, иммунизация в 28 недель	6	17,2
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	2	5,7
<u>Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей</u> Классическая лимфома Ходжкина в анамнезе	1	2,9

У пациенток 2Р<sub>3</sub> подгруппы (см. таблицу 2.20) наиболее часто регистрировались: 31,4% - патология мочевыделительной системы, заболевания эндокринной системы отмечены у 10 (29%) пациенток, вирусная патология – у 8 (22,9%) пациенток.

Таблица 2.20 Сопутствующая патология (по нозологиям) у пациенток 2Р<sub>3</sub> подгруппы

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Вирусная патология:</u> Хроническая ВПГ- инфекция, обострение во время беременности Хр. ЦМВ, ВПЧ - инфекция	8 1 7	22,9 2,9 20
<u>Патология органов дыхания:</u> ХОБЛ, GOLD III стадия, среднетяжелое течение. Гипоплазия правого легкого. Грубые фиброзные изменения правого легкого. Викарная эмфизема левого легкого. Двусторонний плеврит. Вторичная легочная гипертензия. Аневризма легочной артерии. ДН 2ст Резекция верхней доли правого легкого в связи с туберкулезом легких	2 1 1	5,7 2,9 2,9
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u> Субклинический гипотиреоз, ст. мед. компенсации Гестационный сахарный диабет (диетотерапия) Гестационный сахарный диабет (инсулинотерапия) Нарушение жирового обмена 1ст. Нарушение жирового обмена 2ст.	10 2 4 2 1 1	29 5,7 11,4 5,7 2,9 2,9

## Продолжение таблицы 2.20

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Патология нервной системы:</u>	3	8,6
ОНМК с левосторонним гемипарезом.	1	2,9
Симптоматическая эпилепсия, ремиссия	1	2,9
Эпилепсия неуточненная, ремиссия	1	2,9
<u>Патология сердечно-сосудистой системы:</u>	6	17,2
ПМК 1ст с регургитацией	1	2,9
ВПС: ушивание устья левой коронарной артерии.	1	2,9
ВПС. Двусторчатый аортальный клапан.	1	2,9
Недостаточность аортального клапана 2 ст	1	2,9
Легочное сердце	1	2,9
<u>Нарушение ритма и проводимости:</u>		
CLC синдром	1	2,9
<u>Патология мочевыделительной системы:</u>	11	31,4
Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии	4	11,4
Обструктивный пиелонефрит, обострение	1	2,9
ХБП I-IIIст	1	2,9
Мочекаменная болезнь. Вторичный пиелонефрит	3	8,6
ВАР почек: аплазия почки, единственная левая почка, удвоение обеих почек	2	5,7
<u>Патология системы крови:</u>	4	11,4
Анемия легкой//средней степени		
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u>	1	2,9
Наследственная/приобретенная тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска		
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u>	4	11,4
Варикозное расширение вен нижних конечностей		
<u>Патология органов зрения:</u>	4	11,4
Миопия слабой//средней	3	8,6
Миопия высокой степени	1	2,9
<u>Патология органов пищеварения:</u>	2	5,7
Гепатит В//С, минимальная степень активности		
<u>Патология кожи и подкожной клетчатки:</u>	1	2,9
Атопический дерматит, обострение		
<u>Патология костно-мышечной системы:</u>	1	2,9
Растяжение сухожилий приводящих мышц правого бедра		
<u>Резус-иммунизация:</u>	6	17,2
Резус-отрицательная кровь, без явлений сенсибилизации		
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	5	14,3

Каждая подгруппа рожениц 2Р<sub>1</sub> - 2Р<sub>3</sub> имела осложнения, связанные с беременностью (см. таблицу 2.21). Наиболее часто встречаемым осложнением беременности в исследуемых группах явились отеки, вызванные беременностью, наиболее часто регистрируемом в 2Р<sub>3</sub> подгруппе (42,9%), наименее реже во 2Р<sub>2</sub> подгруппе (22,9%). Следующим по частоте встречаемости необходимо отметить синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗРП) в сочетании с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН), либо без нее. Осложнения беременности одинаково часто регистрировались в 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгруппах – у 23 (65,7%) в каждой группе соответственно, наименьшее – во 2Р<sub>2</sub> подгруппе – у 17 (48,6%) пациенток.

Таблица 2.21 Осложнения беременности у пациенток 2Р<sub>1</sub> - 2Р<sub>3</sub> подгрупп

Осложнения беременности	2Р <sub>1</sub> подгруппа, n (%)	2Р <sub>2</sub> подгруппа, n (%)	2Р <sub>3</sub> подгруппа, n (%)
Хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП)	3 (8,6)	2 (5,7)	2 (5,7)
Синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗРП), 1-2ст	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)
Фетоплацентарная недостаточность (ФПН), компенсированная	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)
Диабетическая фетопатия	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,9)
Гестационная артериальная гипертензия	2 (5,7)	1 (2,9)	--
Отеки, вызванные беременностью	11(31,4)	8 (22,9)	15 (42,9)
Протеинурия беременных	--	--	1 (2,9)
Всего	23 (65,7)	17 (48,6)	23 (65,7)

#### **2.4.3 Длительная эпидуральная анальгезия родов с применением местного анестетика артикаина (подгруппа 2А)**

Проспективное экспериментальное рандомизированное контролируемое закрытое исследование эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением местного анестетика артикаина гидрохлорида проведено с декабря 2017 года по июнь 2018 года на базе акушерского

обсервационного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. В исследование были включены 24 роженицы (см. рисунок 2.10).

Общая характеристика обследованных пациенток представлена в таблице 2.22. Средний возраст рожениц с доношенным сроком беременности, включенных в исследование, составил  $30 \pm 5,2$  лет, 1/2 из которых оказались первородящие женщины. Преобладали пациентки с физическим статусом по ASA II – 62,5%, в то время как группу с ASA III составили 37,5% пациенток.

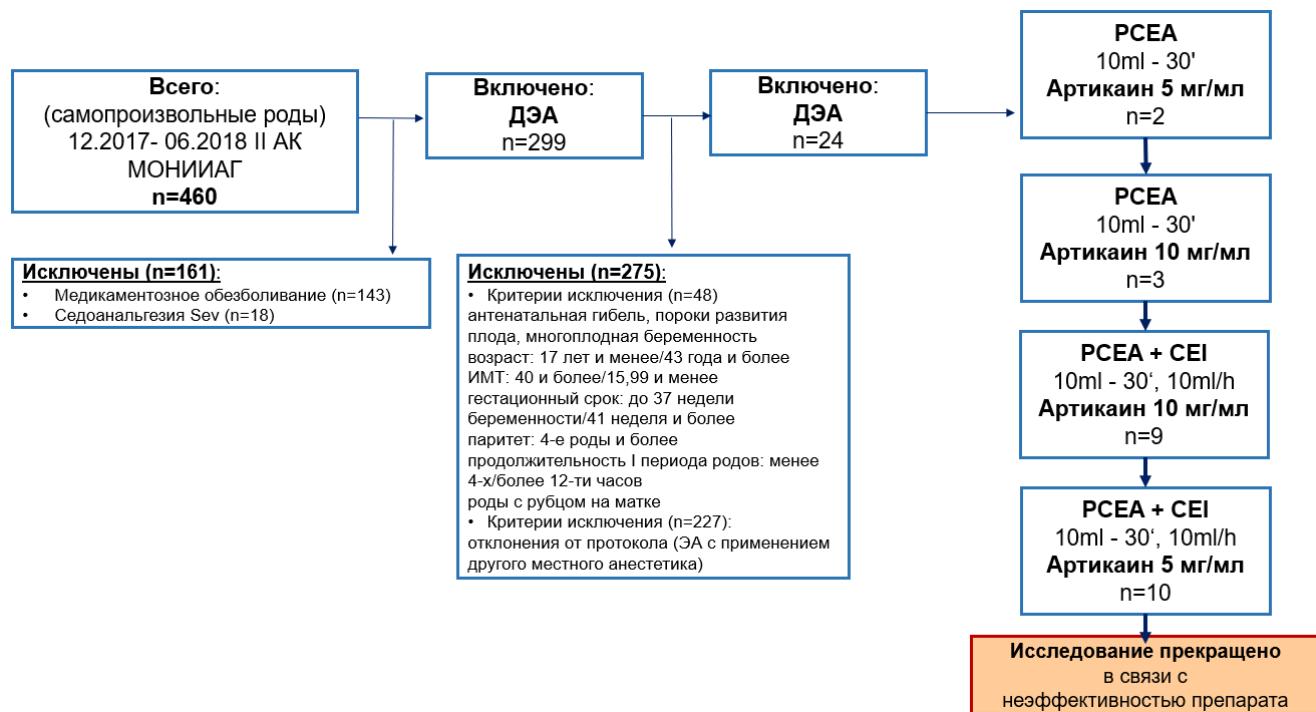


Рисунок 2.10 - Блок-схема участников исследования 2А-подгруппы

Таблица 2.22 Общая характеристика пациенток 2А-подгруппы

Всего	n=24 (100%)
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	$30 \pm 5,2$
первородящие	12 (50%)
повторнородящие	12 (50%)
II роды	10
III роды	2
Гестационный срок, недели, $M \pm \sigma$	$38,6 \pm 0,9$
Физический статус	
ASA II	15 (62,5%)
ASA III	9 (37,5%)
➤ амиотомия	12 (50%)
➤ дородовое излитие околоплодных вод	12 (50%)

Метод родовозбуждения как амниотомия, так дородовое излитие околоплодных вод встречались одинаково часто – по 50%. Необходимо отметить, что больше половины роженицам проведена поздняя ЭА (58,3%).

Все пациентки в исследуемых группах имели сопутствующую патологию, верифицированную согласно МКБ-10 (см. таблицу 2.23). Лидером по числу зарегистрированной сопутствующей патологии явилась патология эндокринной системы – 45,8%, при этом наиболее часто встречались сахарный диабет 1 типа и субклинический гипотиреоз в стадии мед/компенсации – 12,5%. Второй по частоте выявляемости являлась вирусная патология (37,5%), большей частью представленная хронической персистирующей ВПГ-инфекцией (20,8%). Патология мочевыделительной системы встречалась в 25% случаях, представленная или первичным хроническим пиелонефритом, или осложнениями на фоне мочекаменной болезни. Патология сердечно-сосудистой системы зарегистрирована у 20,8% рожениц, в основном в виде нейроциркуляторной дистонии. Патологией вен и лимфатических сосудов и группа нозологий, составляющих отягощенный акушерско-гинекологический анамнез встречались с одинаковой частотой – 12,5%. Необходимо отметить, что также одинаково часто у пациенток встречалась патология системы крови и резус-иммунизация без явлений сенсибилизации – 8,3%.

Таблица 2.23 Сопутствующая патология (по нозологиям) у пациенток 2А подгруппы

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Вирусная патология:</u>		
Хроническая ВПГ- инфекция, персистирующая	5	20,8
Хроническая ВПГ- инфекция, обострение во время бер-ти	1	4,2
Хр. ЦМВ, ВПЧ – инфекция	1	4,2
Уреаплазмоз	2	8,3
<u>Патология эндокринной системы, расстройства питания:</u>		
Хронический аутоиммунный тиреоидит	1	4,2
Субклинический гипотиреоз, ст. мед. компенсации	3	12,5
Гестационный сахарный диабет (диетотерапия)	2	8,3
Гестационный сахарный диабет (инсулинотерапия)	1	4,2
Сахарный диабет 1 типа, компенсация	3	12,5
Нарушение жирового обмена 1ст.	1	4,2

## Продолжение таблицы 2.23

Сопутствующая патология	Кол-во, n	%
<u>Патология нервной системы:</u> Криптогенная фокальная эпилепсия с парциальными и вторично генерализованными приступами	1	4,2
<u>Сердечно-сосудистая патология:</u> Нейроциркуляторная дистония Пролапс митрального клапана Пст ВПС: пластика ДМПП в анамнезе	5 3 1 1	20,8 12,5 4,2 4,2
<u>Патология мочевыделительной системы:</u> Хронический пиелонефрит, ремиссия Гестационный пиелонефрит, обострение Мочекаменная болезнь, с обострением на фоне бер-ти Дистанционная уретеролитотрипсия на фоне бер-ти Анитиредоксный стент левого мочеточника	6 2 1 1 1	25 8,3 4,2 4,2 4,2
<u>Патология системы крови:</u> Анемия легкой//средней степени	2	8,3
<u>Нарушения свертываемости крови, пурпур и другие геморрагические состояния:</u> Наследственная/приобретенная тромбофилия низкого//высокого тромбогенного риска	2	8,3
<u>Болезни вен и лимфатических сосудов:</u> Варикозное расширение вен нижних конечностей Варикозное расширение вен наружных половых органов	3 2 1	12,5 8,3 4,2
<u>Патология органов зрения:</u> Миопия слабой//средней степени	4	16,7
<u>Резус-иммунизация:</u> Резус-отрицательная кровь без явлений сенсибилизации Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	2 3	8,3 12,5

Роженицы подгруппы 2А имели связанные с беременностью осложнения, представленные в таблице 2.24. Самым часто регистрируемым осложнением являлись вызванные беременностью отеки – 37,5%, компенсированная фетоплацентарная недостаточность в сочетании синдром задержки внутриутробного развития плода 1-2ст или хронической внутриутробной гипоксией плода встречалось в 12,5% случаев.

Таблица 2.24 Осложнения беременности у пациенток 2А подгруппы

Осложнения беременности	n (%)
ХВГП	1 (4,2)
СЗРП, 1-2ст	1 (4,2)
ФПН, компенсированная	3 (12,5)
Диабетическая фетопатия	1 (4,2)
Умеренная преэклампсия	1 (4,2)
Отеки, вызванные беременностью	9 (37,5)
Всего	16 (66,7)

Основным условием начала эпидуральной анальгезии (ЭА) родов являлась регулярная родовая деятельность (схватки достаточной силы, каждые 2-3') и интенсивность боли выше 40 по ВАШ вне зависимости от степени открытия маточного зева. Постановка эпидурального катетера производилась по стандартной методике на уровне L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> или L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>. В качестве местного анестетика применяли артикаина гидрохлорид в следующих концентрациях: 10мг/мл, 5мг/мл. 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 + СЕИ). В случае двукратной неэффективной эпидуральной анальгезии родов и необходимости перехода на медикаментозный вариант обезболивания (парентеральное введение наркотических анальгетиков), у следующей затем роженицы осуществляли переход на другой режим ЭА и изменяли (увеличивали или уменьшали) концентрацию артикаина (см. рисунок 2.11). В результате применяемой стратегии (в зависимости от режима эпидурального введения и концентрации артикаина) было сформировано 4 подгруппы рожениц:

- подгруппа 2А<sub>1</sub> – применялся режим РСЕА; осуществляли введение болюсов артикаина 0,5% – 10,0мл, локаут-интервал – 30';
- подгруппа 2А<sub>2</sub> – применялся режим РСЕА; осуществляли введение болюсов артикаина 1% – 10,0мл, локаут-интервал – 30';

- подгруппа 2A<sub>3</sub> – применялся режим PCEA + CEI. Режим PCEA осуществляли введением болюсов артикаина 1% – 10,0 мл, локаут-интервал – 30'; режим CEI поддерживали постоянной инфузией артикаина 1% – 10,0 мл/час;
- подгруппа 2A<sub>4</sub> – применялся режим PCEA + CEI. Режим PCEA осуществляли введением болюсов артикаина 0,5% – 10,0 мл, локаут-интервал – 30'; режим CEI поддерживали постоянной инфузией артикаина 0,5% – 10,0 мл/час.

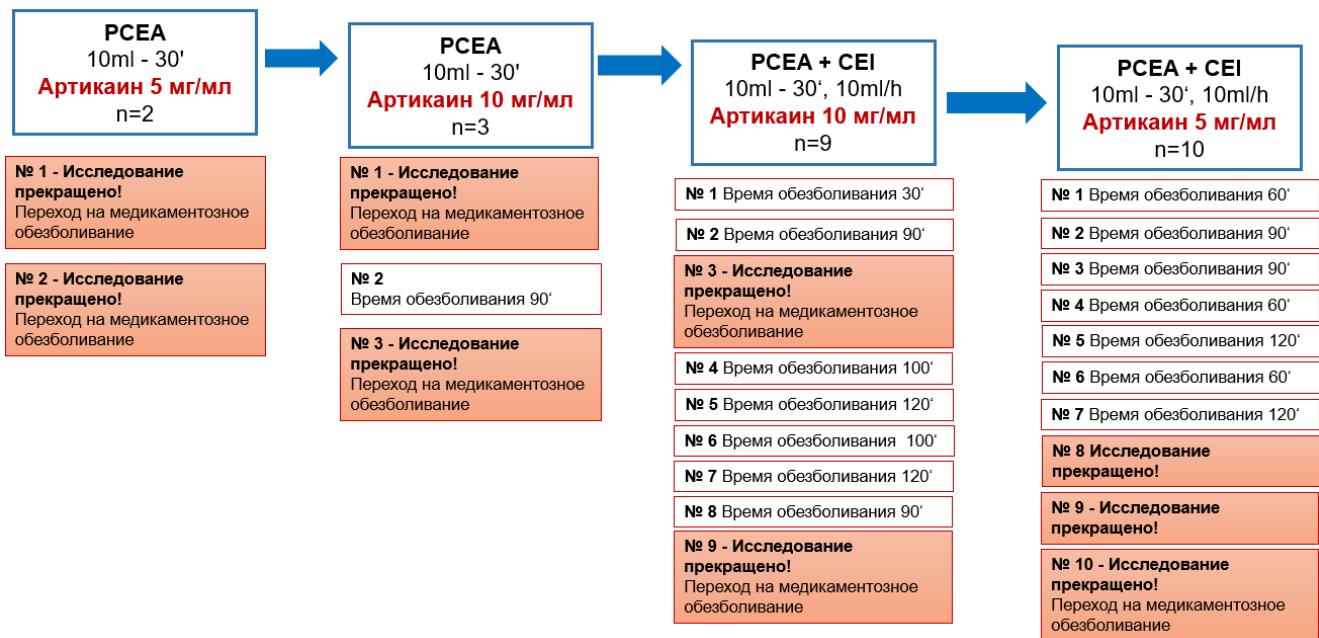


Рисунок 2.11 - Блок-схема исследования эффективной комбинации «режим – концентрация артикаина» для обезболивания самопроизвольных родов у пациенток 2A-подгруппы

У рожениц всех подгрупп применялась как ранняя, так и поздняя ЭА (см. таблицу 2.25). Необходимо отметить, что больше половины роженицам проведена поздняя ЭА (58,3%).

Таблица 2.25 Начало эпидуральной анальгезии у пациенток 2А-подгруппы

Начало эпидуральной анальгезии	PCEA 10ml - 30' Артикаин 5 мг/мл n=2	PCEA 10ml - 30' Артикаин 10 мг/мл n=3	PCEA + CEI 10ml - 30', 10ml/h Артикаин 10 мг/мл n=9	PCEA + CEI 10ml - 30', 10ml/h Артикаин 5 мг/мл n=10
Ранняя ЭА	2	3	3	2
Поздняя ЭА	--	--	6	8

## 2.5 Методы исследования

Для решения поставленных задач использованы клинические, лабораторные, функциональные и статистические методы исследования.

### 2.5.1 Клинические методы исследования

Всем пациенткам проводили общеклиническое обследование, соответствующее стандартам обследования беременных, поступающих в стационар в соответствии с приказом МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г.

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 по шкале Bromage
- Исследование динамики сенсорного блока
- Оценка качества и уровня седации
- Анкета для оценки качества ведения//обезболивания родов

Временные точки регистрации значений интенсивности боли по ВАШ, оценка качества и степени седации, уровня сенсорного и моторного блока

составили: перед обезболиванием, через 15 минут от начала обезболивания, затем каждые 30 минут до полного раскрытия маточного зева и обязательной регистрацией во время потуг в родильном зале.

*Методика оценки боли и оценки эффективности анальгезии с помощью ВАШ*

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) — простая, эффективная и минимально обременительная для пациента методика. Пациенту предлагают разместить линию, перпендикулярно пересекающую визуально-аналоговую шкалу в той точке, которая соответствует его интенсивности боли. С помощью линейки, измеряется расстояние (мм) между «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить», обеспечивая диапазон оценок от 0 до 100 [7, 217].

*Анкета для оценки качества ведения//обезболивания родов (приложение 1)*

Анкета-опросник для оценки качества ведения/обезболивания родов — это собственно разработанная многомерная анкета для определения уровня удовлетворенности (сatisfакции) женщин качеством ведения родов с учетом метода обезболивания. Подход, реализованный в анкете, включает комплексную оценку эмоционального состояния женщины и уровня осведомленности о предстоящих родах, субъективную оценку интенсивности болевых ощущений и их восприятия до на фоне обезболивания, а также перспективу будущих событий с учетом полученного опыта.

Каждая пациентка заполняет анкету-опросник, исходя из своего субъективного опыта (приложение 1). Тестирование проводится сразу после родоразрешения.

*Исследование динамики моторного блока по шкале Bromage*

С учетом применения низких концентраций местных анестетиков степень моторного блока у пациенток с применением эпидуральной анальгезии родов не превышала 0 баллов по классической шкале Bromage. Тем не менее наличие мышечной слабости в ногах не позволяло провести полноценную активизацию рожениц, и создавало сложности при стратификации степени моторного блока. Вследствие этого, представленная шкала Bromage была модифицирована:

- 0 баллов - движения во всех суставах сохранены, мышечная слабость нижних конечностей отсутствует, возможна вертикализации пациентки и прямохождение;
- 1 балл – сохранены движения во всех суставах, однако отмечается мышечная слабость нижних конечностей, что препятствует вертикализации пациентки и прямохождению.

#### *Исследование динамики сенсорного блока*

Уровень сенсорного блока оценивали с помощью теста «pin-prick», сравнивая интенсивность укола иглой, начиная от лона, двигаясь вверх по средней линии до появления болевых ощущений, одинаковых по интенсивности с уколами, наносимыми в области плеча [218].

#### *Оценка качества и уровня седации*

Оценка степени медикаментозной депрессии сознания являлась обязательным компонентом исследования при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном и парентеральном применении тримеперицина и диазепама для обезболивания самопроизвольных родов. Для определения степени седации рутинно применяли шкалы оценки седации: модифицированная шкала Ramsay и шкала RASS (Richmond).

#### *Оценка состояния плода при рождении*

Оценка состояния плода при рождении осуществлялась на основании 2-х шкал:

- Шкала Апгар/1-5мин
- Оценка неврологического статуса новорожденных - скрининг-схема «Профиль угнетения-раздражения» (приложение 2) [222].

Шкала Апгар рутинно применяемая система быстрой оценки состояния новорождённого, предложенная в 1952 году Вирджинией Апгар [223]. Шкала предполагает суммарный анализ пяти показателей (окраска кожного покрова, ЧСС, рефлекторная возбудимость, мышечный тонус, дыхание) каждый из которых оценивается в баллах от 0 до 2 включительно. Оценка состояния

новорожденного производится на 1-й и 5-й минуте жизни, поэтому записывается в виде двух цифр (от 0 до 10 баллов суммарно).

Разработанная А.Б. Пальчиком скрининг-схема оценки состояния нервной системы новорожденного "Профиль угнетения-раздражения" позволяет дифференцировать физиологические адаптационные состояния нервной системы новорожденного и синдромы перинатальных поражений головного мозга гипоксического генеза, а также определить характер и степень тяжести последних [224]. Методика оценки неврологического состояния новорожденных позволяет определить, как количественные, так и качественные показатели основных проявлений деятельности нервной системы ребенка: двигательная активность, крик, бицеппальный рефлекс, коленный рефлекс, рефлекс Моро, хватательный рефлекс, рефлекс Бабинского.

Для построения "Профиля угнетения-раздражения" суммируются баллы субшкал и вычисляется средняя оценка показателей в баллах по формуле

$$X = Y/n,$$

где  $X$  – средняя оценка показателей в баллах,  $Y$  – суммарная оценка «Профиля»,  $n$  – количество использованных субшкал.

При  $X = +1 \dots +2$  диагностируется раздражение

$X = +0,5 \dots +1$  - умеренное раздражение

$X = +0,2 \dots +0,5$  - легкое раздражение

$X = -0,2 \dots +0,2$  – баланс угнетения и раздражения

По аналогичной градации оценивается угнетение нервной системы.

### **2.5.2 Лабораторные методы исследования**

В качестве лабораторных методов исследования у рожениц были изучены три показателя: уровень амилазы слюны (МЕ/мл), уровень субстанции Р в сыворотке крови (пк/мл) и уровень натрийуретического пептида (пк/мл). Временные точки регистрации лабораторных маркеров ( $\alpha$ -амилаза слюны, уровня SP, NT-proBNP) составили: перед обезболиванием, через 1 час от начала обезболивания и при полном открытии маточного зева.

В качестве лабораторных методов исследования у новорожденных изучены оценка кислотно-основного и газового состояния крови, а также определение маркеров пренатальной гипоксии новорожденных.

*Методика определения  $\alpha$ -амилазы слюны (ACC)*

В родах у пациенток сохранялся питьевой режим (не более 100 мл/час), однако роженицы были обязаны воздерживаться от приема воды минимум за 15 минут до отбора проб слюны; чистка зубов не допускалась в течение трех часов до отбора проб. Слюна собиралась в стеклянные пробирки за двухминутный период, которые затем центрифугировалась в течении 5' (3000 оборотов). Далее осуществлялся забор 10 мкл надосадочной слюны, которую разбавляли 1:200 (объем:объем) в дистиллированной воде [217]. Определение ACC (МЕ/ml) проводили с использованием автоматического биохимического анализатора Olympus AU400 (реагент Beckman Coulter,  $\alpha$ -Amylase). Метод соответствует рекомендациям IFCC (Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины).

*Методика определения субстанции P и уровня натрийуретического пептида*  
Уровень субстанции P (SP) и уровень натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови рожениц определяли методом иммуноферментного анализа наборами EIA Pent фирмы RayBio (USA), cat. № EIA-SP, EIAM-SP, EIAR-SP с использованием автоматического анализатора ВЕР-2000. Метод соответствует рекомендациям IFCC.

*Оценка кислотно-основного и газового состояния крови новорожденных*  
Оценка кислотно-основного (КОС) и газового состояния артериальной и венозной крови новорожденных определялись при рождении плода до отсечения пуповины (забор проб артериальной и венозной крови пуповины) и на 5-й минуте жизни новорожденного (забор проб капиллярной крови). Определение параметров проводилось на анализаторе ABL-800 (Radiometr, USA).

*Определение маркеров пренатальной гипоксии новорожденных*  
Уровень лактата (lac), фетального гемоглобина (HF) в пуповинной крови определялись при заборе проб крови из артерии и вены пуповины плода при

рождении до ее отсечения и на 5-й минуте жизни новорожденного (забор проб капиллярной крови). Определение параметров проводилось на анализаторе ABL-800 (Radiometr, USA).

### **2.5.3 Функциональные методы исследования**

Гемодинамический мониторинг рожениц при проведении обезболивания самопроизвольных родов с регистрацией АДперф, ЧСС, ЭКГ проводился с помощью монитора Philips IntelliVue MP30 (USA). Мониторинг газообмена с регистрацией ЧД,  $\text{etCO}_2$ ,  $\text{inSev}$ ,  $\text{InO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$  проводился с помощью монитора Philips IntelliVue MP30 и газоанализатора Philips M1013A.

Кардиотокография (КТГ) плода, а также оценка сила и частоты маточных сокращений проводилась с помощью аппарата Overtone 6900/6900 Exp, Oxford Medical//DIXION. Функциональные методы исследования (КТГ плода, количество схваток за 5') проводились на протяжении всего периода родоразрешения.

Нейросонография головного мозга новорожденных проводилась на 1-е сутки жизни ультразвуковым аппаратом SonoScape S40Exp.

### **2.5.4 Мониторинг состояния роженицы, плода и новорожденного при проведении медикаментозного метода обезболивания (ингаляционная седоанальгезия севофлураном)**

Для обеспечения безопасности состояния рожениц, плода и новорожденного и оценки эффективности ингаляционной седоанальгезии севофлураном проводился поэтапный мониторинг, представленный на рисунке 2.12.

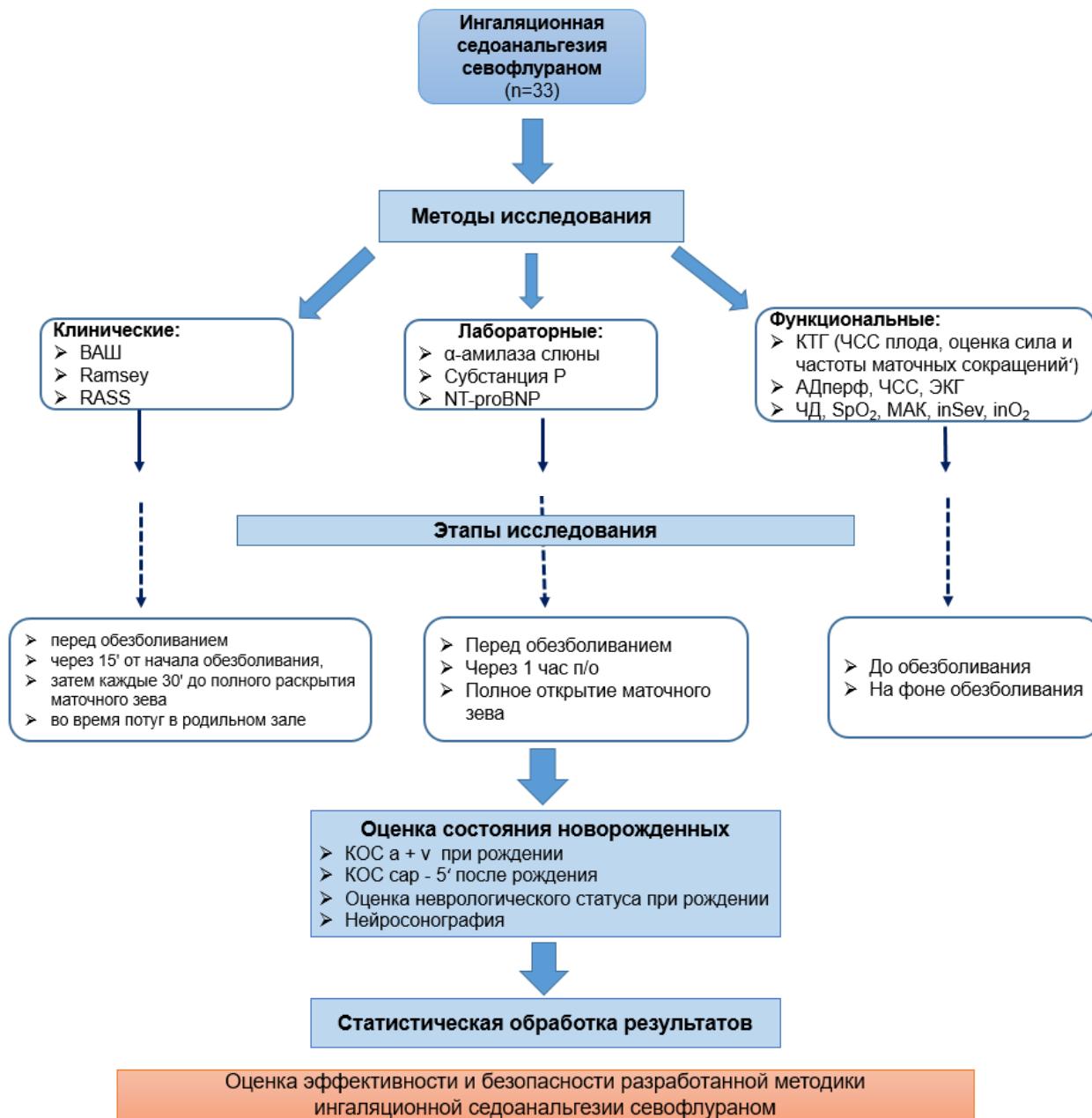


Рисунок 2.12 - Мониторинг роженицы, плода и новорожденного при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном

## 2.5.5 Мониторинг состояния роженицы, плода и новорожденного при проведении эпидуральной анальгезии родов

Для оценки эффективности и обеспечения безопасности состояния рожениц, плода и новорожденного при проведении эпидуральной анальгезии родов проводился поэтапный мониторинг, представленный на рисунке 2.13.

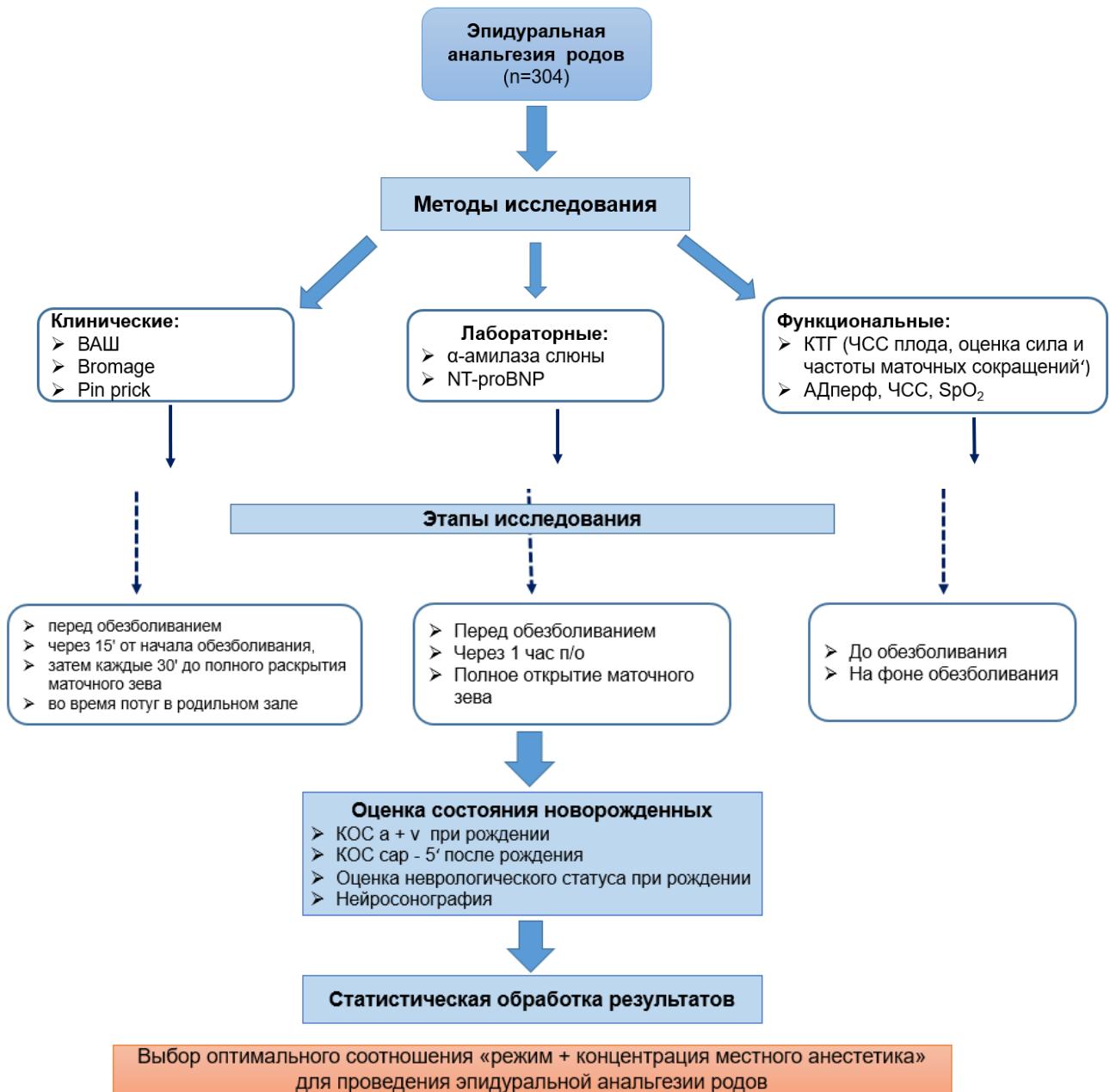


Рисунок 2.13 - Мониторинг роженицы, плода и новорожденного при проведении при проведении эпидуральной анальгезии родов

## 2.5.6 Исследуемые клинические параметры роженицы и новорожденного

Оценка эффективности и безопасности применяемого режима эпидуральной анальгезии родов проводилась на основании анализа акушерских, анестезиологических и перинатальных исходов.

### Акушерские исходы

- Период I (продолжительность);

- Период II (продолжительность от полного ОМЗ до рождения ребенка);
- Период II потуги (продолжительность);
- Период III (продолжительность);
- Общая продолжительность;
- Средняя скорость ОМЗ;
- Объем кровопотери в родах.

### **Аnestезиологические исходы**

- Общее количество анестетика (общий расход);
- Время от последнего введения местного анестетика до рождения ребенка

### **Перинатальные исходы**

- Шкала Апгар/1-5мин
- Оценка неврологического статуса новорожденных - скрининг-схема «Профиль угнетения-раздражения»
- Оценка кислотно-основного и газового состояния крови новорожденных

## **2.6 Методы статистической обработки данных**

*Методы статистической обработки данных, полученных при поведении медикаментозного метода обезболивания (ингаляционная седоанальгезия севофлураном)*

Статистический анализ данных числового типа включал методы описательной статистики: расчет средних значений и стандартных отклонений. 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 были выполнены с помощью программного обеспечения 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. Коррелограмма предназначена для анализа общей картины связей, отрицательных и положительных, сильных и слабых, между всеми исследуемыми показателями. По диагонали диаграммы находятся названия всех показателей, между которым 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 их 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.

*Методы статистической обработки данных, полученных при проведении  
нейроаксиальной анестезии*

Применялись методы описательной статистики, включающие расчет средних значений и стандартных отклонений для переменных числового типа, а

также расчет абсолютных (n) и относительных (%) частот для категориальных переменных. Проверку гипотезы о достоверности различия средних значений между группами проводили с использованием дисперсионного анализа ANOVA, последующий post-hoc анализ для попарного сравнения средних - с помощью теста Тьюки. Для сравнения распределения частот категориальных переменных между группами использовался критерий  $\chi^2$ . Уровень значимости принятия гипотезы о достоверности межгруппового различия средних или частот был принят равным 0,05. Все расчеты и графические изображения были выполнены с помощью программного обеспечения Statistica 10.0, Excel 2003 и R версии 3.6.1.

## **2.7 Этическая экспертиза**

Работа одобрена Этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (зарегистрирован в системе JRB № 00004245), протокол № 85, заседание проведено 19 апреля 2016 г. Конфликт интересов отсутствует.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

##### **3.1.1 Способ ингаляционной седоанальгезии севофлураном**

Эффективность разработанного способа ингаляционной седоанальгезии севофлураном изучена на основе обезболивания самопроизвольных родов у 33 рожениц. Методика ингаляционной седоанальгезии севофлураном (индукция и поддержание), а также необходимый объем мониторинга представлены во 2-й главе, в таблице 2.5. Необходимо подчеркнуть, что характерными особенностями рожениц, включенных в группу, являлись: повторнородящие женщины с плановой амиотомией или спонтанно развивающейся регулярной родовой деятельностью при биологической готовности организма к родам; либо роды у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН).

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.

Диапазон полученных данных газомониторинга при проведении ингаляционной седоанальгезии представлен на рисунке 3.1. В условиях прямой зависимости клинического эффекта от концентрации ингаляционного анестетика последнюю использовали в качестве количественного эквивалента цели седоанальгезии, достижение которой определяли по величине альвеолярной концентрации (MAC), по аналогии с внутривенной анестезией «по целевой концентрации». Индукция в течение 10-15 минут (4-5 схваток) подразумевала применение более высоких концентраций ингаляционного анестетика с целью насыщения и достижения целевой концентрации севофлурана (MACawake). Как

только, концентрация анестетика достигала необходимой величины и клинического эффекта у роженицы, переходили к этапу поддержания седоаналгезии - концентрация анестетика на испарителе и поток кислорода снижались. Необходимо отметить, закономерное снижение концентрации севофлурана (inSev, MAC) и кислорода (inO<sub>2</sub>) газовой смеси на вдохе во время схватки, что связано с увеличением их потребления за счет нарастания частоты и глубины дыхания роженицы. Однако с учетом условий проведения седоаналгезии, приближенных к полузакрытому дыхательному контуру, целевая концентрация севофлурана на этапе поддержания поднималась после окончания и в период между схватками с учетом нормализации частоты дыхательных движений роженицы. Указанное снижение концентрации кислорода на вдохе (inO<sub>2</sub>) в газовой смеси оставалось в пределах допустимых значений и свидетельствовало о достаточной оксигенации (поток O<sub>2</sub> 3-4 л/мин) и отсутствии явлений гипоксии у роженицы даже в условиях «относительной» гипервентиляции при достижении необходимого гипнотического эффекта.

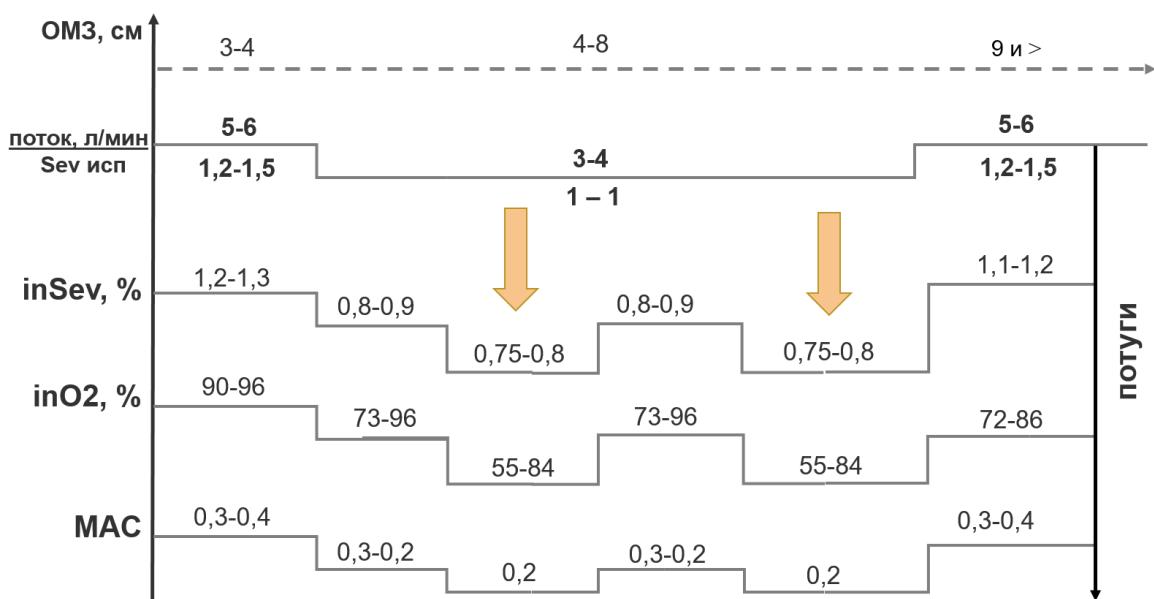


Рисунок 3.1 - Диапазон данных газомониторинга при проведении ингаляционной седоаналгезии севофлураном согласно разработанной методике

После проведения индукции седоанальгезии севофлураном отмечалось статистически достоверное снижение интенсивности болевого синдрома по данным ВАШ на 34,9% от исходных значений ( $p<0,01$ ) и соответствующее оценке боли как «умеренной». Указанная тенденция сохранялась в течении указанного периода экспозиции (см. рисунок 3.2).

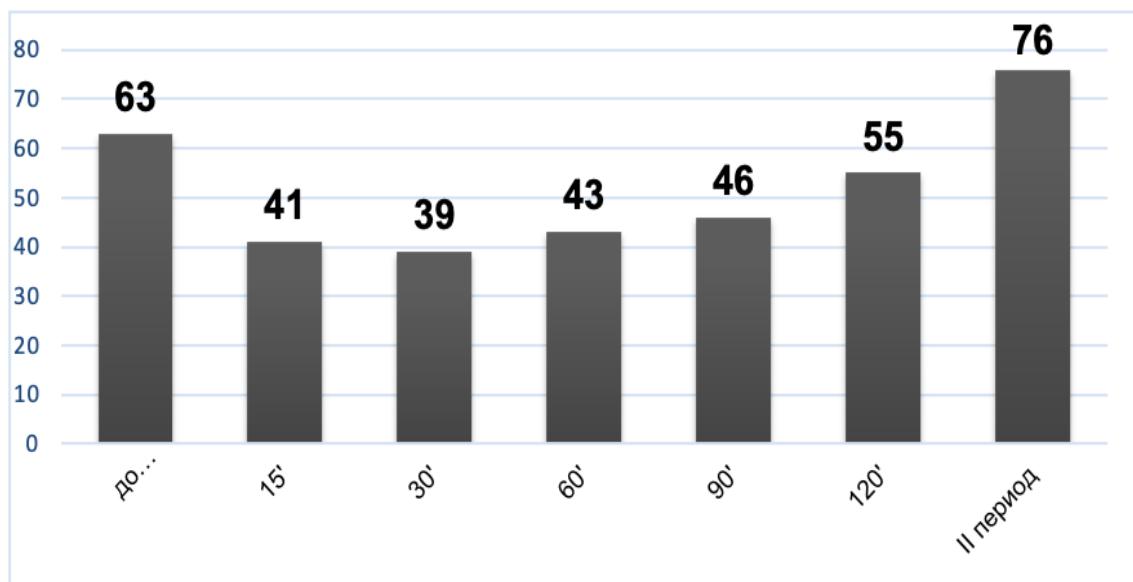


Рисунок 3.2 - Динамика интенсивности болевого синдрома согласно ВАШ при ингаляционной седоанальгезии севофлураном

(15'- через 15 минут от начала обезболивания; 30'- через 30 минут от начала обезболивания; 60'- через 60 минут от начала обезболивания; 90'- через 90 минут от начала обезболивания; 120'- через 120 минут от начала обезболивания; II период – на фоне обезболивания;  $p = 0,00003$ , критерий Фридмана)

С учетом гипнотического эффекта ингаляционной седоанальгезии на рисунке 3.3 представлены данные глубины седации по шкале Ramsey и степень возбуждения-седации по шкале Richmond (RASS). 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).

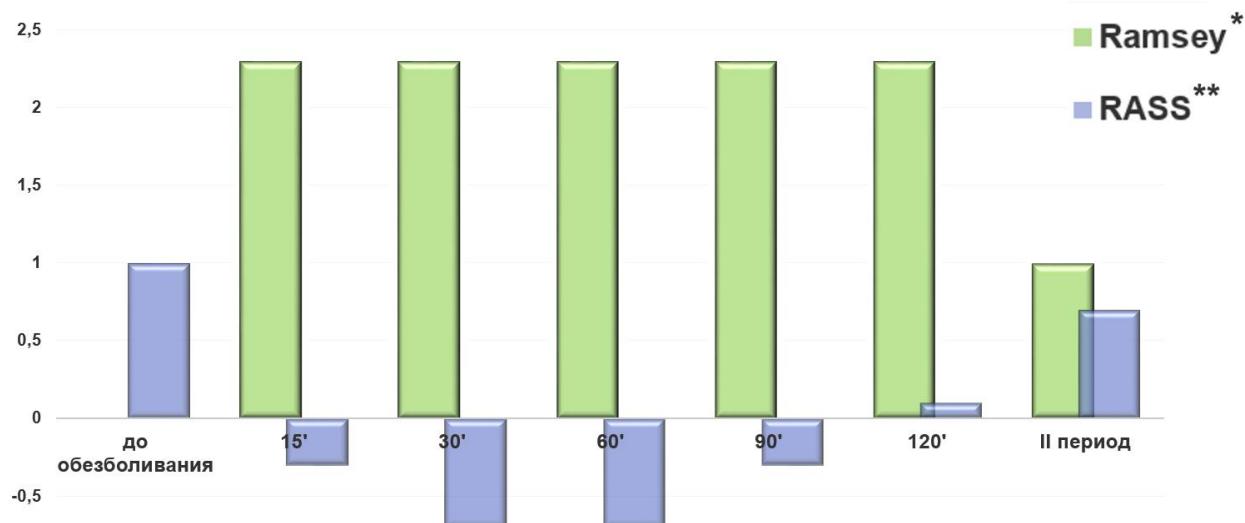


Рисунок 3.3 - Динамика показателей шкалы возбуждения-седации Richmond (RASS), шкалы оценки степени седации (Ramsay) в зависимости от этапа исследования в условиях ингаляционной седоанальгезии севофлураном (15'- через 15 минут от начала обезболивания; 30'- через 30 минут от начала обезболивания; 60'- через 60 минут от начала обезболивания; 90'- через 90 минут от начала обезболивания; 120'- через 120 минут от начала обезболивания; II период – на фоне обезболивания; \* $p = 0,01551$ ; \*\* $p = 0,00001$ )

Клинически седоанальгетический эффект проявлялся тем, что роженица лежала спокойно, создавая впечатление спящей. Однако при этом немедленно реагировала на разговор и выполняла действия. Надо отметить, что у 2-х рожениц на этапе поддержания — это состояние переходило в более глубокую сонливость (IV по Ramsey) и было связано с необходимостью увеличения концентрации севофлурана до 1,2-1,3 об% на испарителе для получения «целевого» клинического эффекта у каждой конкретной роженицы. Однако углубление седации носило преходящий характер и устранялось при снижении концентрации севофлурана до 1 об%. Угнетения гортанно-глоточных рефлексов не отмечено ни у одной роженицы. Ни одна пациентка не отметила признаков затруднения дыхания и нарушения глотания. По потребности, пациентка имела возможность снять лицевую маску и сделать глоток воды. Эпизодов десатурации ( $SpO_2 < 96\%$ ) ни у одной роженицы не зафиксировано.

При проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном ожидаемо были получены изменения показателей внешнего дыхания рожениц, что связано с увеличением частоты и глубины дыхательных движений на схватку и снижением их вне схватки. Для предупреждения гипервентиляции или минимизации ее проявления возникала необходимость регулирования медперсоналом (анестезиологом, анестезисткой, акушеркой) ритма дыхания роженицы во время каждой схватки. Согласованный контроль ритма дыхания со стороны роженицы и медперсонала являлся необходимым условием, позволяющим устраниить гипервентиляцию, обеспечить необходимую степень насыщения анестетиком и получить клинический «целевой» эффект седоанальгезии (см. таблицу 3.1).

Таблица 3.1 Данные внешнего дыхания/частоты дыхания (ЧД) в I и II периоде родов в условиях ингаляционной седоанальгезии севофлураном

Показатель	Через 15' от начала обезболивания		Через 30' от начала обезболивания		При полном открытии маточного зева
	на схватку	вне схватки	на схватку	вне схватки	
Частота дыхания (ЧД)/мин, $M \pm \sigma$	16,9 $\pm$ 3,4	14,7 $\pm$ 3,3	15,9 $\pm$ 2,8	13,8 $\pm$ 1,5	18,2 $\pm$ 3,0

У всех наблюдаемых нами рожениц в течении седоанальгезии севофлураном гемодинамические показатели (АДср, ЧСС) оставались в пределах нормальных значений. У 2-х рожениц отмечена тошнота, однако она не носила мучительного характера и не сопровождалась рвотой и аспирацией содержимого желудка.

### 3.1.2 Влияние ингаляционной седоанальгезии севофлураном на акушерские исходы

У всех пациенток произошли самопроизвольные роды (см. таблицу 3.2). Родовая деятельность на основании клинических наблюдений (учет силы, частоты схваток, продолжительности периодов родов), анализа партограмм, а также графической записи маточных сокращений у всех рожениц была эффективной (см. таблицы 3.2 и 3.3). Для всех рожениц на фоне ингаляционной седоанальгезии были характерны регулярные схватки, достаточной силы, умеренно болезненные, матка между схватками расслаблялась полностью (фото 1). Признаков внутриутробного страдания плода по данным кардиотокографии не зарегистрировано. Кровопотеря в родах составила  $177,4 \pm 50,5$  мл, превышения допустимой кровопотери и кровотечений в родах и раннем послеродовом периоде не отмечено. Все пациентки выписаны на 4-е сутки домой в удовлетворительном состоянии.

Таблица 3.2 Акушерские исходы пациенток в условиях ингаляционной седоанальгезии севофлураном

Показатель	Количество, n	%
Самопроизвольные роды	33	100
Кесарево сечение	0	0
Вакуум-экстракция плода	0	0
Кровопотеря, $M \pm \sigma$ , мл		$177,4 \pm 50,5$ (150-350)

Таблица 3.3 Продолжительность самопроизвольных родов при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном

Показатель	$M \pm \sigma$
Общая продолжительность родов, мин	$297,72 \pm 40,5$
I период родов, мин	$276,67 \pm 41,8$
II период родов (от полного ОМЗ до рождения ребенка), мин	$22,5 \pm 15,5$
Длительность потуг, мин	$8,6 \pm 4,3$
III период родов, мин	$6,2 \pm 4,6$

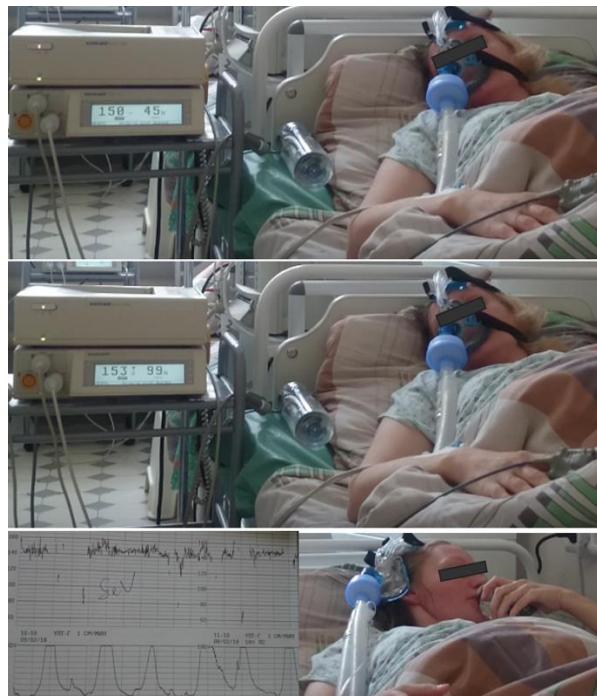


Фото 1 - Ингаляционная седоанальгезия севофлураном и данные КТГ в I периоде родов

Отличительной особенностью самопроизвольных родов являлась общая продолжительность родов не более 5 часов (297'), а также относительно короткий II период родов (см. таблицу 3.3), что является характерной чертой пациенток, которым рекомендовано проведение седоанальгезии ингаляционными анестетиками [29, 235].

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

Состояние всех детей при рождении расценивалось удовлетворительным, оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов (см. таблицы 3.4, 3.5). У 6 новорожденных (18,2%) отмечались проявления локального геморрагического синдрома в виде кровоизлияний в кожу лица, у одного ребенка – фенотипические признаки диабетической фетопатии. Хроническая внутриутробная гипоксия по результатам пренатальной диагностики была выявлена в двух наблюдениях (6%),

из них у одного новорожденного в раннем неонатальном периоде была диагностирована внутриутробная инфекция, подтвержденная изменениями на Р-граммме органов брюшной полости (расширение петель кишечника), выявленной пиелоэктазией при УЗИ почек, повышением уровня С-реактивного белка до 6,5 мг/л, лейкопенией). Тем не менее использование ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания родов способствовало более бережному родоразрешению ребенка с перинатальной патологией и положительной динамикой к концу раннего неонатального периода: ребенок родился с высокой оценкой по шкале Апгар, не требовал проведения первичных реанимационных мероприятий и выписан на 4-е сутки домой. У трех детей (9,1%) в раннем неонатальном периоде отмечались проявления неонатальной желтухи.

Таблица 3.4 Перинатальные исходы при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном

Показатель	Количество, n	%
Шкала Апгар 8-9 баллов	33	100
Профиль раздражения-угнетения (по Пальчику)	(-0,1) - 0	
Задержка внутриутробного развития плода Ист (ЗВУР)	7	21,2
Хроническая внутриутробная гипоксия	2	6
Внутриутробная инфекция (ВУИ)	1	3
Диабетическая фетопатия	1	3
Кровоизлияние в кожу у новорожденного (геморрагический синдром)	6	18,2
Неонатальная желтуха	3	9,1
Выписан	33	100

При клинической оценке неврологического статуса у двух новорожденных в первые двое суток отмечалось умеренное снижение мышечного тонуса, что было обусловлено перенесенной хронической гипоксией. При проведении нейросонографии в первые двое суток жизни в двух наблюдениях (11,8%) было выявлено повышение резистентности мозговых сосудов, что подтверждало диагноз хронической внутриутробной гипоксии, в одном наблюдении определялись признаки незрелости ЦНС (см. таблицу 3.5). На 4-е сутки жизни все

новорожденные этой группы были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Таблица 3.5 Показатели нейросонографии у новорожденных при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном в родах (n=17)

Показатель	Количество, n	%
Норма	14	82,3
Признаки незрелости ЦНС	1	5,9
Повышенная резистентность мозговых сосудов	2	11,8

Оценка неврологического статуса новорожденных при рождении согласно скрининг-схема «Профиль угнетения-раздражения» составила от -0,1 до 0, что характеризовало состояние баланса угнетения и раздражения.

Полученные показатели кислотно-основного (КОС) и газового состава крови артерии и вены пуповины при рождении (n=17, см. таблицу 3.6) находятся в пределах допустимых значений, что свидетельствует об отсутствии внутриутробной гипоксии при приведении ингаляционной анальгезии севофлураном и дополнительно подтверждается нормальным уровнем фетального гемоглобина (HbF). Показатели капиллярной пробы соответствуют компенсированному метаболическому ацидозу, что является нормой на 5-й минуте жизни новорожденных.

Таблица 3.6 Показатели кислотно-основного и газового состава крови у младенцев сразу после рождения и на 5 минуте жизни при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	pH	pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	глюкоза, ммоль/л	лактат, ммоль/л	BE, ммоль/л	HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	HbFv, %
артерия пуповины	$7,31 \pm 0,5$	$47,6 \pm 11,6$	$18,9 \pm 4,3$	$4,08 \pm 0,5$	$3,0 \pm 1,03$	$-2,7 \pm 2,3$	$19,6 \pm 1,5$	$90,5 \pm 5,7$
вена пуповины	$7,37 \pm 0,04$	$34,9 \pm 6,8$	$30,5 \pm 6,4$	$4,88 \pm 0,5$	$3,0 \pm 1,03$	$-4,3 \pm 2,3$	$20,4 \pm 1,6$	
капилляр (5 минута жизни)	$7,28 \pm 0,03$	$43,03 \pm 6,3$	$47,5 \pm 9,6$	$3,1 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,9$	$-6,8 \pm 2,3$	$18,6 \pm 1,5$	

Таким образом, ингаляционная седоанальгезия севофлураном, применяемая для обезболивания родов, не оказывает отрицательного влияния на состояние

плода и новорожденного, а, напротив, в случае диагностированной внутриутробной гипоксии способствует неосложненному течению раннего неонатального периода.

### **3.1.4 Клинические примеры применения ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов**

**Клинический пример № 1.** Повторнородящая И., 35 лет 05.10.17г. в 08:40 переведена на программируемые роды.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Жалоб на момент осмотра не предъявляет. Голова не болит. Зрение ясное. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Ps – 80 уд/мин, ритмичный, АД – 120/80 мм.рт.ст. Матка возбудима, безболезненная при пальпации во всех отделах. Положение плода продольное. Головка плода прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное до 144 уд в 1 минуту. Физиологические отправления не нарушены. Предполагаемая масса плода 3000-3200гр.

Влагалищное исследование: Наружные половые органы без видимой патологии. Влагалище емкое, слизистая чистая. Шейка матки по проводной оси малого таза, длиной до 1см, мягкая, цервикальный канал пропускает 2 пальца свободно. Предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз. Экзостозов в малом тазу не обнаружено. Выделения слизистые, светлые. Con.diagonalis – 12,5см.

Диагноз: Беременность 38-39 недель. Головное предлежание. Рубцовая деформация шейки матки. Анемия легкой степени. Маловодие. Пиелоэктазия у плода слева.

05.10.17г. в 08:40 в асептических условиях, под контролем руки акушера амниотомом вскрыт плодный пузырь. Излилось 200мл светлых околоплодных вод. Головка прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное до 146/мин.

05.10.17г. в 11:20 Регулярная родовая деятельность с 09ч 00 мин. Состояние удовлетворительное. Голова не болит. Зрение ясное. Жалобы на болезненные

схватки. АД-110/80; АД-110/70 мм рт. ст. Пульс 80 уд/минуту. Схватки через 2,5-3 минуты, по 30-35", достаточной силы, болезненные. Матка между схватками расслабляется полностью. Сердцебиение плодов ясное, ритмичное, 146/минуту. Влагалищное исследование: Шейка матки сглажена, края умеренно мягкие. Открытие 4-5см. Плодного пузыря нет. Головка плода прижата ко входу в малый таз. Стреловидный шов в правом косом размере: малый родничок слева у лона, большой родничок справа у крестца. Выделения светлые воды. Принимая во внимание болезненные схватки, решено применить ингаляционную седоанальгезию севофлураном в соответствии с предлагаемым способом. Осмотрена анестезиологом. Согласно общему осмотру, опросу, данных лабораторного и инструментального обследования был выставлен физический статус II (ASA). Проведена психопрофилактическая беседа, объяснены какие ощущения и в какой последовательности появятся по мере вдыхания газовой смеси (состояние дремоты, сонливости, расслабленности, притупления всех ощущений, отчуждение тела), сфокусировано внимание роженицы на постоянном присутствии маски и необходимости соблюдать технику дыхания в зависимости от наличия/отсутствия схватки. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ 60, уровень возбуждения по RASS (+1).

05.10.17г. в 11:30 Собран дыхательный контур, зафиксирована лицевая маска для неинвазивной ИВЛ на лице. Начата ингаляционная седоанальгезия путем постоянного введения севофлуран-кислородной смеси: установлен поток кислорода 6 л/мин, концентрация севофлурана на испарителе 1,5%. Под наблюдением анестезиолога роженица глубоко и равномерно вдыхает газовую смесь с появлением предвестников схватки до её пика. С момента снижения силы схватки и в перерыве между схватками частота дыхания снижается, дыхание более поверхностное и ровное.

11:40 Уровень седации по шкале Ramsey III, уровень возбуждения-седации по RASS (-1). Роженица дремлет между схватками, легко пробуждается в ответ на команды, АД-108/62; АД- 91/58 мм рт. ст., пульс 101-84 уд/мин, SpO<sub>2</sub> 97-99%.

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ 40. По данным КТГ: базальный ритм 149, вариабельность 7,5, амплитуда схваток 80-88.

11:45-13:00 Ингаляция севофлуран-кислородной смеси продолжается в постоянном режиме, поток кислорода уменьшается до 3л/мин, концентрация севофлурана на испарителе уменьшается до 1%. Уровень седации по шкале Ramsey III, уровень возбуждения-седации по RASS (-1), сохранен пероральный прием жидкости роженицей. Роженица дремлет между схватками, АД-103/64; АД-97/53 мм рт. ст. Пульс 98-82 уд/мин, SpO<sub>2</sub> 97-99%. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ 40-50-55. КТГ без патологии.

13:00 При влагалищном исследовании – полное открытие шейки матки. Для обеспечения эффективной анальгезии поток кислорода увеличен до 5л/мин, концентрация севофлурана на испарителе увеличивается до 1,5%. Ингаляция севофлуран-кислородной смеси продолжается в постоянном режиме. Уровень седации по шкале Ramsey I, уровень возбуждения-седации по RASS 0, АД - 110/60; АД - 115/73 мм рт. ст. Пульс 96-84 уд/мин, SpO<sub>2</sub> 98-99%. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ 75. КТГ без патологии.

05.10.17г. в 13:10 Состояние удовлетворительное. АД 120/70, 150/70, пульс 86-92 уд/минуту, ритмичный. Начались потуги по 40" через 2 минуты, умеренно болезненные, достаточной силы, головка плода опустилась на тазовое дно – врезывается. Сердцебиение плода ясное, ритмичное 146 ударов/минуту. Для обеспечения эффективной ингаляционной седоанальгезии поток кислорода сохраняется на уровне 5л/мин, концентрация севофлурана на испарителе 1,5%, режим введения смеси дискретный: ингаляция начинают за 1-2 минуты до схватки и прекращается в период ее кульминации, когда роженица тужится.

05.10.17г. в 13:20 в переднем виде затылочного предлежания родился живой, доношенный мальчик массой 3600 г, длиной 51 см с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, без видимых пороков развития. Ребенок передан неонатологу. Моча выведена катетером светлая.

05.10.17г. в 13:25 Самостоятельно отделилась плацента и выделился послед со всеми дольками и плодными оболочками, размером 15x14x 2,0 см, массой 500 г.

Длина пуповины – 70см. Матка плотная с четкими контурами, выделения кровяные, умеренные. Холод на низ живота. Кровопотеря 100,0 мл.

Клинический пример №2. Повторнородящая К., 34 лет, 28.06.17г. 03:00: жалобы на схваткообразные боли внизу живота с 00.30 – малоболезненные, к персоналу не обращалась; на излитие околоплодных вод. Ночь спала с перерывами.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Голова не болит. Зрение ясное. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Ps – 76 уд/мин, ритмичный, АД – 110/70, 100/70 мм.рт.ст. Схватки по 25-25" через 5 минут, умеренно-болезненные, достаточной силы. Положение плода продольное. Головка плода прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное до 140 уд/мин.

Диагноз: Беременность 39 недель. 1 позиция передний вид затылочного предлежания. I период родов. Бронхиальная астма смешанного генеза, контролируемая. Ожирение. Отеки, вызванные беременностью. Кольпит. Излитие околоплодных вод.

Влагалищное исследование: Шейка матки сглажена, края умеренно мягкие. Открытие 4-5см. Плодного пузыря нет. Головка плода прижата ко входу в малый таз. Стреловидный шов в правом косом размере: малый родничок слева у лона, большой родничок справа у крестца. Выделения светлые воды. Принимая во внимание болезненные схватки, решено применить ингаляционную седоанальгезию севофлураном в соответствии с предлагаемым способом.

05.10.17г. в 03:00 Осмотрена анестезиологом. Согласно общему осмотру, опросу, данных лабораторного обследования был выставлен физический статус III (ASA). Проведена психопрофилактическая беседа, объяснены какие ощущения и в какой последовательности появятся по мере вдыхания газовой смеси, сфокусировано внимание роженицы на постоянном присутствии маски и необходимости соблюдать технику дыхания в зависимости от наличия/отсутствия схватки. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ 65, уровень возбуждения по RASS (+1).

05.10.17г. в 03:10 Собран дыхательный контур, зафиксирована лицевая маска для неинвазивной ИВЛ на лице. Начата постоянное введение севофлуран-кислородной смеси: установлен поток кислорода 6 л/мин, концентрация севофлурана на испарителе 1,5%. Под наблюдением анестезиолога роженица глубоко и равномерно вдыхает газовую смесь.

03:20 Уровень седации по шкале Ramsey III, уровень возбуждения-седации по RASS (-1). гортанно-глоточные рефлексы сохранены. Роженица дремлет между схватками, АД-115/59 мм рт. ст. Пульс 88-92 уд/мин, SpO<sub>2</sub> 98-99%. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ 42. По данным КТГ: базальный ритм 142, вариабельность 5,1, амплитуда схваток 88-90.

03:25-04:00 Ингаляция севофлуран-кислородной смеси продолжается в постоянном режиме, поток кислорода уменьшается до 3л/мин, концентрация севофлурана на испарителе уменьшается до 1%. Уровень седации по шкале Ramsey III, уровень возбуждения-седации по RASS (-1), гортанно-глоточные рефлексы сохранены. Роженица дремлет между схватками, АД-114/70 мм рт. ст. Пульс 76-84 уд/мин, SpO<sub>2</sub> 97-99%. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ 40-45. КТГ без патологии.

04:00 При влагалищном исследовании – полное открытие шейки матки. Для обеспечения эффективной анальгезии поток кислорода увеличен до 5л/мин, концентрация севофлурана на испарителе увеличивается до 1,5%. Ингаляция севофлуран-кислородной смеси продолжается в постоянном режиме. Уровень седации по шкале Ramsey I, уровень возбуждения-седации по RASS (+1), АД-10/65; АД- 15/76 мм рт. ст. Пульс 92-84 уд/мин, SpO<sub>2</sub> 98-99%. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ 80. КТГ без патологии.

28.06.17г 04:30 Состояние удовлетворительное. АД 110/70, 110/70, пульс 86 уд. в 1 минуту, ритмичный. Головка плода опустилась на тазовое дно - врезывается, начались потуги по 40-45" через 1-2 минуты, умеренно болезненные, достаточной силы. Сердцебиение плода ясное, ритмичное по КТГ до 132 уд/минуту. Для проведения ингаляционной седоанальгезии во время потуг поток кислорода сохраняется на уровне 6 л/мин, концентрация севофлурана на испарителе 1,5%,

начат дискретный режим введения: за 1-2 минуты до схватки и до её кульминации, когда роженица тужится.

28.06.17г. 04:40 в переднем виде затылочного предлежания родилась живая, доношенная девочка массой 3800г, длиной 51 см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Имелось однократное нетугое обвитие пуповиной вокруг шеи плода. В момент прорезывания теменных бугров в/в введен 1,0 окситоцина. Моча выведена катетером - светлая 50,0мл.

28.06.17г. 04:45 Самостоятельно отделилась плацента и выделился послед со всеми дольками и плодными оболочками, размером 16x16x3 см, массой 500г. Длина пуповины 55см. Матка на уровне пупка, плотная. Холод на низ живота. Кровопотеря 100,0 мл.

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

Изучение эффективности ингаляционной седоанальгезии севофлураном на основе использования маркеров интенсивности боли и стресса включало 18 рожениц 1-й группы, характеристика которых дана во 2-й главе. 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.

Регистрация значений указанных маркеров интенсивности боли и стресса в ходе родов позволила изучить динамику каждого показателя в отдельности и их корреляционные взаимосвязи попарно на всех этапах исследования.

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 открытия маточного зева было получено наиболее низкое среднее значение этого показателя почти у всех пациенток (см. рисунки 3.4, 3.5). Уровень ААС и оценка боли по ВАШ демонстрируют иной тренд динамики своих

средних значений (см. рисунок 3.4). Снижаясь через 60' после обезболивания, средние значения обоих показателей к моменту полного открытия маточного зева вновь возрастают. Для амилазы слюны средние значения достигают уровня, полученного 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 (см. рисунок 3.4, правый столбец графиков).

Также была исследована средняя величина изменения каждого из трех показателей (в % от исходного значения) на всем протяжении регистрации данных, представленная на рисунках 3.5 и 3.6. Так, перед обезболиванием практически у всех пациенток значение показателя SP превосходило исходный уровень, у половины из них более, чем в 2 раза; тогда как через 60' после обезболивания и при полном открытии маточного зева значения SP у подавляющего большинства пациенток были ниже предыдущих индивидуальных значений этого показателя (см. рисунок 3.5).

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; концентрация AAC снизилась на 10-20% у большинства пациенток по сравнению с уровнем перед обезболиванием, однако более чем у половины пациенток выросла оценка боли по ВАШ (см. рисунок 3.6).

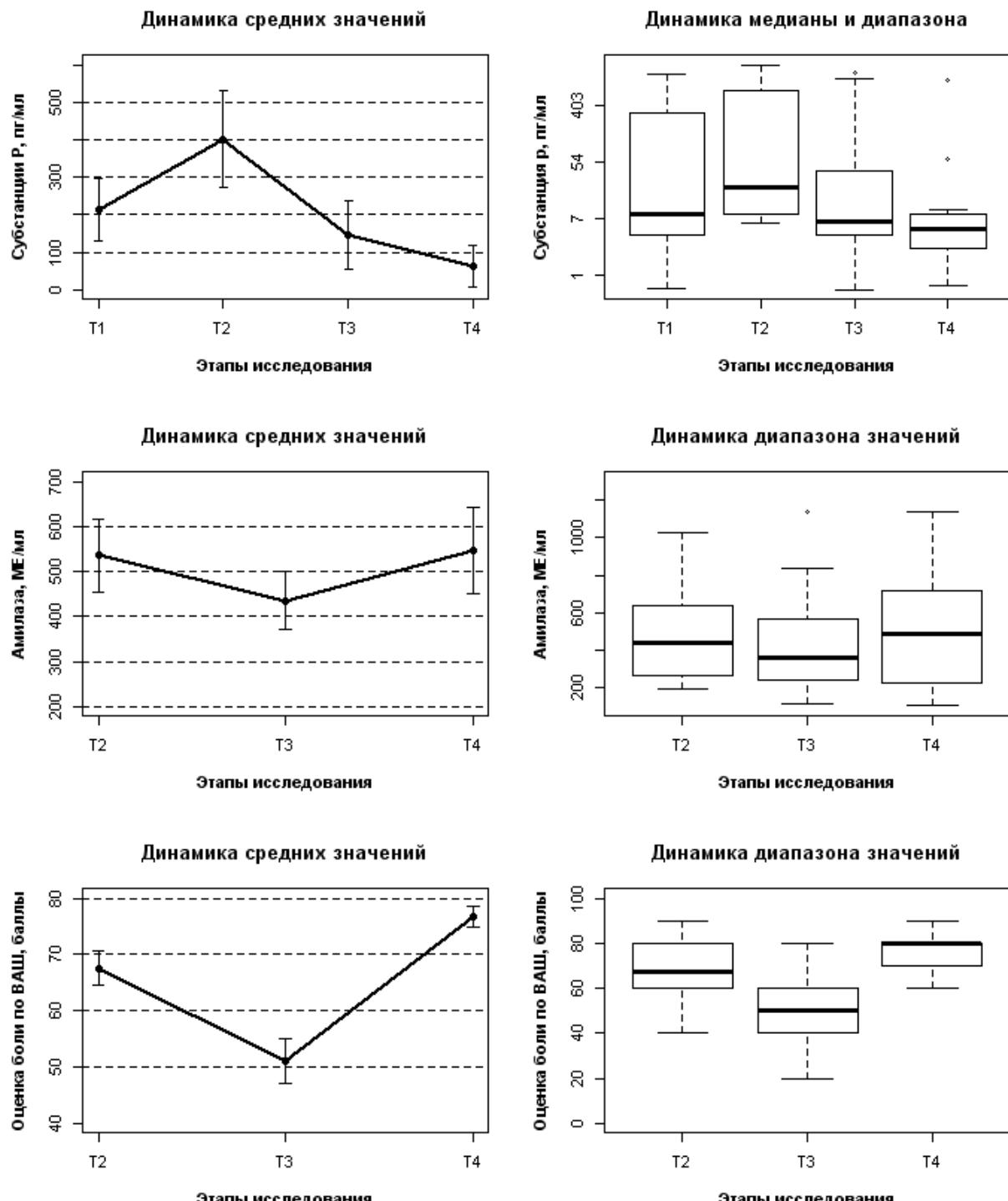


Рисунок 3.4 - Сравнение динамики значений субстанции P (SP), амилазы слюны (AAC) и оценки интенсивности боли по ВАШ на различных этапах исследования (T1-перед амниотомией, T2-перед обезболиванием, T3-через 60' после обезболивания, T4-при полном раскрытии маточного зева)

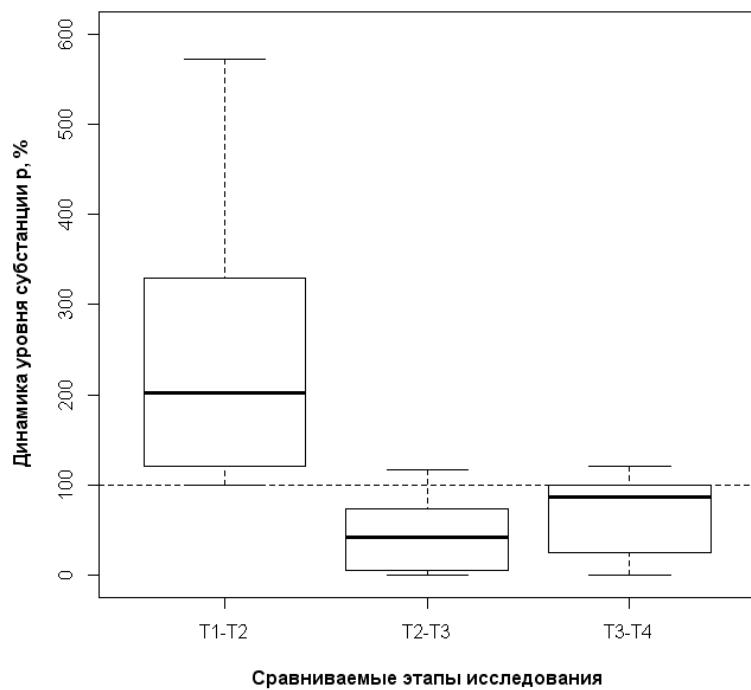


Рисунок 3.5 - Относительное изменение значений субстанции Р (в %)

по сравнению с предыдущими этапами исследования

(T1-перед амиотомией, T2-перед обезболиванием, T3-через 60' после обезболивания, T4-при полном раскрытии маточного зева)

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.

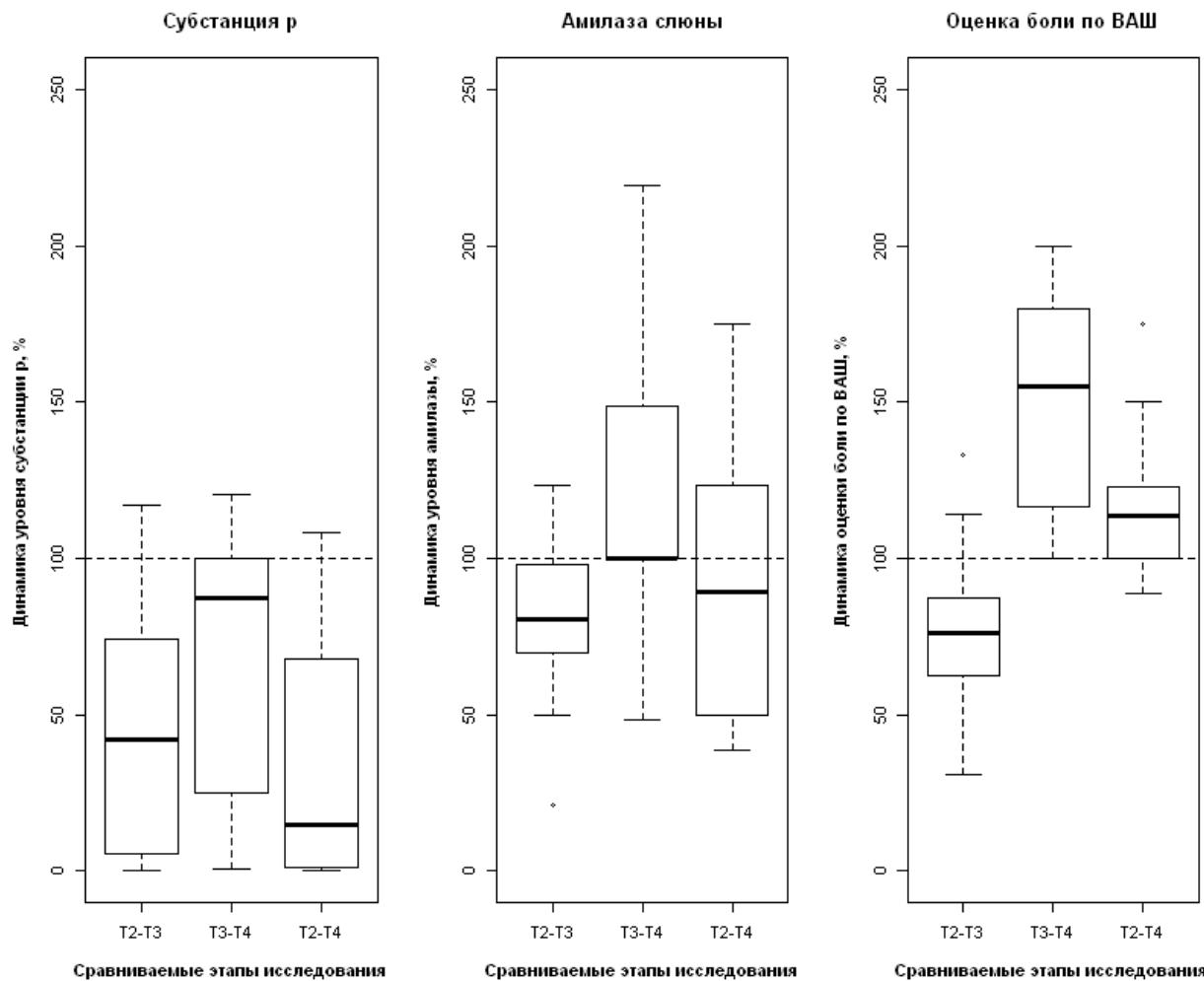


Рисунок 3.6 - Сравнение относительных изменений значений субстанции Р, амилазы слюны и оценки боли по ВАШ (в %) с предыдущими этапами исследования начиная с обезболивания (T1-перед амниотомией, T2-перед обезболиванием, T3-через 60' после обезболивания, T4-при полном раскрытии маточного зева)

Проведенное нами исследование возможных взаимосвязей между исследуемыми показателями на разных этапах регистрации данных дали корреляционную 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 (см. рисунок 3.7). Через 60' от начала ингаляции севофлурана отмечается снижение среднего значения SP на 64% ( $R=0,532$ ), что

может быть расценено как подтверждение эффективного обезболивания. 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 ( $R=0,740$ ).

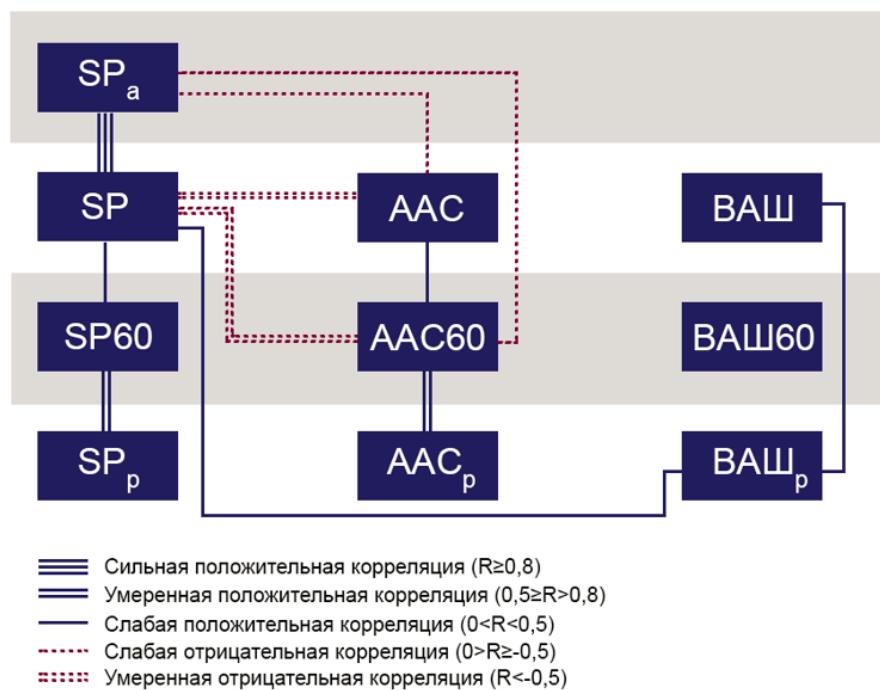


Рисунок 3.7 - Структура корреляционных связей трех показателей (субстанции Р, амилазы слюны и оценки боли по ВАШ) на всех этапах исследования (SP<sub>a</sub> - субстанция Р перед амниотомией, SP – перед обезболиванием, SP60 - через 60' от начала обезболиванием, SP<sub>p</sub> - полное открытие маточного зева; AAC – амилаза слюны перед обезболиванием, AAC60 – через 60' от начала обезболиванием, AAC<sub>p</sub> – полное открытие маточного зева; ВАШ – интенсивность боли, измеренная с помощью визуально-аналоговой шкалы, до обезболивания; ВАШ60 - через 60' от начала обезболиванием; 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 (см. рисунки 3.7, 3.8).

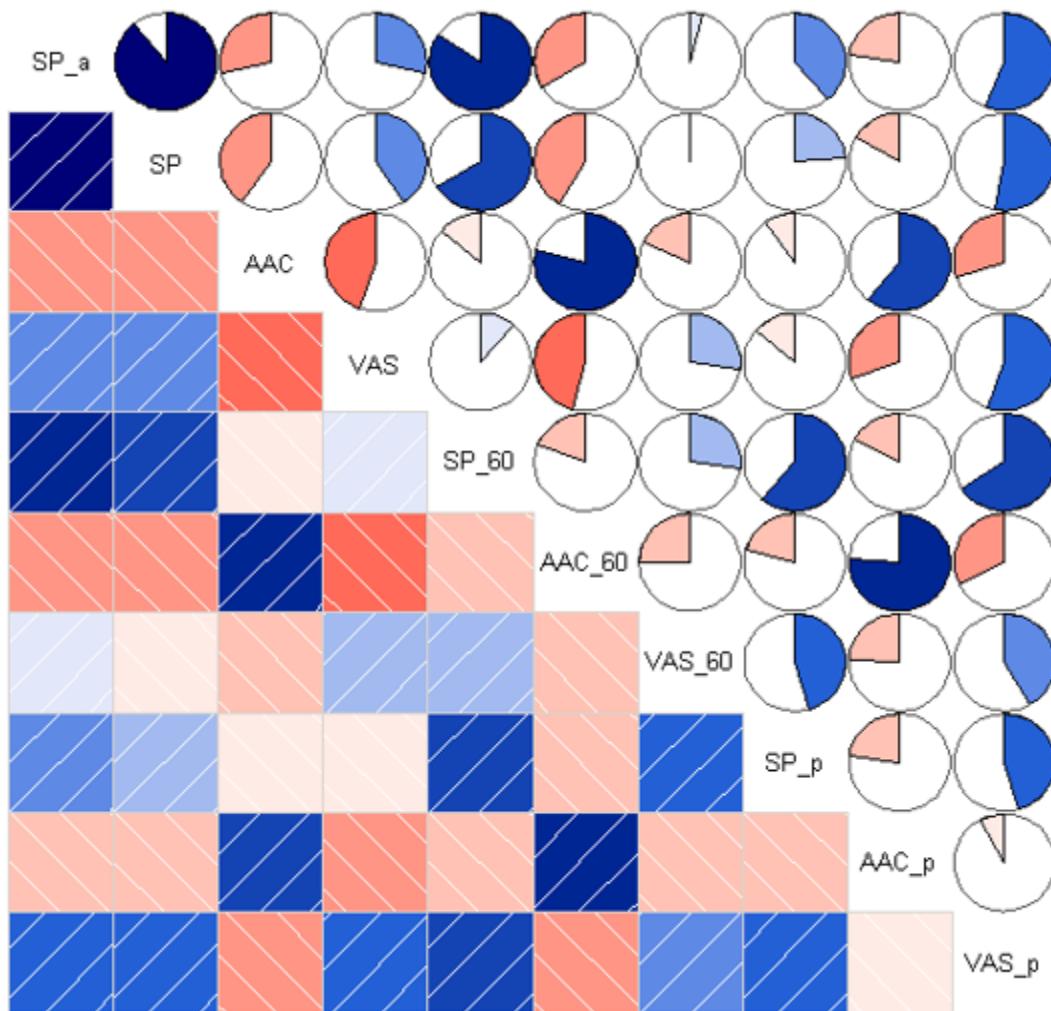


Рисунок 3.8 - Коррелограмма данных (субстанции Р, амилазы слюны и оценки боли по ВАШ) на всех этапах исследования

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

Результаты анализа взаимосвязи AAC с уровнем SP позволяют говорить о наличии корреляции между указанными показателями на следующих этапах исследования: уровень SP после амниотомии (SPa) и перед обезболиванием (SP) значимо коррелировал с уровнем амилазы перед обезболиванием (AAC) и через 60' (AAC60) от начала обезболивания. Характер полученных статистически значимых связей наводит на предположение о различной скорости реакции на изменение интенсивности болевого синдрома у показателей AAC и SP, кроме

того, возможно, различающейся и между пациентками. В начальных точках измерения имеют место статистически значимые корреляции между измеряемыми показателями, а в дальнейшем с нарастанием или снижением (вследствие обезболивания) интенсивности боли взаимосвязи пропадают.

Необходимо отметить, что ассоциативная связь SP перед обезболиванием с уровнем AAC как на втором, так и третьем этапах исследования обратно пропорциональна, тогда как корреляция между SP и оценкой боли по ВАШ при полном открытии маточного зева прямо пропорциональна (см. рисунок 3.9).

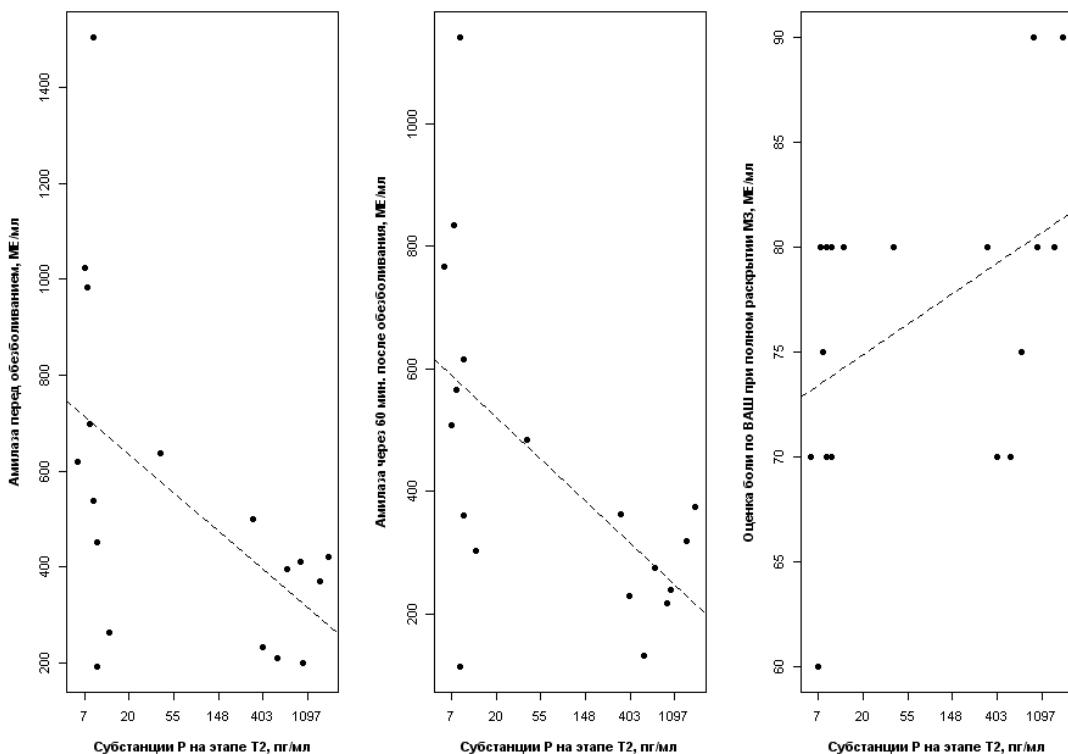


Рисунок 3.9 - Диаграмма трех статистически значимых корреляционных связей между парами показателей: субстанцией Р и амилазой слюны перед обезболиванием ( $R=-0,65$ ); субстанцией Р перед обезболиванием и амилазой слюны через 60' после обезболивания ( $R=-0,58$ ); субстанцией Р перед обезболиванием и оценкой боли по ВАШ при полном открытии маточного зева ( $R=0,51$ ); (этап Т2 - перед обезболиванием)

Иными словами, чем выше уровень SP перед обезболиванием, тем ниже значения AAC как перед обезболиванием, так и через 60 минут после его начала, но одновременно тем выше оценки боли по ВАШ при полном раскрытии маточного зева (см. рисунок 3.9).

Суммарная сравнительная оценка полученных результатов и их графических отображений на представленных диаграммах (см. рисунок 3.9), позволяет предположить, что непосредственно после начала обезболивания все три показателя интенсивности боли изменяются синхронно, но через 60' после обезболивания их динамика становится различной, что объясняет слабость или отсутствие статистически значимых корреляционных связей между ними на более поздних этапах.

### **3.1.6 Исследование возможности применения фотокаталитической технологии очистки воздуха при проведении ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов**

Экспериментальное исследование фотокаталитической минерализации севофлурана *in vitro* как первый этап работы по очистке воздуха родильного зала от ингаляционного анестетика севофлурана с применением фотокаталитической технологии проведено на базе лаборатории инженерии материалов для твердотельных устройств Института проблем химической физики РАН.

В течение эксперимента наблюдалось возрастание концентрации диоксида углерода и фторида водорода в боксе, которое завершалось примерно через 700 мин и свидетельствовало о полном окислении введенного в бокс севофлурана (см. рисунок 3.10). Количество выделившихся газов соответствовало содержанию углерода и фтора в исходной навеске севофлурана.

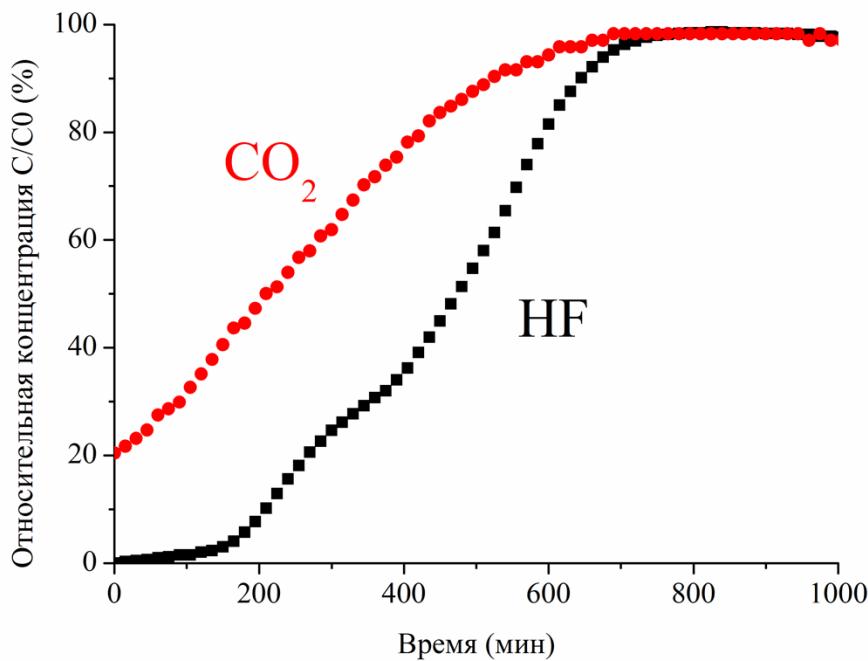
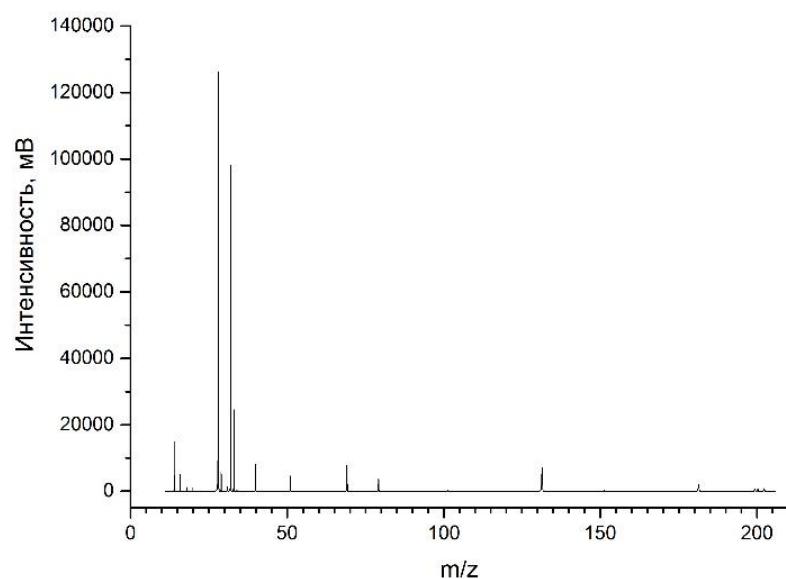


Рисунок 3.10 - Изменение относительной концентрации продуктов фотокаталитического окисления севофлурана в течение эксперимента

В начальный момент эксперимента и после его завершения был произведен отбор проб воздуха из бокса с помощью вакуумированной кварцевой ампулы для его анализа на масс-спектрометре. Полученные спектры приведены на рисунке 3.11.



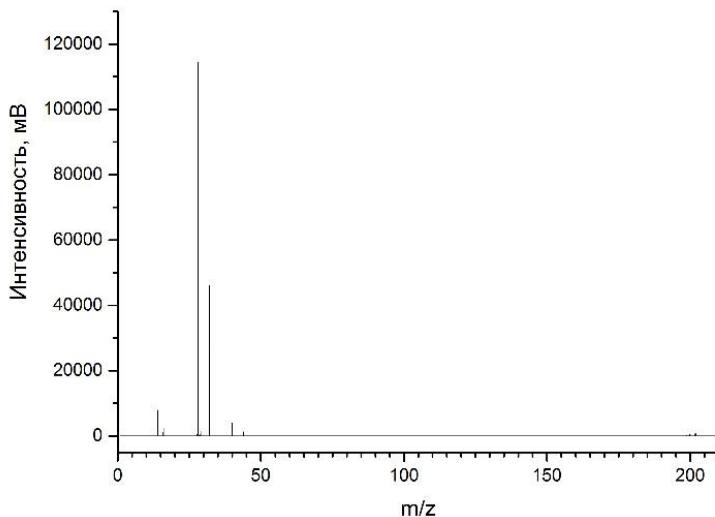


Рисунок 3.11 - Масс-спектры газовых проб, отобранных в начальный момент эксперимента и по истечение 700 мин от его начала: (а) исходная смесь воздуха с севофлураном, (б) воздух после фотокаталитического окисления севофлурана (мВ – милливольт,  $m/z$  – отношение массы к заряду)

В масс-спектре исходной смеси севофлуран проявляется набором осколочных фрагментов с характерными наиболее интенсивными пиками при  $m/z$  131 и 181 (см. рисунок 3.11а), что соответствует имеющимся литературным данным [236]. После полного завершения фотокаталитической реакции в спектре обнаруживается лишь характерный для воздуха набор пиков (см. рисунок 3.11б). Отмечается падение интенсивности основной линии кислорода ( $m/z = 32$ ), что, очевидно, связано с расходованием его на окисление севофлурана, и проявление в спектре заметной линии  $m/z = 44$ , отвечающей однозарядному иону диоксида углерода, являющегося продуктом окислительной реакции. Следует заметить, что присутствие в газовой фазе другого продукта окисления севофлурана – HF, регистрируемого электрохимическим сенсором, масс-спектрометрически подтвердить не удается. Возможно, причиной этого является то, что при нормальных условиях фторид водорода присутствует в воздухе в основном в виде димера  $(HF)_2$  [237] и его однозарядный ион маскируется в спектре пиком аргона с  $m/z = 40$ .

Проведенные эксперименты показали, что севофлуран полностью окисляется на фотокатализаторе  $TiO_2$  с образованием диоксида углерода и фторида водорода. Токсичность последнего является серьезным ограничением практического применения окислительного фотокатализа для очистки воздуха от галогенсодержащих органических соединений. Для изучения возможности борьбы с образующимся HF были проведены дополнительные эксперименты, в которых наряду с фотокаталитической ячейкой в бокс устанавливался лоток с химическим поглотителем. В качестве последнего использовался гранулированный известковый поглотитель марки ХП-И по ГОСТ 6755-88, предназначенный для очистки газовых потоков от кислых газов. Стеклянный лоток, содержащий 500 г поглотителя, размещался в боксе рядом с фотокаталитической ячейкой. Поскольку известковый поглотитель содержит до 21 массовой доли (мас.%) влаги в бокс дополнительно помещался лоток с силикагелем, чтобы стабилизировать влажность воздуха во время эксперимента.

На рисунке 3.12 приведены графики изменения во времени содержания HF и  $CO_2$  в атмосфере бокса при фотокаталитическом окислении севофлурана в присутствии химического поглотителя. Благодаря химическому связыванию выделяющихся HF и  $CO_2$  наблюдается постоянное снижение их концентрации в течение эксперимента вплоть до полного исчезновения через  $\sim 450$  мин, при этом максимальные наблюдаемые значения концентрации HF на порядок ниже, чем в экспериментах без поглотителя.

Таким образом, характер полученных зависимостей говорит о том, что в условиях эксперимента, скорость поглощения фторида водорода превышала скорость его выделения в результате фотокаталитической реакции и, если организовать процесс так, чтобы весь выходящий из фотокаталитической ячейки поток сразу проходил через поглотитель, можно полностью исключить возможность выброса HF в атмосферу.

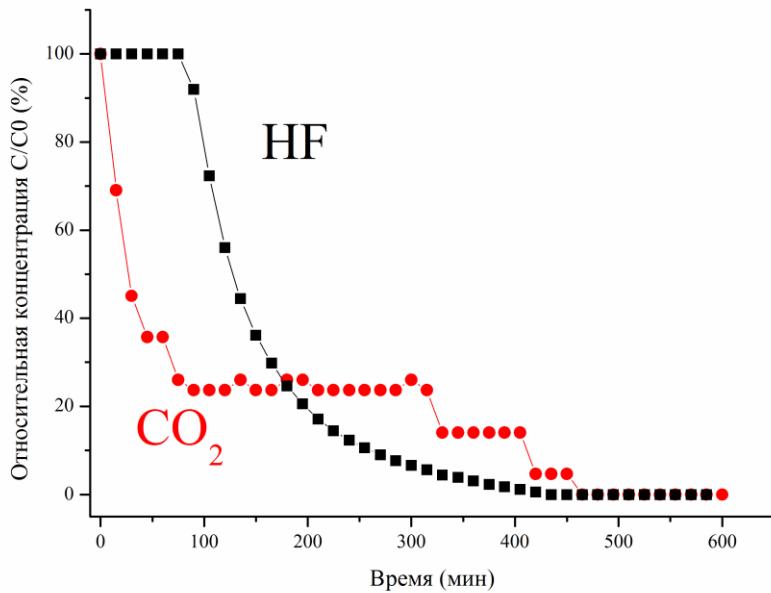


Рисунок 3.12 - Изменение относительной концентрации продуктов фотокаталитического окисления севофлурана в эксперименте с гранулированным известковым поглотителем марки ХП-И

### 3.2 Эпидуральная анальгезия родов (группа 2)

#### 3.2.1 Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием местного анестетика левобупивакаина (подгруппа 2Л)

##### 3.2.1.1 Оценка эффективности обезболивания I периода родов в зависимости от режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина

Пациентки были включены в исследование с июня 2018 года по октябрь 2019 года на базе акушерского обсервационного отделения МОНИИАГ; блок-схема исследования представлена на рисунке 2.8. 175 включенных в исследование женщин были случайным образом (метод конвертов) разделены на пять подгрупп

по 35 человек в каждой. Физические характеристики и исходные акушерские данные представлены во 2-й главе, в таблицах 2.6–2.13.

Динамика значений интенсивности боли по ВАШ в ходе родов изучена как между указанными подгруппами, так и внутри каждой подгруппы на всех этапах исследования. В первую очередь был проанализирован исходный уровень оценки интенсивности боли по ВАШ в 5-ти указанных подгруппах. Средние тенденции представлены в виде средних значений внутри каждой подгруппы, вариабельность – в виде стандартного отклонения (см. таблицу 3.7 и рисунок 3.13).

Таблица 3.7 Средние значения и стандартные отклонения оценки интенсивности боли по ВАШ на каждом этапе регистрации в каждой из 5-ти подгрупп

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Подгруппы				
	2Л <sub>1</sub>	2Л <sub>2</sub>	2Л <sub>3</sub>	2Л <sub>4</sub>	2Л <sub>5</sub>
ВАШ (исходный уровень)	71,5 ± 13,9	86,9 ± 10,2	74,3 ± 15,3	71,9 ± 18,3	68,9 ± 14,7
ВАШ15	19,8 ± 14,5	39,4 ± 4,3	25,3 ± 10,4	27,4 ± 16,0	29,6 ± 14,3
ВАШ30	13,1 ± 11,9	32,9 ± 8,2	19,4 ± 16,4	18,0 ± 9,6	22,9 ± 11,0
ВАШ60	25,3 ± 19,9	28,3 ± 11,1	18,1 ± 14,1	20,4 ± 10,5	21,3 ± 8,3
ВАШ90	37,2 ± 23,4	45,1 ± 15,8	26,1 ± 15,3	20,3 ± 14,9	20,9 ± 8,1
ВАШ120	34,2 ± 14,6	34,3 ± 9,2	23,5 ± 15,4	18,7 ± 14,4	22,6 ± 10,9
ВАШ150	17,9 ± 15,5	35,6 ± 11,0	21,7 ± 14,6	20,6 ± 9,0	23,0 ± 12,6
ВАШ180	40,0 ± 18,4	34,0 ± 8,4	21,3 ± 18,1	17,1 ± 8,7	24,0 ± 13,0
ВАШ210	52,5 ± 31,5	27,3 ± 10,3	17,7 ± 19,4	31,3 ± 10,5	20,0 ± 4,5
ВАШ240	29,3 ± 6,1	34,4 ± 12,4	21,7 ± 5,0	23,2 ± 12,9	19,3 ± 4,5
ВАШ270	--	30,0 ± 14,1	22,5 ± 5,0	34,0 ± 5,5	28,3 ± 4,1
ВАШsp	60,2 ± 16,1	50,8 ± 8,8	39,4 ± 13,5	35,9 ± 11,4	32,1 ± 8,2
ВАШпотуги	60,2 ± 16,1	50,8 ± 8,8	47,6 ± 8,0	36,5 ± 9,1	34,1 ± 8,0

(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).

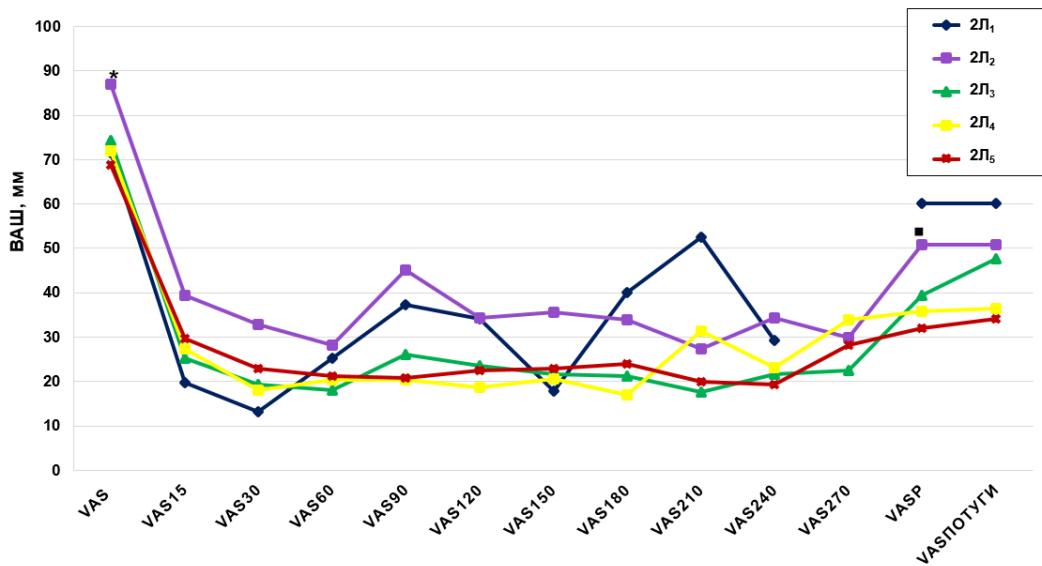


Рисунок 3.13 - Динамика средних значений оценки интенсивности боли по ВАШ на протяжении всего периода наблюдения в каждой из 5-ти подгрупп (ось абсцисс - время от начала обезболивания до родов, мин; ось ординат – оценка боли по ВАШ (VAS), ед.).

Необходимо отметить, что время наблюдения во всех подгруппах составило 270 минут, что соответствовало длительности периода от начала эпидуральной анестезии в I периоде родов до достижения II периода. Исключение составила 2Л<sub>1</sub>-подгруппа, в которой последняя регистрация оценки по ВАШ была ограничена 240 минутами с последующим переходом во II период родов (см. таблицу 3.8).

Таблица 3.8 Число пациенток, у которых отмечались оценки интенсивности боли по ВАШ на каждом этапе регистрации в каждой из 5-ти подгрупп

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Подгруппы				
	2Л <sub>1</sub>	2Л <sub>2</sub>	2Л <sub>3</sub>	2Л <sub>4</sub>	2Л <sub>5</sub>
vas (исходный уровень)	35	35	35	35	35
vas15	35	35	35	35	35
vas30	35	35	35	35	35
vas60	35	35	35	35	35
vas90	30	35	35	34	35
vas120	22	28	31	34	35
vas150	19	24	24	24	20

## Продолжение таблицы 3.8

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Подгруппы				
	2Л <sub>1</sub>	2Л <sub>2</sub>	2Л <sub>3</sub>	2Л <sub>4</sub>	2Л <sub>5</sub>
vas180	15	20	15	19	15
vas210	10	15	11	12	11
vas240	7	9	9	11	7
vas270	0	4	4	5	6
vasp	33	33	31	33	33
vasпотуги	33	33	27	34	32

Как видно на рисунке 3.13 и в таблице 3.7, среднее значение исходной оценки интенсивности боли по ВАШ в 2Л<sub>2</sub> подгруппе имеет статистически значимое различие со средними значениями той же оценки для остальных 4-х подгрупп. Статистическая значимость различия оценивалась с помощью теста Тьюки. Результаты анализа post-hoc представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 Сравнение исходного уровня интенсивности боли по ВАШ в 2Л<sub>2</sub> подгруппе с остальными подгруппами исследования

Подгруппа исследования	Значение р
2Л <sub>1</sub> подгруппа	0,0001*
2Л <sub>3</sub> подгруппа	0,0032*
2Л <sub>4</sub> подгруппа	0,0002*
2Л <sub>5</sub> подгруппа	0,00002*

Примечание: \*значения р, указывающие на статистически значимое различие соответствующих подгрупп (подгруппы исследования и подгруппы сравнения)

Таким образом, по результатам post-hoc анализа, 2Л<sub>2</sub> подгруппа исходно выделялась более высокой средней оценкой интенсивности боли по ВАШ среди всех 5-ти подгрупп ( $p=0,0001$ ).

Через 15 минут от начала обезболивания можно предположить, что 2Л<sub>2</sub> подгруппа также наиболее сильно выделяется среди 5-ти исследуемых подгрупп (см. таблицу 3.10), среднее значение оценки по ВАШ у пациенток 2Л<sub>2</sub> подгруппы наиболее высокое (см. таблицу 3.7, рисунок 3.13).

Таблица 3.10 Различие среднего значения ВАШ15 в 2Л<sub>2</sub> подгруппе с этой же оценкой в других подгруппах

Подгруппа исследования	Значение р
2Л <sub>1</sub> подгруппа	0,0002*
2Л <sub>3</sub> подгруппа	0,00004*
2Л <sub>4</sub> подгруппа	0,0007*
2Л <sub>5</sub> подгруппа	0,01*

Примечание: \*значения р, указывающие на статистически значимое различие соответствующих подгрупп (подгруппы исследования и подгруппы сравнения)

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 различается только с таковым у пациенток 2Л<sub>5</sub> подгруппы и 2Л<sub>2</sub> подгруппы (см. таблицу 3.11).

Таблица 3.11 Различие среднего значения ВАШ15 в 2Л<sub>1</sub> подгруппе с этой же оценкой в других подгруппах

Подгруппа исследования	Значение р
2Л <sub>2</sub> подгруппа	0,0002*
2Л <sub>3</sub> подгруппа	0,364
2Л <sub>4</sub> подгруппа	0,085
2Л <sub>5</sub> подгруппа	0,01*

Примечание: \*значения р, указывающие на статистически значимое различие соответствующих подгрупп (подгруппы исследования и подгруппы сравнения)

Пациентки 2Л<sub>1</sub> подгруппы демонстрируют в среднем самые низкие оценки боли по ВАШ на данном этапе (см. таблицу 3.7 и рисунок 3.13). Наиболее вероятно, причиной столь низких оценок интенсивности боли по ВАШ является введение более концентрированного раствора местного анестетика (боляс левобупивакаина 25 мг), вызывающего более выраженный сенсорный блок.

На этапе 30 минут от начала обезболивания общая картина динамики средних значений оценок боли по ВАШ сохраняется. Наибольшее среднее

значение интенсивности боли по ВАШ наблюдается у пациенток 2Л<sub>2</sub> подгруппы, наименьшее в 2Л<sub>1</sub> подгруппе. Среднее значения оценки боли по ВАШ в 2Л<sub>1</sub> подгруппе имеют статистически значимые различия с таковыми у рожениц 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгрупп (см. таблицу 3.12).

Таблица 3.12 Различие среднего значения ВАШ30 в 2Л<sub>1</sub> подгруппе с этой же оценкой в других подгруппах

Подгруппа исследования	Значение р
2Л <sub>2</sub> подгруппа	0,00002*
2Л <sub>3</sub> подгруппа	0,166
2Л <sub>4</sub> подгруппа	0,416
2Л <sub>5</sub> подгруппа	0,005*

Примечание: \*значения р, указывающие на статистически значимое различие соответствующих подгрупп (подгруппы исследования и подгруппы сравнения)

В свою очередь средние значения оценки по ВАШ в 2Л<sub>2</sub> подгруппе имеют статистически значимые различия со средними значениями всех остальных подгрупп (см. таблицу 3.13).

Таблица 3.13 Различие среднего значения ВАШ30 в 2Л<sub>2</sub> подгруппе с этой же оценкой в других подгруппах

Подгруппа исследования	Значение р
2Л <sub>1</sub> подгруппа	0,00002*
2Л <sub>3</sub> подгруппа	0,00003*
2Л <sub>4</sub> подгруппа	0,00002*
2Л <sub>5</sub> подгруппа	0,003*

Примечание: \*значения р, указывающие на статистически значимое различие соответствующих подгрупп (подгруппы исследования и подгруппы сравнения)

На этапе 60 минут от начала эпидуральной анальгезии средние значения баллов по ВАШ не имеют 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 имеют статистически значимых различий (см. таблицы 3.14, 3.15), тогда как обе эти подгруппы статистически значимо различаются с 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппами, также не имеющих различий между собой.

Таблица 3.14 Различие среднего значения ВАШ90 в 2Л<sub>1</sub> подгруппе с этой же оценкой в других подгруппах

Подгруппа исследования	Значение р
2Л <sub>2</sub> подгруппа	0,263
2Л <sub>3</sub> подгруппа	0,00002*
2Л <sub>4</sub> подгруппа	0,00002*
2Л <sub>5</sub> подгруппа	0,00002*

Примечание: \*значения р, указывающие на статистически значимое различие соответствующих подгрупп (подгруппы исследования и подгруппы сравнения)

Таблица 3.15 Различие среднего значения ВАШ90 в 2Л<sub>2</sub> подгруппе с этой же оценкой в других подгруппах

Подгруппа исследования	Значение р
2Л <sub>1</sub> подгруппа	0,263
2Л <sub>3</sub> подгруппа	0,04*
2Л <sub>4</sub> подгруппа	0,0002*
2Л <sub>5</sub> подгруппа	0,0004*

Таким образом, анализ динамики внутри каждой из 5-ти подгрупп отчетливо характеризовался двумя схожими временными отрезками:

- 1) Исходный уровень - 30 минут от начала обезболивания, когда среднее значение баллов по ВАШ статистически значимо снижается во всех 5-ти подгруппах, хоть и на разную величину, наиболее интенсивно в 2Л<sub>1</sub> подгруппе.
- 2) 270 минут от начала обезболивания – полное открытие, когда среднее значение оценки по ВАШ растет, однако статистически значимо только в 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгруппах. В 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах рост среднего значения ВАШ можно рассматривать только как тенденцию.

На временном интервале от 30 до 270 минут от начала длительной эпидуральной анальгезии схожим образом ведут себя тренды средних значений оценок по ВАШ в 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах, за исключением этапа 210 минут после обезболивания, где эта оценка в среднем статистически значимо выше в 2Л<sub>4</sub> подгруппе по сравнению 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппами. Динамика средних значений по ВАШ в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах на указанном временном интервале существенно разливается как между этими двумя подгруппами, так и в сравнении с 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппами (см. таблицу 3.7, рисунок 3.13).

С целью определить, как изменялась оценка по ВАШ относительно предыдущего этапа регистрации: увеличилась, не изменилась или снизилась, был проведен анализ динамики оценки интенсивности боли по ВАШ в отношении каждой пациентки от этапа к этапу. На каждом этапе в каждой подгруппе было подсчитано количество пациенток с каждым из 3 вариантов динамики оценки по ВАШ. Результаты представлены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 Абсолютное число пациенток и их процент в подгруппе, у которых оценка интенсивности боли по ВАШ снизилась, не изменилась или увеличилась на каждом временном интервале между точкой регистрации от 15 до 180 минут от начала обезболивания

ВАШ в подгруппе	15-30 минут				P	% в подгруппе		
	увеличил ся	не изменил ся	снизил ся	ВСЕ ГО		увеличил ся	не изменил ся	снизил ся
2Л <sub>1</sub>	2	15	18	35	0,097	5,7	42,9	51,4
2Л <sub>2</sub>	1	17	17	35		2,9	48,6	48,6
2Л <sub>3</sub>	4	13	18	35		11,4	37,1	51,4
2Л <sub>4</sub>	5	7	23	35		14,3	20,0	65,7
2Л <sub>5</sub>	6	7	22	35		17,1	20,0	62,9
ВСЕГО	18	59	98	175		10,3	33,7	56,0

ВАШ в подгруппе	30-60 минут				P	% в подгруппе		
	увеличил ся	не изменил ся	снизил ся	ВСЕ ГО		увеличил ся	не изменил ся	снизил ся
2Л <sub>1</sub>	22	8	5	35	0,002	62,9	22,9	14,3
2Л <sub>2</sub>	8	8	19	35		22,9	22,9	54,3
2Л <sub>3</sub>	12	13	10	35		34,3	37,1	28,6
2Л <sub>4</sub>	15	13	7	35		42,9	37,1	20,0
2Л <sub>5</sub>	10	9	16	35		28,6	25,7	45,7
ВСЕГО	67	51	57	175		38,3	29,1	32,6

## Продолжение таблицы 3.16

ВАШ в подгруппе	60-90 минут					% в подгруппе		
	увеличился	не изменился	снизился	ВСЕГО		увеличился	не изменился	снизился
2Л <sub>1</sub>	23	3	4	30	<0,00001	76,7	10,0	13,3
2Л <sub>2</sub>	22	1	12	35		62,9	2,9	34,3
2Л <sub>3</sub>	18	15	2	35		51,4	42,9	5,7
2Л <sub>4</sub>	12	12	10	34		35,3	35,3	29,4
2Л <sub>5</sub>	10	17	8	35		28,6	48,6	22,9
ВСЕГО	85	48	36	169		50,3	28,4	21,3

ВАШ в подгруппе	90-120 минут					% в подгруппе		
	увеличился	не изменился	снизился	ВСЕГО		увеличился	не изменился	снизился
2Л <sub>1</sub>	11	2	9	22	<0,00001	50,0	9,1	40,9
2Л <sub>2</sub>	6	0	22	28		21,4	0,0	78,6
2Л <sub>3</sub>	12	9	10	31		38,7	29,0	32,3
2Л <sub>4</sub>	9	14	11	34		26,5	41,2	32,4
2Л <sub>5</sub>	18	5	12	35		51,4	14,3	34,3
ВСЕГО	56	30	64	150		37,3	20,0	42,7

ВАШ в подгруппе	120-150 минут					% в подгруппе		
	увеличился	не изменился	снизился	ВСЕГО		увеличился	не изменился	снизился
2Л <sub>1</sub>	5	2	11	18	0,016	27,8	11,1	61,1
2Л <sub>2</sub>	9	1	14	24		37,5	4,2	58,3
2Л <sub>3</sub>	9	5	10	24		37,5	20,8	41,7
2Л <sub>4</sub>	7	9	8	24		29,2	37,5	33,3
2Л <sub>5</sub>	6	10	4	20		30,0	50,0	20,0
ВСЕГО	36	27	47	110		32,7	24,5	42,7

ВАШ в подгруппе	150-180 минут					% в подгруппе		
	увеличился	не изменился	снизился	ВСЕГО		увеличился	не изменился	снизился
2Л <sub>1</sub>	10	3	1	14	0,028	71,4	21,4	7,1
2Л <sub>2</sub>	8	7	5	20		40,0	35,0	25,0
2Л <sub>3</sub>	6	8	1	15		40,0	53,3	6,7
2Л <sub>4</sub>	7	6	6	19		36,8	31,6	31,6
2Л <sub>5</sub>	4	6	5	15		26,7	40,0	33,3
ВСЕГО	35	30	18	83		42,2	36,1	21,7

На каждом временном отрезке 5 подгрупп сравнивались по динамике интенсивности боли в терминах количества пациенток, у которых оценка по ВАШ выросла, не изменилась или снизилась между соседними этапами регистрации. Полученные вероятности ошибки «р» указывают на различие динамики ВАШ в этих терминах между всеми подгруппами на протяжении всего периода наблюдения от исходного до 180 минут после обезболивания. Исключение представляет только интервал между 15 и 30 минутами после обезболивания, где  $p= 0,097$ , однако здесь также можно говорить о тенденции различия динамики ВАШ между подгруппами (см. таблицу 3.17).

Таблица 3.17 Статистическая значимость различия распределения частот снижения/сохранения/увеличения интенсивности боли по ВАШ между 5-ю подгруппами пациенток на каждом интервале оценки уровня боли

Период времени (мин)	p	Статистическая значимость
15-30	0,097	не значимо
30-60	0,002	значимо
60-90	<0,0001	значимо
90-120	<0,0001	значимо
120-150	0,016	значимо
150-180	0,028	значимо

Полученная информация также представлена в таблицах 3.18–3.22 и для наглядности – на рисунках 3.14–3.18. По этим результатам можно отследить и проанализировать изменение интенсивности роста и снижения оценки по ВАШ в каждой подгруппе на протяжении всего периода наблюдения до 180 минут после начала обезболивания.

В течение первых 15 минут произошло снижение оценки интенсивности боли по ВАШ у всех пациенток во всех подгруппах, других вариантов динамики не наблюдалось.

Согласно данным, представленным в таблице 3.18, и диаграмме на рисунке 3.14 можно увидеть, что динамика оценки ВАШ в 2Л<sub>1</sub> подгруппе нестабильна и разнонаправлена на различных этапах после обезболивания. Подобная динамика

значений объясняется болюсным режимом введения местного анестетика с высокой частотой прорывных болей, что наглядно отражается на рисунке. В 2Л<sub>1</sub> подгруппе с 15 до 30 минут от начала обезболивания у половины пациентов происходит снижение баллов по ВАШ, тогда как за следующие 30 минут у 60% пациенток ВАШ растет, в течение первых 30 минут второго часа после обезболивания рост ВАШ наблюдался уже почти у 80% пациенток данной подгруппы. С 90 до 150 минут после обезболивания происходит снижение доли пациенток, у которых ВАШ возрастает, до 30%, однако за первые полчаса третьего часа после обезболивания доля таких пациенток снова становится значительной – 70%.

Таблица 3.18 Доля пациенток (в %) в 2Л<sub>1</sub> подгруппе, у которых оценка боли по ВАШ изменилась или осталась прежней на интервалах между регистрациями данных в период наблюдения от 15 до 180 минут от начала обезболивания

Отрезок между этапами (количество минут от начала обезболивания)	Оценка по ВАШ увеличилась, %	Оценка по ВАШ не изменилась, %	Оценка по ВАШ снизилась, %
15-30	5,7	42,9	51,4
30-60	62,9	22,9	14,3
60-90	76,7	10,0	13,3
90-120	50,0	9,1	40,9
120-150	27,8	11,1	61,1
150-180	71,4	21,4	7,1

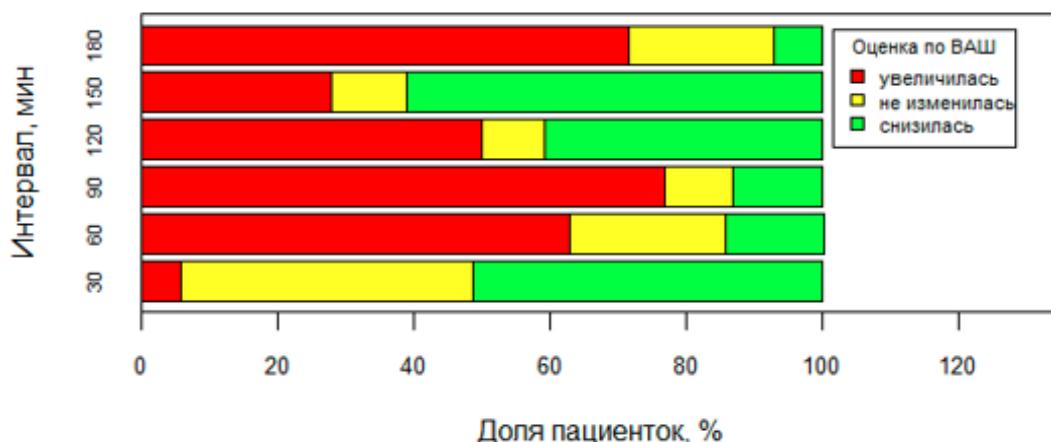


Рисунок 3.14 - Диаграмма изменения доли пациенток (в %) в 2Л<sub>1</sub> подгруппе с возрастающей, снижающейся или неизменной оценкой по ВАШ в интервалах между регистрациями данных от 15 до 180 минут после обезболивания (I период родов)

В 2Л<sub>2</sub> подгруппе рост оценки боли по ВАШ у значительного числа рожениц произошел в течение первых 30 минут второго часа от начала обезболивания (более 60%), однако за следующие 30 минут доля таких пациенток снизилась до 20% и далее не поднималась выше 40% до конца 3-го часа после обезболивания (см. таблицу 3.19, рисунок 3.15). Также необходимо отметить, что в течение второго часа после обезболивания и первой половины третьего часа почти у всех пациенток оценка боли претерпевала изменения – снижалась или повышалась, что не характерно для других рассматриваемых групп.

Таблица 3.19 Доля пациенток (в %) в 2Л<sub>2</sub> подгруппе, у которых оценка боли по ВАШ изменилась или осталась прежней на интервалах между регистрациями данных в период наблюдения от 15 до 180 минут от начала обезболивания

Отрезок между этапами (количество минут от начала обезболивания)	Оценка по ВАШ увеличилась, %	Оценка по ВАШ не изменилась, %	Оценка по ВАШ снизилась, %
15-30	2,9	48,6	48,6
30-60	22,9	22,9	54,3
60-90	62,9	2,9	34,3
90-120	21,4	0,0	78,6
120-150	37,5	4,2	58,3
150-180	40,0	35,0	25,0

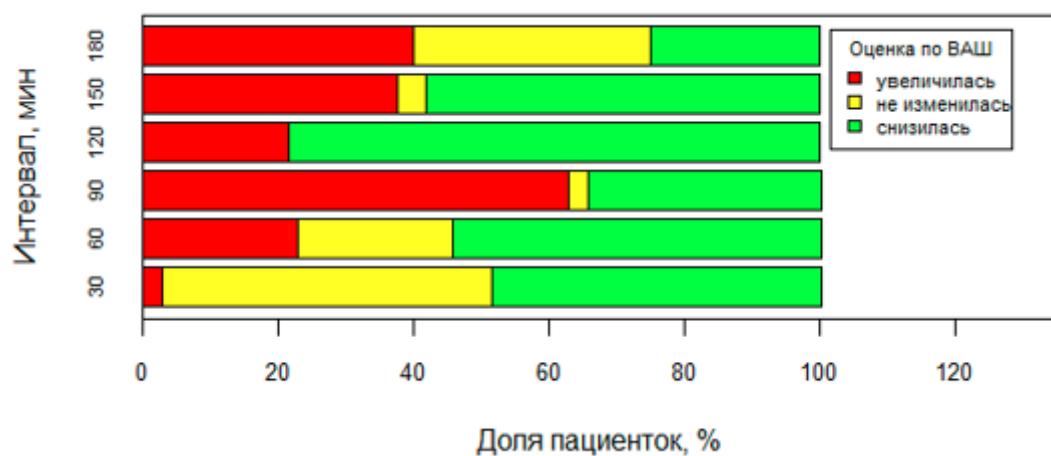


Рисунок 3.15 - Диаграмма изменения доли пациенток (в %) в 2Л<sub>2</sub> подгруппе с возрастающей, снижающейся или неизменной оценкой по ВАШ в интервалах между регистрациями данных от 15 до 180 минут после обезболивания (I период родов)

В 2Л<sub>3</sub> подгруппе также в течение первых 30 минут второго часа от начала обезболивания около половины пациенток отмечали рост интенсивности боли по ВАШ, и почти у половины пациенток оценка боли по ВАШ не изменилась. Снизилась оценка по ВАШ менее чем у 10% пациенток за указанный период. Начиная с 90 минут и до 180 минут после обезболивания рост оценки по ВАШ отмечался у 40% пациенток 2Л<sub>3</sub> подгруппы. От 150 до 180 минут после обезболивания снижение оценки по ВАШ отмечено менее чем у 10% пациенток данной подгруппы, более чем у половины пациенток оценка по ВАШ за этот период не изменилась (см. таблицу 3.20, рисунок 3.16).

Таблица 3.20 Доля пациенток (в %) в 2Л<sub>3</sub> подгруппе, у которых оценка боли по ВАШ изменилась или осталась прежней на интервалах между регистрациями данных в период наблюдения от 15 до 180 минут от начала обезболивания

Отрезок между этапами (количество минут от начала обезболивания)	Оценка по ВАШ увеличилась, %	Оценка по ВАШ не изменилась, %	Оценка по ВАШ снизилась, %
15-30	11,4	37,1	51,4
30-60	34,3	37,1	28,6
60-90	51,4	42,9	5,7
90-120	38,7	29,0	32,3
120-150	37,5	20,8	41,7
150-180	40,0	53,3	6,7

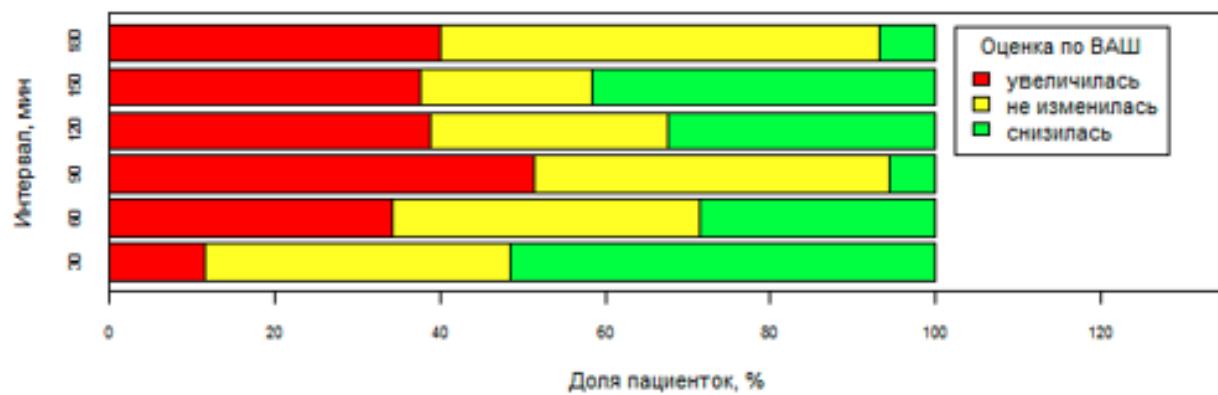


Рисунок 3.16 - Диаграмма изменения доли пациенток (в %) в 2Л<sub>3</sub> подгруппе с возрастающей, снижающейся или неизменной оценкой по ВАШ в интервалах между регистрациями данных от 15 до 180 минут после обезболивания  
(I период родов)

В 2Л<sub>4</sub> подгруппе, начиная со второго часа, доли пациенток, у которых увеличилась, снизилась или не изменилась оценка по ВАШ, были приблизительно одинаковыми, около 30%, на протяжении всего периода наблюдения до 180 минут после обезболивания (см. таблицу 3.21, рисунок 3.17).

Таблица 3.21 Доля пациенток (в %) в 2Л<sub>4</sub> подгруппе, у которых оценка боли по ВАШ изменилась или осталась прежней на интервалах между регистрациями данных в период наблюдения от 15 до 180 минут от начала обезболивания

Отрезок между этапами (количество минут от начала обезболивания)	Оценка по ВАШ увеличилась, %	Оценка по ВАШ не изменилась, %	Оценка по ВАШ снизилась, %
15-30	14,3	20,0	65,7
30-60	42,9	37,1	20,0
60-90	35,3	35,3	29,4
90-120	26,5	41,2	32,4
120-150	29,2	37,5	33,3
150-180	36,8	31,6	31,6

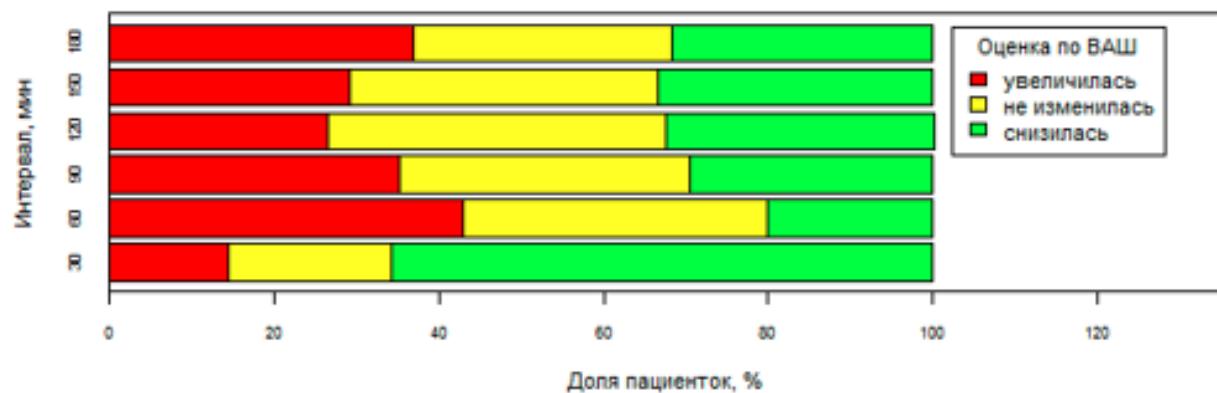


Рисунок 3.17 - Диаграмма изменения доли пациенток (в %) в 2Л<sub>4</sub> подгруппе с возрастающей, снижающейся или неизменной оценкой боли по ВАШ в интервалах между регистрациями данных от 15 до 180 минут после обезболивания  
(I период родов)

В 2Л<sub>5</sub> подгруппе доля пациенток, у которых отмечался рост оценки боли по ВАШ сохранялся приблизительно на уровне 30% на протяжении всего периода наблюдения за исключением временного отрезка 90-120 минут после обезболивания, когда эта доля возросла до 50%. При более детальном анализе

данного временного отрезка необходимо отметить, что средние значения оценки по ВАШ возрастили с  $20,9 \pm 8,1$  до  $22,6 \pm 10,9$  (см. таблицу 3.7), что характеризуется боль как «слабую» и не требующую введения дополнительного болюса анестетика. При анализе данных 2Л<sub>5</sub> подгруппы обращает на себя внимание существенный процент пациенток, у которых оценка боли по ВАШ не изменилась и довольно небольшой процент тех, у кого боль снизилась (приблизительно 20-30%) после первого часа (см. таблицу 3.22, рисунок 3.18).

Таблица 3.22 Доля пациенток (в %) в 2Л<sub>5</sub> подгруппе, у которых оценка боли по ВАШ изменилась или осталась прежней на интервалах между регистрациями данных в период наблюдения от 15 до 180 минут от начала обезболивания

Отрезок между этапами (количество минут от начала обезболивания)	Оценка по ВАШ увеличилась, %	Оценка по ВАШ не изменилась, %	Оценка по ВАШ снизилась, %
15-30	17,1	20,0	62,9
30-60	28,6	25,7	45,7
60-90	28,6	48,6	22,9
90-120	51,4	14,3	34,3
120-150	30,0	50,0	20,0
150-180	26,7	40,0	33,3

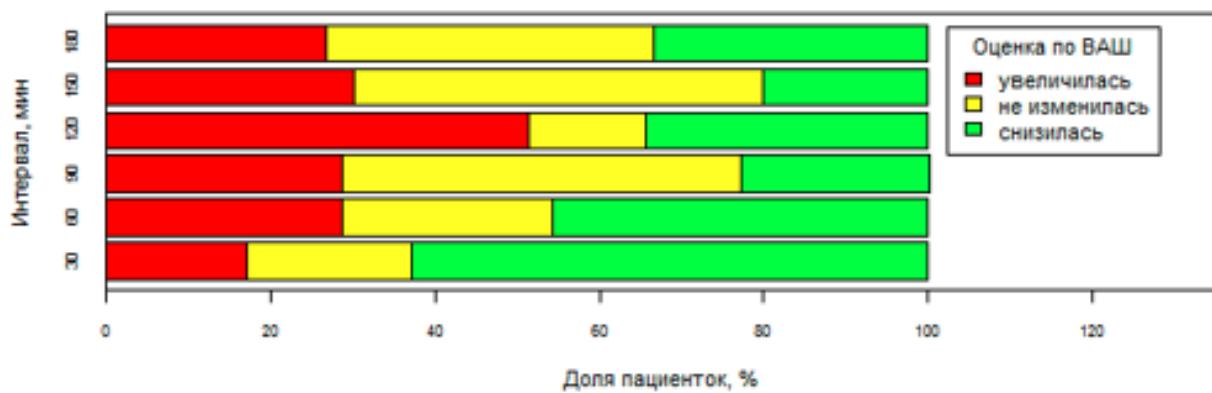


Рисунок 3.18 - Диаграмма изменения доли пациенток (в %) в 2Л<sub>5</sub> подгруппе с возрастающей, снижающейся или неизменной оценкой по ВАШ в интервалах между регистрациями данных от 15 до 180 минут после обезболивания (I период родов)

Необходимо отметить, что если объединить процент пациенток, у которых оценка боли по ВАШ снизилась или осталась неизменной (т.е. не увеличивалась от этапа к этапу), то этот показатель ведет себя более стабильно в 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах по сравнению с 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппами, что четко видно на диаграммах при их сравнении друг с другом и лишний раз подтверждает, что комбинированные режимы длительной эпидуральной анальгезии обеспечивают более последовательное эффективное обезболивание.

Таким образом, проведенный анализ полученных данных продемонстрировал, что комбинированные режимы эпидуральной анальгезии с применением низкой концентрации левобупивакаина обеспечивают более стабильную, последовательную и эффективную анальгезию I периода родов по сравнению с болюсными вариантами.

### **3.2.1.2 Оценка эффективности обезболивания II периода родов в зависимости от режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина**

С целью оценить изменение оценки боли по ВАШ во II периоде родов (при полном открытии и при потугах) относительно исходного уровня (в терминах: увеличилась, не изменилась или снизилась) был проведен сравнительный анализ баллов ВАШ для каждой роженицы. На этапе полного открытия, а также на этапе «потуги» в каждой подгруппе было подсчитано количество пациенток с каждым из 3-х вариантов динамики оценки по ВАШ. Результаты представлены в таблицах 3.23 и 3.24, а также на рисунках 3.19 и 3.20.

Таблица 3.23 Абсолютное число пациенток и их процент в подгруппе, у которых оценка интенсивности боли по ВАШ снизилась, не изменилась или увеличилась к этапу полного открытия по сравнению с исходным уровнем

Оценка по ВАШ в подгруппе	Исходный уровень - полное открытие, <i>n</i>				% в соответствующей подгруппе		
	увеличился	не изменился	снизился	ВСЕГО	увеличился	не изменился	снизился
2Л <sub>1</sub>	8	6	19	33	24,2	18,2	57,6
2Л <sub>2</sub>	0	1	32	33	0,0	3,0	97,0
2Л <sub>3</sub>	0	2	29	31	0,0	6,5	93,5
2Л <sub>4</sub>	0	3	30	33	0,0	9,1	90,9
2Л <sub>5</sub>	0	0	33	33	0,0	0,0	100,0
ВСЕГО	8	12	143	163	4,9	7,4	87,7

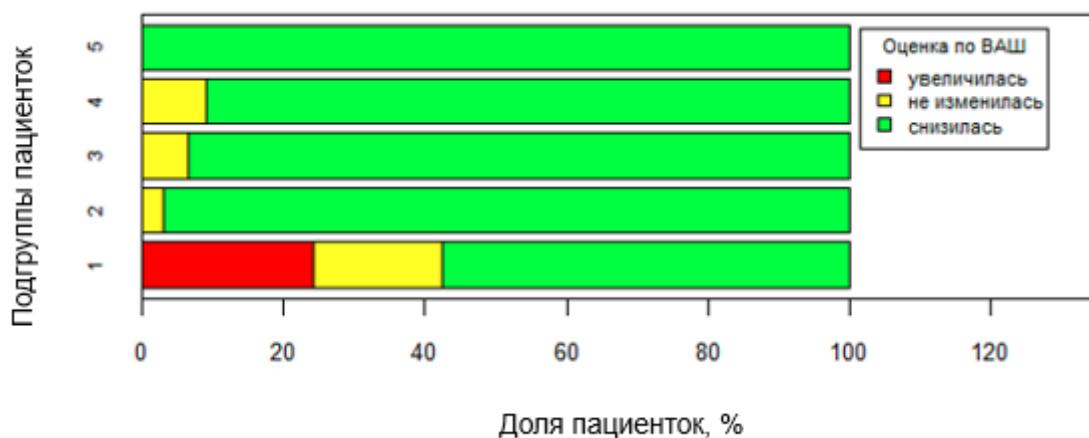


Рисунок 3.19 - Диаграмма изменения доли пациенток (в % от всей группы) возрастающей, снижающейся или неизменной оценкой по ВАШ к этапу полного открытия по сравнению с исходным уровнем

Результаты проведенного анализа указывают (см. таблицу 3.19, рисунок 3.23), что только в 2Л<sub>1</sub> подгруппе к этапу полного открытия почти у четверти рожениц интенсивность боли возросла по сравнению с исходным уровнем, почти у 20% она не изменилась, и лишь у 57% (чуть более половины) интенсивность боли снизилась. В остальных подгруппах не было пациенток, у которых к этому этапу интенсивность боли увеличилась. В 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгруппах чуть ниже 10% пациенток испытывали боль такой же интенсивности, как до обезболивания, в 2Л<sub>2</sub>

подгруппе лишь у 1 пациентки уровень боли не изменился, а в 2Л<sub>5</sub> подгруппе у всех без исключения рожениц интенсивность боли снизилась по сравнению с исходным уровнем.

Схожая картина наблюдалась на этапе потуг с той лишь разницей, что в 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгруппах доля пациенток, у которых уровень боли не изменился по сравнению с исходным, возросла до 12-13% (см. таблицу 3.20, рисунок 3.24).

Таблица 3.24 Абсолютное число пациенток и их процент в подгруппе, у которых оценка интенсивности боли по ВАШ снизилась, не изменилась или увеличилась к этапу потуг по сравнению с исходным уровнем

Оценка по ВАШ в подгруппе	Исходный уровень - потуги, <i>n</i>			% в соответствующей подгруппе			
	увеличил ся	не изменил ся	снизи л ся	ВСЕ ГО	увеличил ся	не изменился	снизил ся
2Л <sub>1</sub>	8	6	19	33	24,2	18,2	57,6
2Л <sub>2</sub>	0	1	32	33	0,0	3,0	97,0
2Л <sub>3</sub>	0	4	27	31	0,0	12,9	87,1
2Л <sub>4</sub>	0	4	30	34	0,0	11,8	88,2
2Л <sub>5</sub>	0	0	33	33	0,0	0,0	100,0
ВСЕГО	8	15	141	164	4,9	9,1	86,0

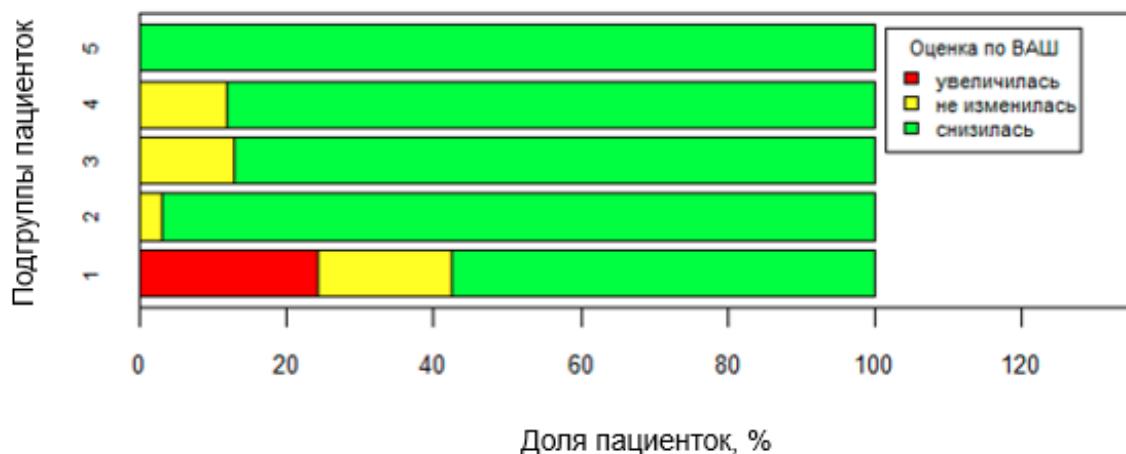


Рисунок 3.20 - Диаграмма изменения доли пациенток (в % от всей группы) возрастающей, снижающейся или неизменной оценкой по ВАШ к этапу потуг по сравнению с исходным уровнем

К этапу полного открытия среднее значение роста интенсивности боли в 2Л<sub>1</sub> подгруппе составило  $15,8 \pm 7,1$  баллов ( $M \pm StD$ ) или  $24,3 \pm 10,8\%$  от исходного уровня. К этапу потуг в этой же подгруппе рост интенсивности боли был таким же, как на этапе полного открытия, то есть после повышения не изменился.

В таблицах 3.25 и 3.26 представлены результаты в баллах и процентах (%), указывающие на сколько в среднем снизилась боль к этапам полного открытия и потуг у пациенток в каждой подгруппе относительно исходного уровня.

Таблица 3.25 Результаты в баллах, указывающие на сколько в среднем снизилась боль к этапам полного открытия и потуг у пациенток в каждой подгруппе

Подгруппа	К этапу полного раскрытия	К этапу потуг
2Л <sub>1</sub>	$26,7 \pm 12,2$	$26,7 \pm 12,2$
2Л <sub>2</sub>	$37,0 \pm 13,7$	$37,0 \pm 13,7$
2Л <sub>3</sub>	$37,2 \pm 19,6$	$29,8 \pm 12,4$
2Л <sub>4</sub>	$40,0 \pm 16,9$	$39,8 \pm 17,3$
2Л <sub>5</sub>	$37,3 \pm 16,4$	$35,6 \pm 17,6$

Таблица 3.26 Результаты в процентах (%), указывающие на сколько в среднем снизилась боль к этапам полного открытия и потуг у пациенток в каждой подгруппе

Подгруппа	К этапу полного раскрытия	К этапу потуг
2Л <sub>1</sub>	$32,9 \pm 12,2$	$32,9 \pm 12,5$
2Л <sub>2</sub>	$41,5 \pm 13,7$	$41,5 \pm 12,7$
2Л <sub>3</sub>	$47,3 \pm 12,4$	$37,6 \pm 11,4$
2Л <sub>4</sub>	$51,8 \pm 17,3$	$51,0 \pm 15,8$
2Л <sub>5</sub>	$52,2 \pm 17,6$	$49,1 \pm 15,4$

Можно видеть, что наибольшее среднее снижение интенсивности боли к обоим этапам было достигнуто в 2Л<sub>2</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах как в абсолютных, так и в относительных единицах. Наименьшее среднее снижение интенсивности боли отмечалось в 2Л<sub>1</sub> подгруппе.

Таким образом, проведенный анализ полученных данных продемонстрировал, что наибольшее снижение интенсивности боли во II периоде родов среди комбинированных режимов эпидуральной анальгезии (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) было достигнуто только в 2Л<sub>5</sub> подгруппе (PCEA+PIEB, левобупивакаин 0,625 мг/мл) как в абсолютных, так и в относительных единицах.

### **3.2.1.3 Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на динамику моторного блока**

Исследование частоты моторного блока (МБ) по шкале Bromage показало, что во всех подгруппах на этапах исследования данная оценка принимала значения 0 или 1. Оценка по шкале Bromage, равная 1, была принята за наличие моторного блока (пациентка может поднять и удерживать согнутую в колене ногу, однако не может встать и ходить), 0 рассматривалась, как его отсутствие. Данные, отмеченные на этапе «270 минут после обезболивания» были исключены из исследования, поскольку объемы выборок в группах были недостаточны для статистической обработки, либо данные полностью отсутствовали. Абсолютная частота МБ была равна количеству пациенток в группе, которые на конкретном этапе исследования имели 1 балл по шкале Bromage, относительная частота рассчитывалась как отношение абсолютной частоты к общему количеству пациенток в данной группе, отмеченных на данном этапе исследования.

Динамика абсолютной частоты МБ представлена в таблице 3.27. Поскольку число пациенток в подгруппах сокращалось по мере удаления от начальной временной точки, то общее количество пациенток в каждой подгруппе также оценивалось на каждом этапе исследования, результаты представлены в таблице 3.28. Результаты, отраженные в таблицах 3.27 и 3.28, были использованы для расчета относительной частоты МБ на каждом этапе исследования внутри каждой группы пациенток. Полученные значения относительных частот представлены в таблице 3.29.

Таблица 3.27 Динамика абсолютной частоты (количество случаев) моторного блока в 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгруппах

Подгруппа	15'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	Потуги
2Л <sub>1</sub>	0	9	11	18	12	3	2	0	0	3
2Л <sub>2</sub>	0	0	1	1	11	17	2	1	1	0
2Л <sub>3</sub>	0	0	0	1	7	2	3	2	2	2
2Л <sub>4</sub>	2	0	0	0	0	0	0	0	4	2
2Л <sub>5</sub>	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0

Таблица 3.28 Общее количество пациенток в 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгруппах на каждом этапе исследования

Подгруппа	15'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	Потуги
2Л <sub>1</sub>	35	35	35	32	15	9	2	0	0	34
2Л <sub>2</sub>	35	35	35	34	26	23	17	12	9	33
2Л <sub>3</sub>	35	35	35	35	33	20	14	6	4	33
2Л <sub>4</sub>	35	35	35	35	33	25	18	12	10	34
2Л <sub>5</sub>	35	35	35	35	35	18	14	11	10	32

Таблица 3.29 Динамика относительной частоты моторного блока в 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгруппах

Подгруппа	15'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	Потуги
2Л <sub>1</sub>	0,0	25,7	31,4	56,3	80,0	33,3	100,0	--	--	8,8
2Л <sub>2</sub>	0,0	0,0	2,9	2,9	42,3	73,9	11,8	8,3	11,1	0,0
2Л <sub>3</sub>	0,0	0,0	0,0	2,9	21,2	10,0	21,4	33,3	50,0	6,1
2Л <sub>4</sub>	5,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	40,0	5,9
2Л <sub>5</sub>	0,0	0,0	0,0	0,0	8,6	5,6	7,1	0,0	0,0	0,0

Относительная частота МБ была введена для того, чтобы можно было корректно сравнить динамику частоты МБ между подгруппами в течение всего периода наблюдения. В абсолютных числах это сделать нельзя, поскольку общий объем подгрупп сокращается в процессе исследования с разной скоростью. Динамика относительной частоты МБ во всех 5-ти подгруппах представлена на рисунке 3.21.

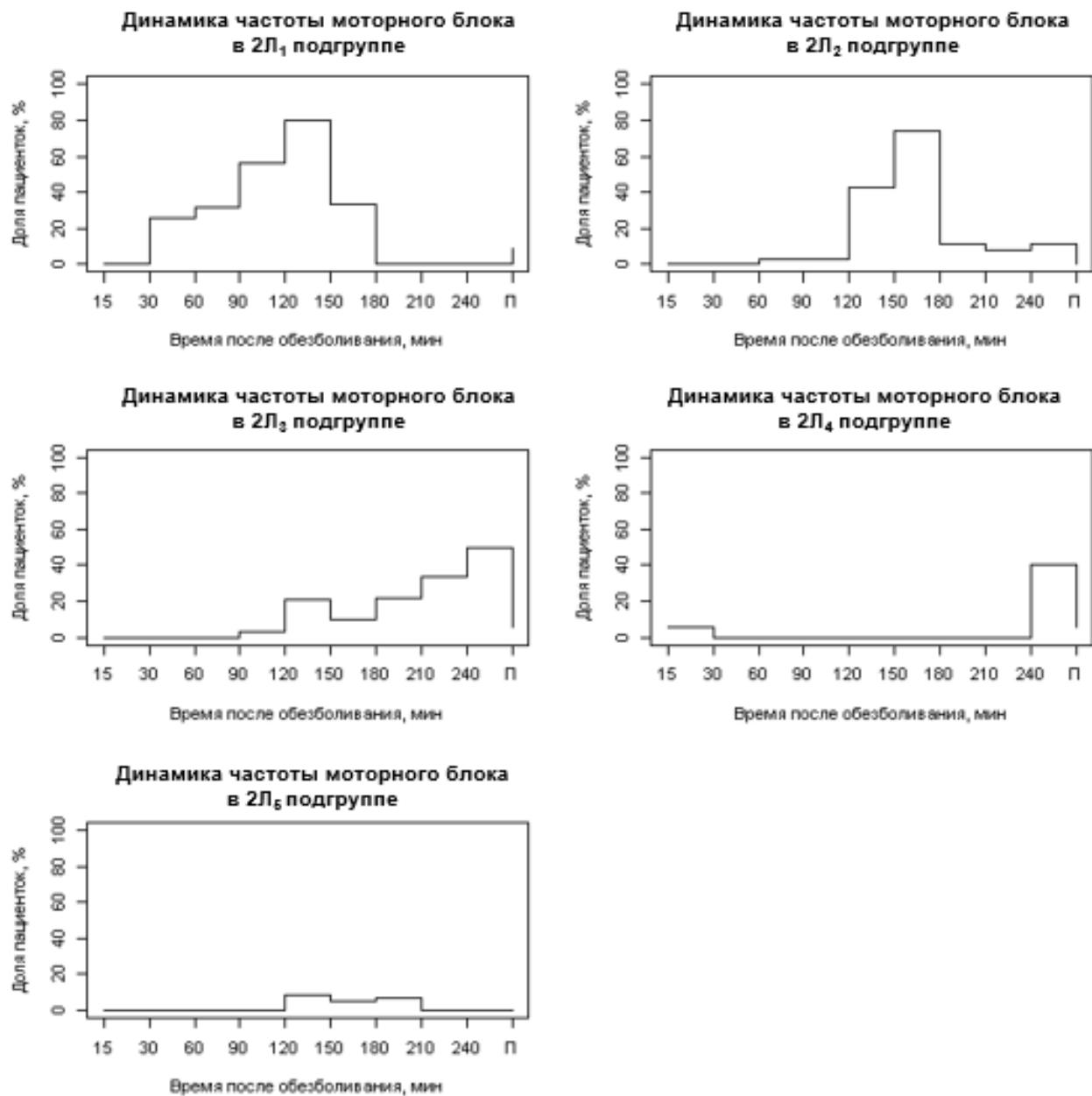


Рисунок 3.21 - Динамика относительной частоты моторного блока в 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгруппах в течение периода наблюдения и на этапе потуг (ось абсцисс – время после начала обезболивания, «П» - этап наблюдения «потуги»)

Наибольшая частота МБ наблюдалась в 2Л<sub>1</sub> подгруппе к 120-й минуте и отмечена у 80% пациенток. 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 (время потуг рассматривается отдельно), однако необходимо отметить, что применение более

концентрированного раствора левобупивакаина ( $2\text{L}_3$  подгруппа) приводило к появлению моторного блока уже к 90-й минуте и последующему нарастанию ко 2 периоду родов. Применение минимальной концентрации раствора местного анестетика при комбинированном режиме введения ( $2\text{L}_4$  подгруппа) не исключало развитие моторного блока, однако было отмечено значительно позже к 240-й минуте. В  $2\text{L}_5$  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  $2\text{L}_2$  и  $2\text{L}_5$  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. Сравнение динамики относительных частот МБ между  $2\text{L}_4$  (PCEA+CEI) и  $2\text{L}_5$  (PCEA+PIEB) подгруппами, для обезболивания которых использовалась минимальная концентрация левобупивакаина (0,625 мг/мл), представлено на рисунке 3.22.

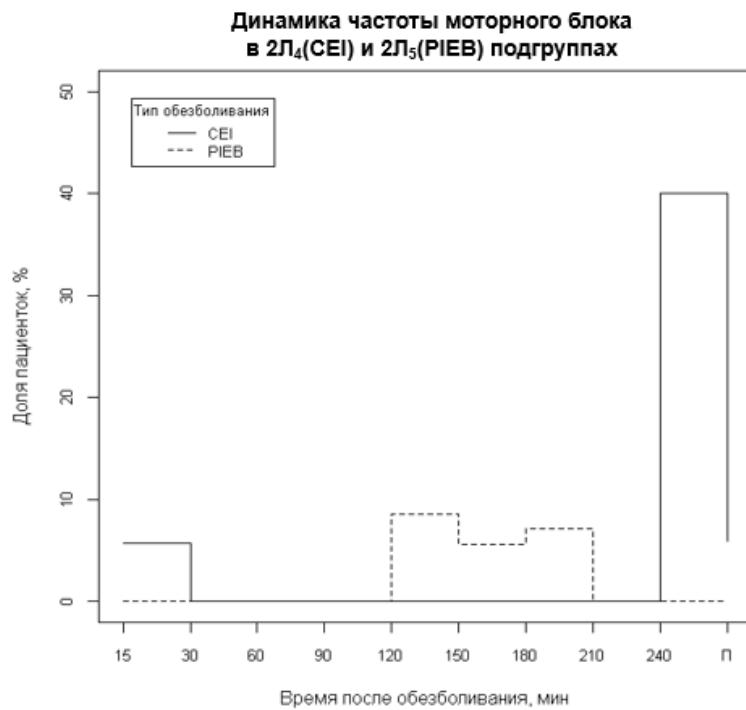


Рисунок 3.22 - Сравнение динамики относительной частоты моторного блока между  $2\text{L}_4$  и  $2\text{L}_5$  подгруппами в течение периода наблюдения и на этапе потуг (ось абсцисс – время после начала обезболивания, «П» - этап наблюдения «потуги»)

Как видно на рисунке 3.22, динамика относительной частоты МБ в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах различна. Через 15' после начала обезболивания частота МБ в 2Л<sub>4</sub> подгруппе составляет примерно 6%, тогда как в 2Л<sub>5</sub> подгруппе она равна «0» вплоть до 120-й минуты. Далее от 120 до 210 минуты частота МБ в 2Л<sub>5</sub> подгруппе не превышает 10%, а частота МБ в 2Л<sub>4</sub> подгруппе остается на «0» от 30-й до 240-й минуты. К 240 минуте частоты МБ в 2Л<sub>4</sub> подгруппе возрастает до 40%, тогда как в 2Л<sub>5</sub> подгруппе она по-прежнему остается нулевой. Однако в точках измерения от 210 до 240 (270) минут число пациенток, оставшихся в подгруппах, значительно сокращается, поэтому провести надежные статистические расчеты с проверкой статистических гипотез не представляется возможным. На этапе потуг почти 6% пациенток 2Л<sub>4</sub> подгруппы отмечали наличие МБ, тогда как в 2Л<sub>5</sub> подгруппе таковых не было.

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.

### **3.2.1.4 Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии на динамику уровня сенсорного блока (сравнение 2Л<sub>4</sub> (СЕI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгрупп)**

Было проведено сравнительное исследование динамики сенсорного блока между 2Л<sub>4</sub> (СЕI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппами, использующими для обезболивания минимальную концентрацию левобупивакаина (0,625 мг/мл). Наблюдение проводилось в течение 240 минут с начала обезболивания, а также на этапе полного открытия маточного зева.

Таблица 3.30 Сравнение динамики средних значений уровня сенсорного блока между 2Л<sub>4</sub> (CEI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппами на протяжении всего периода наблюдения

Время от начала обезболивания, мин	2Л <sub>4</sub> (CEI) подгруппа		2Л <sub>5</sub> (PIEB) подгруппа		p
	n	M±StD	n	M±StD	
15	35	9,2 ± 1,0	35	8,1 ± 1,3	0,0004
30	35	8,3 ± 1,0	35	6,1 ± 1,3	<0,00001
60	35	8,1 ± 0,8	35	5,2 ± 1,2	<0,00001
90	34	8,3 ± 0,8	35	4,9 ± 1,0	<0,00001
120	34	8,1 ± 0,6	35	5,4 ± 1,0	<0,00001
150	30	8,3 ± 0,8	19	5,2 ± 1,3	<0,00001
180	19	8,4 ± 0,7	14	4,4 ± 0,6	<0,00001
210	12	9,3 ± 1,2	8	5,1 ± 0,4	<0,00001
240	8	8,9 ± 0,4	7	4,4 ± 0,8	<0,00001
270	0	-----	6	5,8 ± 0,4	-----
Π*	35	8,9 ± 0,7	32	5,8 ± 0,7	<0,00001

\* Π – этап полного открытия

Результаты, приведенные в таблице 3.30, указывают, что в 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппе оценка сенсорного блока у пациенток была статистически значимо выше уже через 15' после начала обезболивания и оставалась таковой до конца периода наблюдения, включая этап полного раскрытия. Различия средних значений оценок сенсорного блока между указанными подгруппами в каждой точке регистрации были статистически значимыми (см. таблицу 3.30). На рисунке 3.23 графически отражены тренды динамики средних значений оценки сенсорного блока обеих исследуемых подгрупп.

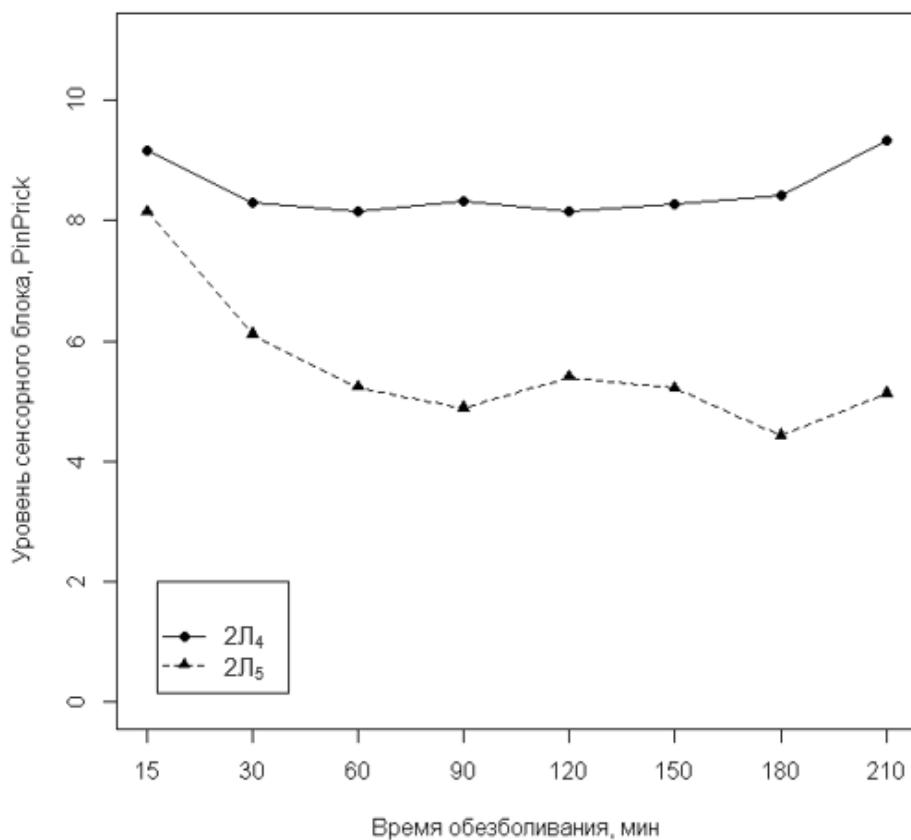


Рисунок 3.23 - Сравнение динамики средних значений уровня сенсорного блока между 2Л<sub>4</sub> (CEI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппами за весь период наблюдения

Отчетливо видно, что существенное различие средних не только сохраняется на протяжении всего периода наблюдения, но также увеличивается по мере увеличения времени, прошедшего с начала обезболивания.

Графики динамики распределений уровня сенсорного блока в 2Л<sub>4</sub> (CEI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппах (см. рисунок 3.24) показывают, что, начиная со 120-й минуты, значения сенсорного блока у пациенток в 2Л<sub>4</sub> (CEI) подгруппе не поднимались выше уровня Th7, тогда как в 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппе они не опускались ниже указанного уровня в этих же временных точках. В целом распределение оценок уровня сенсорного блока у пациенток 2Л<sub>4</sub> (CEI) подгруппы было очень стабильным на протяжении всего периода наблюдения. Начиная с 30 минут от начала обезболивания, медиана оставалась равной Th8 вплоть до 180-й минуты и в целом достигала уровень, равный Th9 только на 15-й и на 210-й минуте после обезболивания (см. рисунок 3.24). Однако медиана уровня

сensорного блока в подгруппе PIEB стремительно поднималась с 15-й по 60-ю минуту с уровня Th8 до Th5, а затем то увеличивалась, то уменьшалась на протяжении всего периода наблюдения. Наиболее высокие значения уровня сенсорного блока, равные Th4, наблюдались у половины пациенток 2Л<sub>5</sub> подгруппы к 180-й минуте, тогда как в этой временной точке у всех пациенток 2Л<sub>4</sub> подгруппы уровень сенсорного блока был не выше Th8 (см. рисунок 3.24).

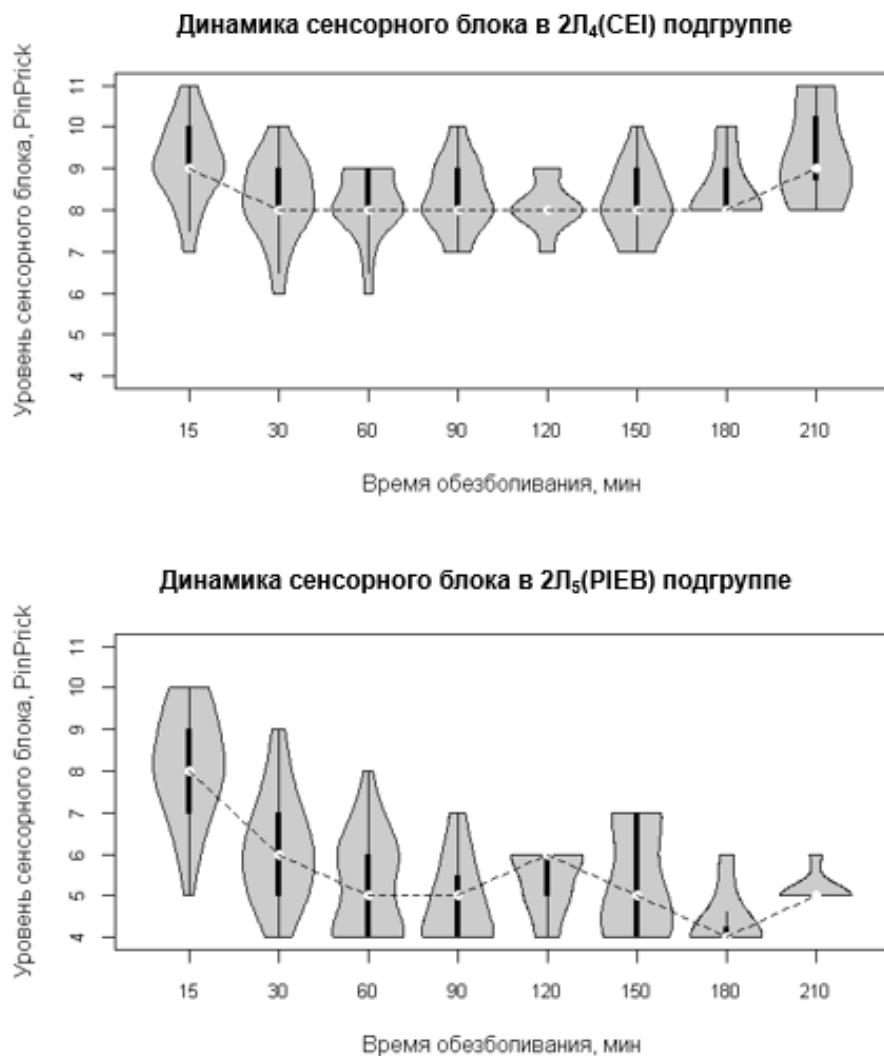


Рисунок 3.24 - Сравнение динамики распределений уровня сенсорного блока между 2Л<sub>4</sub> (CEI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппами за весь период наблюдения

На этапе полного открытия (таблица 3.31) интервалы и распределения оценок уровня сенсорного блока в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах были совершенно

различны. В 2Л<sub>4</sub> (CEI) подгруппе медиана и интерквартильный размах составили 9,0 (8,0; 9,0), тогда как в 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппе эти же статистики составили 6,0 (5,0; 6,0).

Таблица 3.31 Сравнение динамики медиан и интерквартильных размахов уровня сенсорного блока между 2Л<sub>4</sub> (CEI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппами на протяжении всего периода наблюдения

Время от начала обезболивания, мин	2Л <sub>4</sub> (CEI)		2Л <sub>5</sub> (PIEB)		p
	n	M ± StD	n	M ± StD	
15	35	9,0 (9,0; 10,0)	35	8,0 (7,0; 9,0)	0,0004
30	35	8,0 (8,0; 9,0)	35	6,0 (5,0; 7,0)	<0,00001
60	35	8,0 (8,0; 9,0)	35	5,0 (4,0; 6,0)	<0,00001
90	34	8,0 (8,0; 9,0)	35	5,0 (4,0; 6,0)	<0,00001
120	34	8,0 (8,0; 9,0)	35	6,0 (5,0; 6,0)	<0,00001
150	30	8,0 (8,0; 9,0)	19	5,0 (4,0; 7,0)	<0,00001
180	19	8,0 (8,0; 9,0)	14	4,0 (4,0; 5,0)	<0,00001
210	12	9,0 (8,5; 10,5)	8	5,0 (5,0; 5,0)	<0,00001
240	8	9,0 (9,0; 9,0)	7	4,0 (4,0; 5,0)	<0,00001
270	0	-----	6	6,0 (6,0; 6,0)	-----
П*	35	9,0 (8,0; 9,0)	32	6,0 (5,0; 6,0)	<0,00001

\* П – этап полного открытия

Графики на рисунках 3.25–3.27 наглядно демонстрируют существенные различия динамики уровня сенсорного блока в подгруппах 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> на протяжении периода наблюдения от 15-й до 150-й минуты. В последующих временных точках (>150') недостаточны объемы выборок, чтобы применить данный графический метод. Видно, что на 15-й минуте после начала обезболивания значения уровня сенсорного блока в 2Л<sub>4</sub> (CEI) подгруппе располагаются компактно, и нет ни одного выше Th7, тогда как в 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппе распределение значений растянуто от Th4 до Th10 с пиком частоты на Th7. Далее с течением времени распределение уровня сенсорного блока в подгруппе PIEB сдвигается в сторону высоких значений, тогда как в подгруппе CEI оно остается в пределах Th7-Th10 с перемещением пика частоты в сторону более низких значений по мере удаления от начала обезболивания (см. рисунок 3.27).

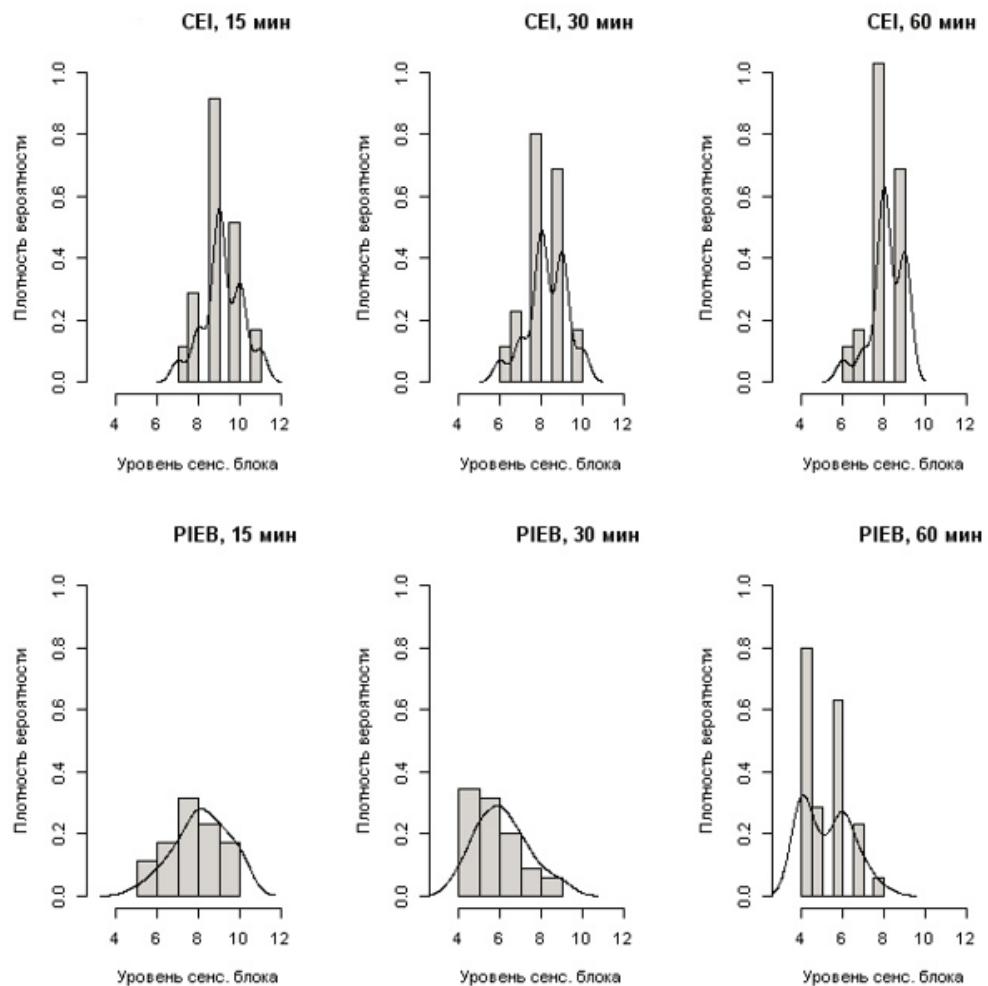


Рисунок 3.25 - Сравнение уровней сенсорного блока (по методу Pin Prick) между 2Л<sub>4</sub> (CEI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппами на этапе от 15' до 60' после обезболивания

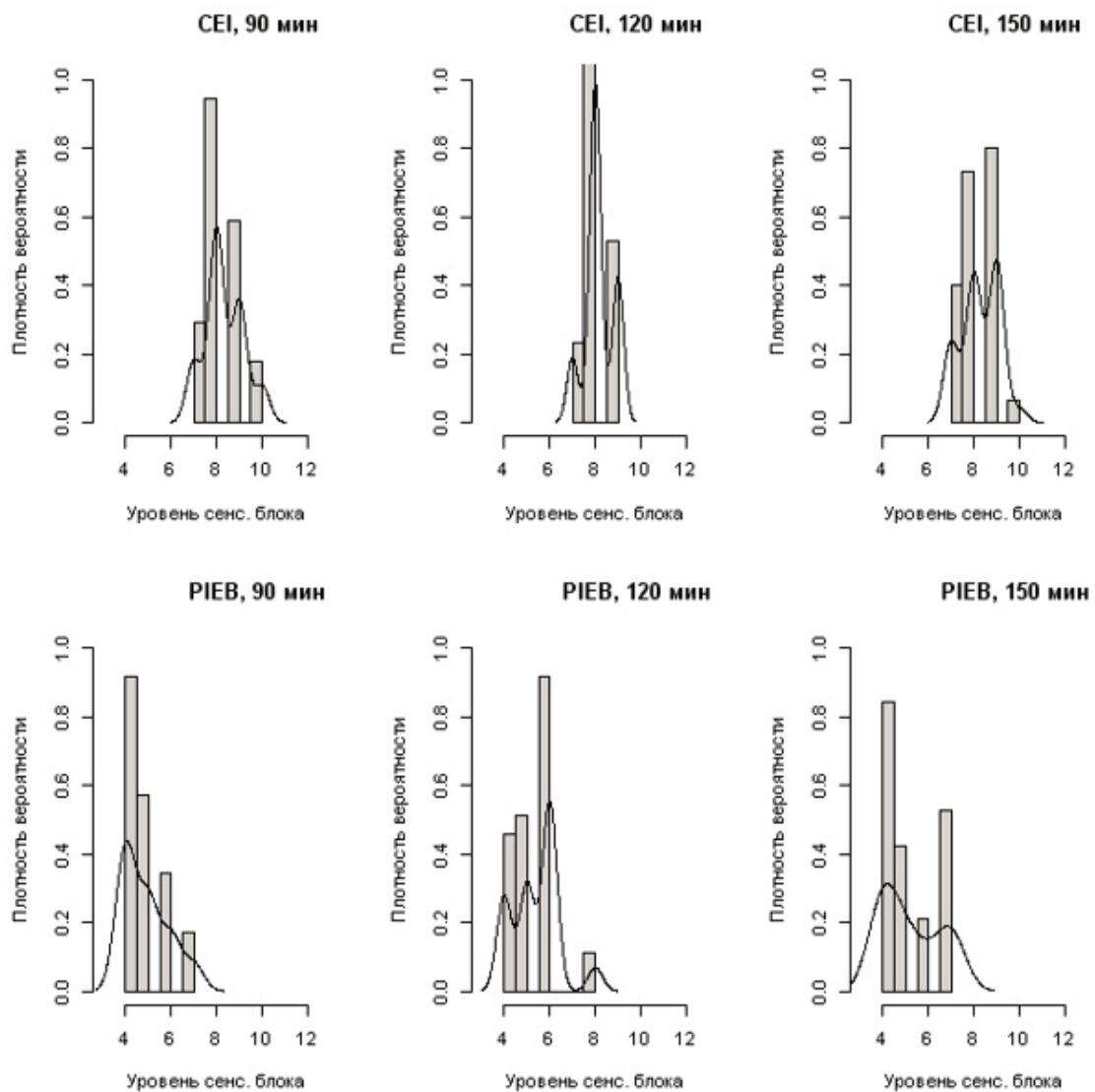


Рисунок 3.26 - Сравнение уровней сенсорного блока (по методу Pin Prick) между 2Л<sub>4</sub> (CEI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппами на этапе от 90' до 150' после обезболивания

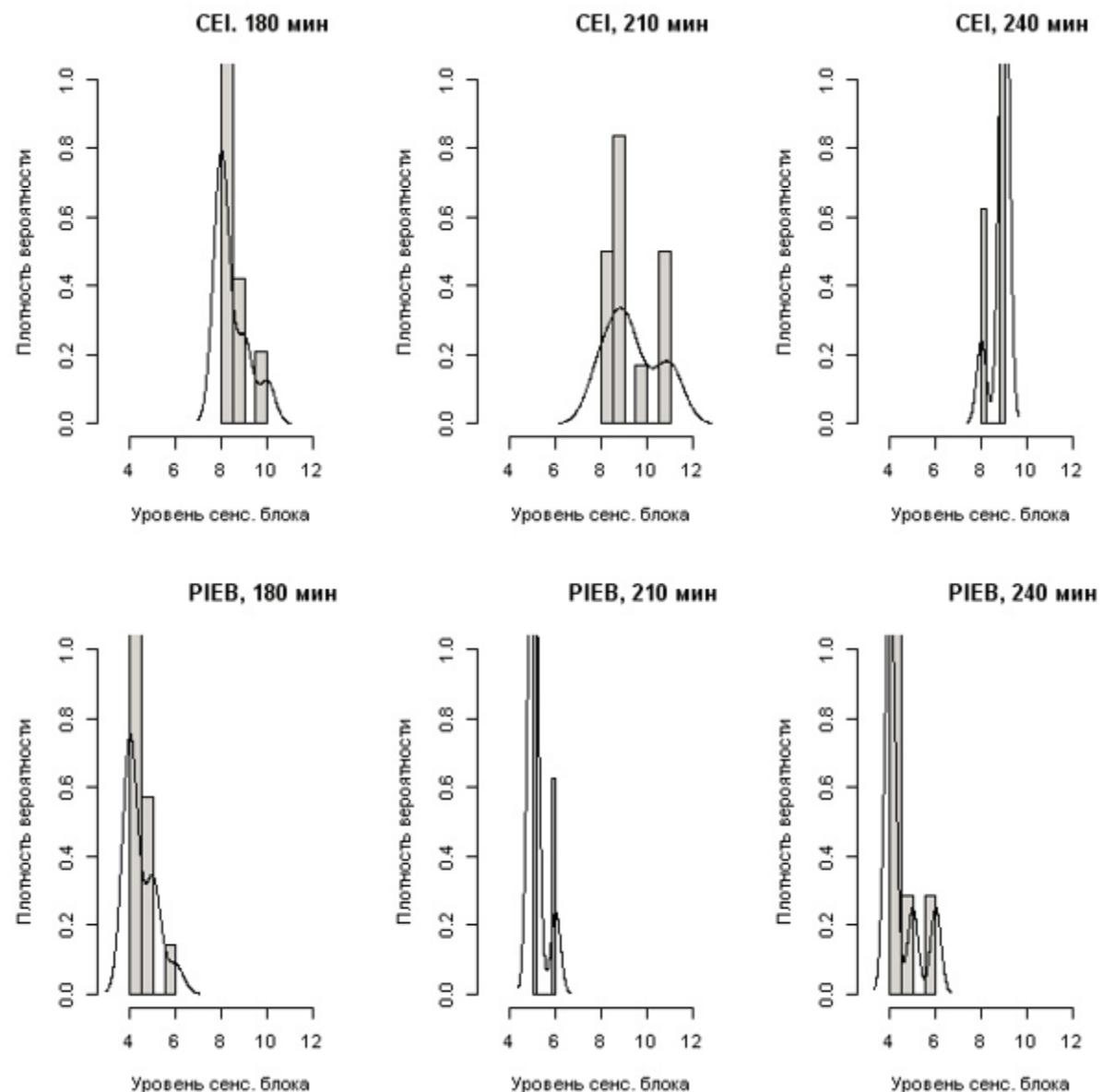


Рисунок 3.27 - Сравнение уровней сенсорного блока (по методу Pin Prick) между 2Л<sub>4</sub> (CEI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппами на этапе от 180' до 240' после обезболивания

На этапе полного открытия интервалы и распределения оценок уровня сенсорного блока в группах CEI и PIEB полностью расходятся (см. рисунок 3.28).

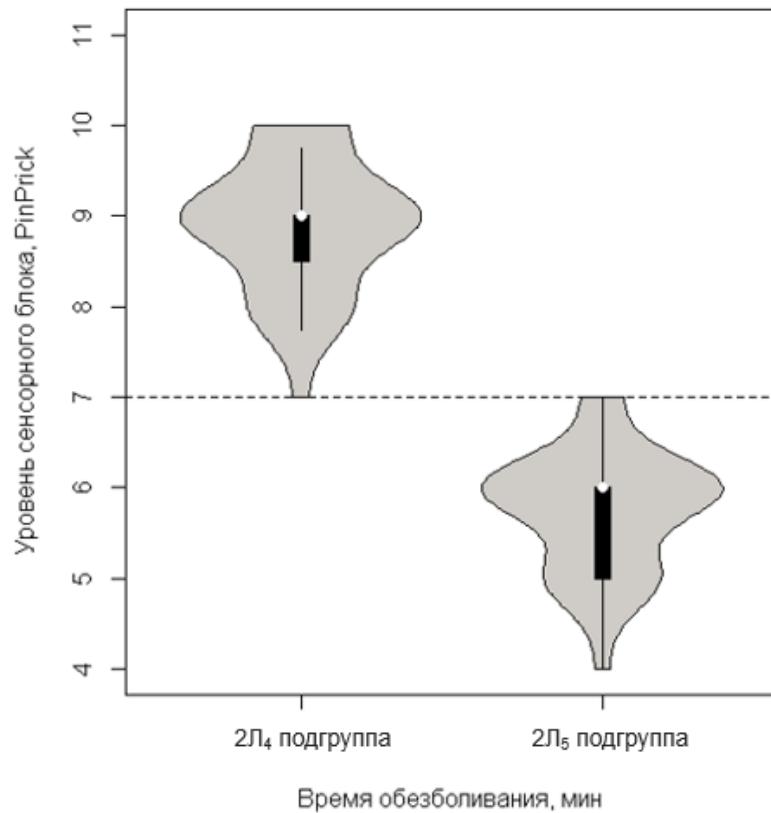


Рисунок 3.28 - Сравнение уровней сенсорного блока на этапе полного открытия между 2Л<sub>4</sub> (CEI) и 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппами

На данном этапе в 2Л<sub>4</sub> (CEI) подгруппе нет ни одной пациентки с уровнем сенсорного блока выше Th7, тогда как в 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппе у всех пациенток зарегистрированы значения уровня сенсорного блока Th7 и выше, и нет ни одной с оценкой ниже Th7. Медиана и пик частоты оценок уровня сенсорного блока в 2Л<sub>4</sub> подгруппе находятся на уровне Th9, тогда как эти же статистики в 2Л<sub>5</sub> подгруппе равны 6Th (см. рисунок 3.28).

Таким образом, режим PIEB характеризовался достоверно более высоким уровнем сенсорного блока по сравнению с непрерывной эпидуральной инфузией, при этом за счет комбинации с РСЕА-болясами с коротким локаут-интервалом (10 минут), поддерживался стабильно высоким на протяжении всего исследования, что и обеспечило эффективную анальгезию в первом и втором периодах родов.

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

В исследуемых 5-ти подгруппах были проведены расчетные процедуры для оценки статистических параметров средней тенденции и вариабельности следующих характеристик динамики родовой деятельности:

- Период I (продолжительность);
- Период II (продолжительность от полного ОМЗ до рождения ребенка);
- Период II потуги (продолжительность);
- Период III (продолжительность);
- Общая продолжительность;
- Средняя скорость ОМЗ;
- Объем кровопотери в родах.

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» (см. таблицы 3.32, 3.33, рисунок 3.29). Максимальная продолжительность «Периода II» отмечена для рожениц 2Л<sub>3</sub> подгруппы (режим РСЕА+СЕI, левобупивакайн 1,25 мг/мл),  $p<0,0001$  (см. таблицу 3.32 и рисунок 3.29). Особенno 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 ( $p=0,119$ ).

Таблица 3.32 Сравнение средних значений и статистическая достоверность различия распределений исследуемых показателей между 5-ю 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>	
Период I, мин, мин	415,0 (132,3)	474,1 (138,3)	430,0 (120,8)	415,1 (121,2)	417,9 (137,5)	0,319
Период II, мин	59,4 (57,2)	68,3 (30,9)	73,1 (35,0)	63,5 (30,4)	60,8 (35,0)	<0,0001
Период II потуги, мин	23,9 (14,8)	16,4 (7,9)	23,9 (14,8)	14,8 (6,1)	14,6 (5,5)	<0,0001
Период III, мин	9,0 (8,8)	6,1 (4,5)	5,3 (1,2)	6,6 (4,9)	6,6 (4,7)	0,119
Общая прод-ть, мин	443,4 (140,2)	503,1 (148,5)	471,7 (123,9)	440,3 (122,8)	426,6 (114,4)	0,199
Средняя скорость ОМЗ, см/ч	2,2 (0,6)	1,9 (0,4)	1,8 (0,3)	1,9 (0,5)	2,1 (0,5)	0,045
Объем кровопотери, мл	262,9 (155,9)	250,0 (200,8)	252,9 (199,2)	197,1 (88,2)	244,1 (199,2)	0,162

Таблица 3.33 Сравнение средних тенденций и вариабельности исследуемых показателей между 5-ю подгруппами

Исходы	Подгруппы	Медиана	Q1	Q3	Min	Max
Период I	2Л <sub>1</sub>	412,5	300,0	480,0	240,0	680,0
	2Л <sub>2</sub>	450,0	350,0	600,0	285,0	720,0
	2Л <sub>3</sub>	420,0	355,0	480,0	205,0	700,0
	2Л <sub>4</sub>	405,0	310,0	495,0	210,0	675,0
	2Л <sub>5</sub>	410,0	315,0	500,0	200,0	768,0
Период II	2Л <sub>1</sub>	32,5	20,0	77,5	10,0	180,0
	2Л <sub>2</sub>	70,0	40,0	80,0	20,0	150,0
	2Л <sub>3</sub>	70,0	40,0	90,0	25,0	150,0
	2Л <sub>4</sub>	57,5	40,0	75,0	15,0	140,0
	2Л <sub>5</sub>	60,0	30,0	80,0	15,0	150,0
Период II потуги	2Л <sub>1</sub>	20,0	10,0	30,0	10,0	60,0
	2Л <sub>2</sub>	15,0	10,0	20,0	10,0	40,0
	2Л <sub>3</sub>	20,0	10,0	30,0	10,0	60,0
	2Л <sub>4</sub>	13,5	10,0	20,0	5,0	30,0
	2Л <sub>5</sub>	15,0	10,0	17,5	7,0	30,0

## Продолжение таблицы 3.33

Исходы	Подгруппы	Медиана	Q1	Q3	Min	Max
Период III	2Л <sub>1</sub>	5,0	5,0	8,5	5,0	40,0
	2Л <sub>2</sub>	5,0	5,0	5,0	5,0	30,0
	2Л <sub>3</sub>	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0
	2Л <sub>4</sub>	5,0	5,0	5,0	5,0	30,0
	2Л <sub>5</sub>	5,0	5,0	5,0	5,0	30,0
Общая прод-ть	2Л <sub>1</sub>	447,5	325,0	495,0	240,0	735,0
	2Л <sub>2</sub>	477,5	390,0	620,0	305,0	840,0
	2Л <sub>3</sub>	450,0	375,0	575,0	245,0	720,0
	2Л <sub>4</sub>	445,0	330,0	520,0	245,0	700,0
	2Л <sub>5</sub>	402,5	347,5	497,5	245,0	730,0
Средняя скорость ОМЗ	2Л <sub>1</sub>	2,0	2,0	3,0	1,0	3,0
	2Л <sub>2</sub>	2,0	1,7	2,0	1,1	2,5
	2Л <sub>3</sub>	2,0	1,7	2,0	1,2	2,5
	2Л <sub>4</sub>	2,0	1,5	2,0	1,1	3,0
	2Л <sub>5</sub>	2,0	1,7	2,1	1,1	3,0
Объем кровопотери	2Л <sub>1</sub>	200,0	150,0	300,0	150,0	800,0
	2Л <sub>2</sub>	200,0	150,0	250,0	100,0	800,0
	2Л <sub>3</sub>	200,0	150,0	250,0	100,0	900,0
	2Л <sub>4</sub>	200,0	150,0	200,0	150,0	600,0
	2Л <sub>5</sub>	200,0	150,0	200,0	100,0	900,0

Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), Min – минимальное значение, Max – максимальное значение.

Различие средних значений и медиан «Общей продолжительности» родов между 5-ю подгруппами не достигло статистической значимости, так как различия периодов, составляющих ее, были разнонаправленными между подгруппами. Однако на рисунке 3.30 можно заметить, что наименьшая «Общая продолжительность» наблюдалась в 2Л<sub>5</sub> подгруппе, а наибольшая – в 2Л<sub>2</sub> подгруппе.

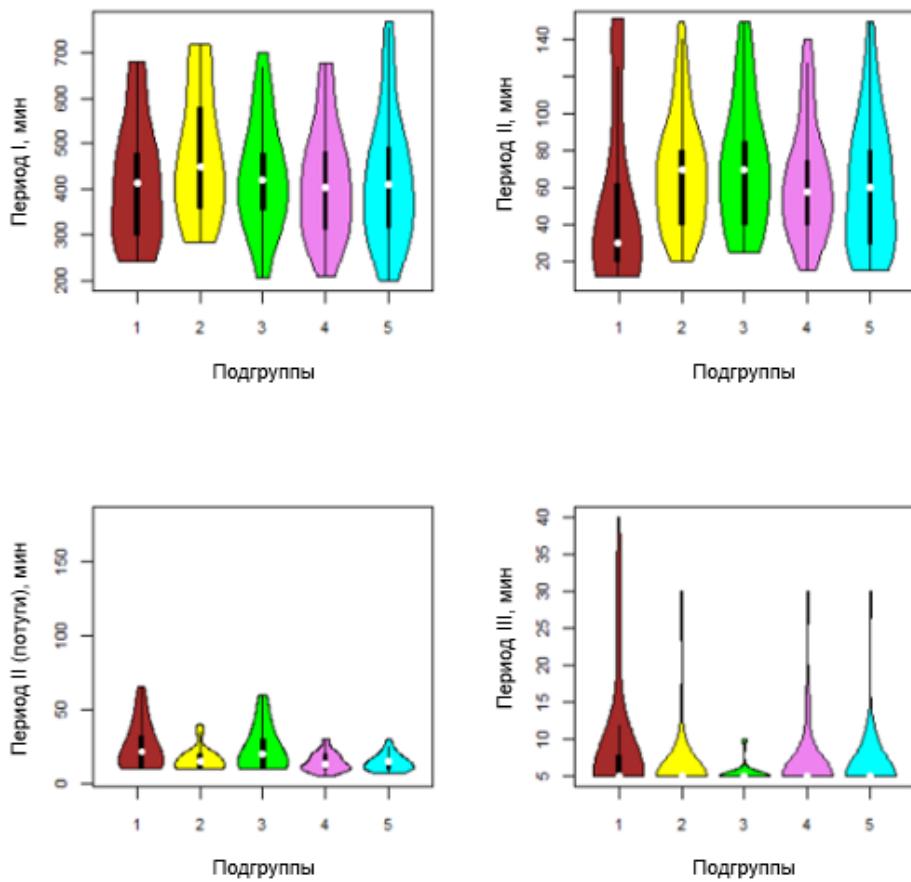


Рисунок 3.29 - Сравнение средних тенденций и вариабельности показателей «Период I», «Период II», «Период II потуги» и «Период III» между подгруппами

( - медиана, Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), Min – минимальное, Max – максимальное значение)

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 (см. таблицы 3.32, 3.33, рисунок 3.30).

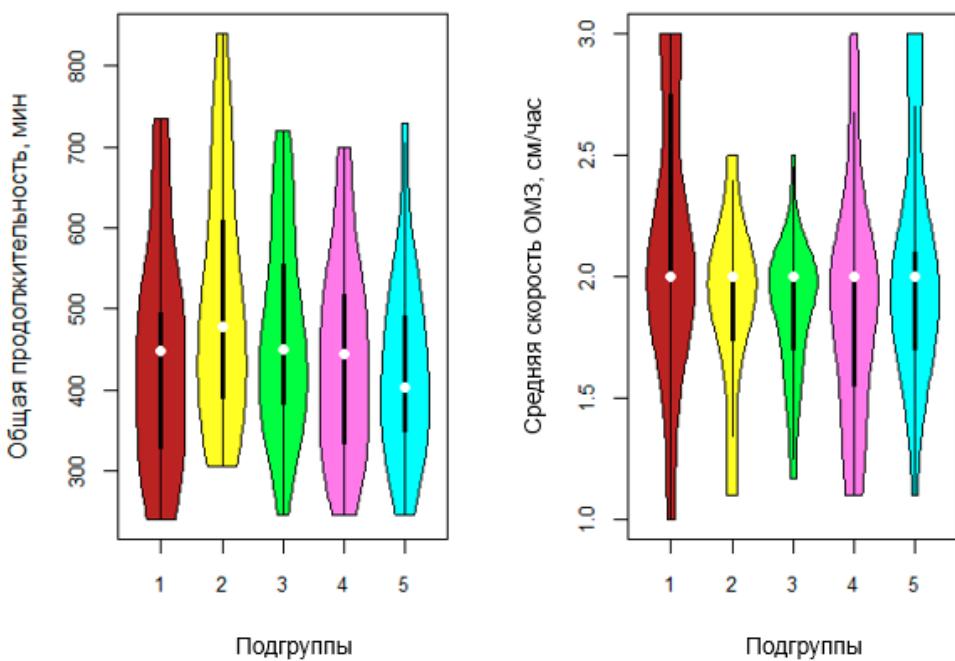


Рисунок 3.30 - Сравнение средних тенденций и вариабельности показателей «общая продолжительности родов» и «скорость открытия маточного зева» между подгруппами

( - медиана, Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), Min – минимальное, Max – максимальное значение)

Объем кровопотери не достиг статистически значимого различия между подгруппами на данной выборке, однако приблизился к пороговому значению  $p=0,162$  (см. таблицу 3.32). На рисунке 3.31 можно видеть, что наибольшие объемы кровопотери были зарегистрированы в 2Л<sub>1</sub> подгруппе, наименьшие – в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах. Однако медианы этого показателя не различаются между подгруппами (вероятно, это и является основной причиной отсутствия статистической значимости), то есть во всех 5-ти подгруппах у 50% пациенток кровопотеря составляла 200 мл и менее. Стоит отметить, что в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах только 25% пациенток имели объем кровопотери в родах от 200 до 250 мл, в то время как в 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгруппах у 50% пациенток объем кровопотери был в пределах от 200 до 300 мл. Лишь в 2Л<sub>1</sub> подгруппе объем кровопотери от 200 до 500 мл отмечался у 50% пациенток, из них у половины кровопотеря превышала 300 мл (см. таблицу 3.33, рисунок 3.31).

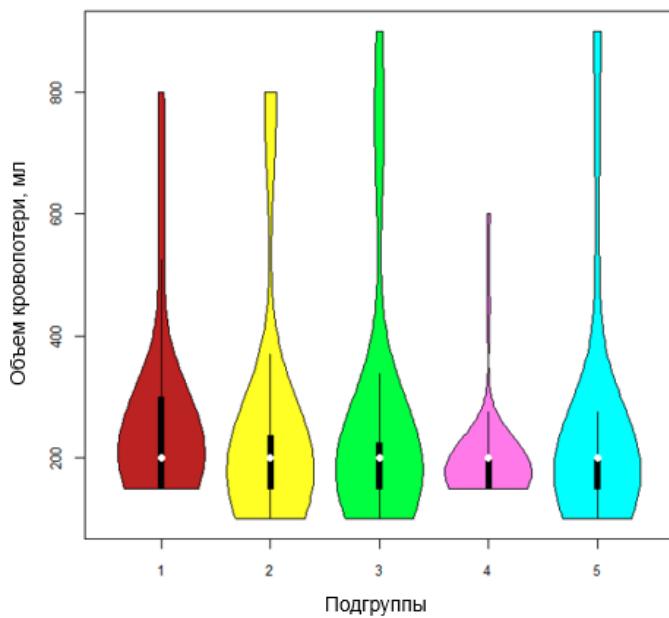


Рисунок 3.31 - Сравнение средней тенденции и вариабельности показателя «объем кровопотери» в родах между подгруппами ( - медиана, Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), Min – минимальное, Max – максимальное значение)

В таблице 3.34 представлены результаты исследования относительных частот кесарева сечения (КС) и вакуум-экстракции плода. Эти частоты не достигают статистически значимого различия на данной выборке. Возможно, это обусловлено малыми абсолютными частотами, которые получаются в подгруппах объемом 35 человек. Для более определенного ответа на данный вопрос необходимы дальнейшие исследования с существенно большим объемом выборки.

Таблица 3.34 Относительная частота кесарева сечения и вакуум-экстракции плода в исследуемых подгруппах

Подгруппы	Кесарево сечение, n (%)	Вакуум-экстракция плода, n (%)
2Л <sub>1</sub>	3 (8,6)	0
2Л <sub>2</sub>	4 (11,4)	2 (5,7)
2Л <sub>3</sub>	5 (14,3)	0
2Л <sub>4</sub>	1 (2,9)	0
2Л <sub>5</sub>	3 (8,6)	1 (2,9)

Таким образом, комбинация эпидурального режима PIEB+PCEA с низкой концентрацией местного анестетика (0,625 мг/мл левобупивакaina) является наиболее оптимальной стратегией, позволяющей улучшить акушерские исходы без ущерба для качества анальгезии.

### **3.2.1.6 Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакaina на анестезиологические исходы**

В исследуемых 5-ти подгруппах были проведены расчеты для оценки статистических параметров средней тенденции и вариабельности следующих анестезиологических характеристик:

- Общее количество анестетика (общий расход);
- Время от последнего введения местного анестетика до рождения ребенка

Обе исследуемые анестезиологические характеристики имели статистически значимое различие средних значений и в целом распределений между 5-ю подгруппами,  $p=0,0002$  (см. таблицу 3.35, рисунок 3.32). Так, наибольшее общее количество израсходованного левобупивакaina отмечалось в 2Л<sub>3</sub> подгруппе, наименьшее – в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах. В 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах - 50% пациенток получили общее количество анестетика, не превышающее 50 мг, а в целом в 2Л<sub>2</sub> подгруппе только одна пациентка получила более 80 мг общего количества анестетика, тогда как в 2Л<sub>3</sub> подгруппе - 75% пациенток имели общее потребление левобупивакaina не менее 59 мг, а в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах - 50% пациенток – не менее 60 мг (см. таблицу 3.36, рисунок 3.32). Общий расход левобупивакaina 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 3.35 Сравнение средних значений и статистическая достоверность различия распределений исследуемых показателей между подгруппами

Исходы	Подгруппы					р (Тест Краскала-Уоллиса)
	2Л <sub>1</sub>	2Л <sub>2</sub>	2Л <sub>3</sub>	2Л <sub>4</sub>	2Л <sub>5</sub>	
Общее кол-во 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

Таблица 3.36 Сравнение средних тенденций и вариабельности исследуемых показателей между 5-ю подгруппами

Исходы	Подгруппы	Медиана	Q1	Q3	Min	Max
Общее количество анестетика	2Л <sub>1</sub>	50,0	50,0	75,0	50,0	100,0
	2Л <sub>2</sub>	50,0	50,0	62,5	25,0	87,5
	2Л <sub>3</sub>	71,3	58,8	96,3	36,3	149,9
	2Л <sub>4</sub>	62,5	56,1	75,0	44,8	93,8
	2Л <sub>5</sub>	66,9	48,8	75,0	36,9	75,0
Время от введения МА до рождения ребенка	2Л <sub>1</sub>	85,0	65,0	120,0	10,0	160,0
	2Л <sub>2</sub>	60,0	30,0	80,0	5,0	120,0
	2Л <sub>3</sub>	20,0	10,0	40,0	5,0	90,0
	2Л <sub>4</sub>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	2Л <sub>5</sub>	6,5	5,0	10,0	0,0	20,0

Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), Min – минимальное значение, Max – максимальное значение

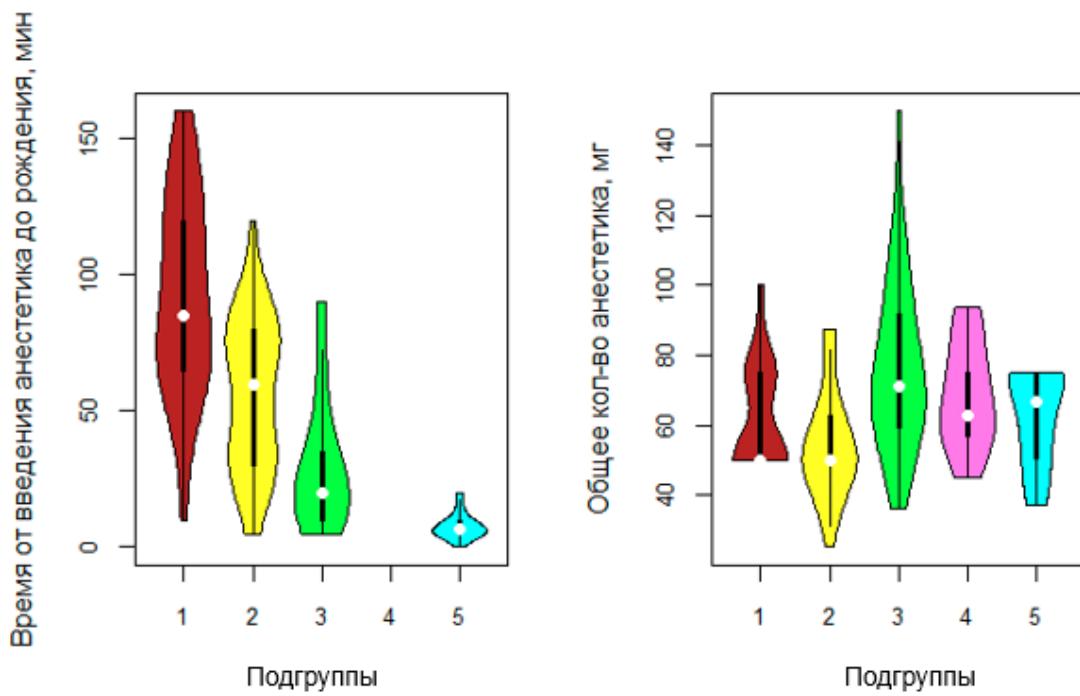


Рисунок 3.32 - Сравнение средних тенденций и вариабельности показателей «общее количество МА» и «время от последнего введения МА до рождения плода» между исследуемыми подгруппами ( - медиана, Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), Min – минимальное, Max – максимальное значение)

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 (см. таблицы 3.35, 3.36, рисунок 3.32). Время от последнего введения МА до рождения ярко демонстрирует существенное различие между группами.

Полученный результат показывает, что выбранный режим РИЕВ+РСЕА в сочетании с введением больших объемов низких концентраций местных анестетиков позволяет проводить эффективное обезболивание самопроизвольных родов вплоть до рождения ребенка, при сопоставимом с другими подгруппами расходе местного анестетика.

### 3.2.1.7 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 (см. таблицу 3.37). Частота осложнений беременности и родов у матерей, оказывающих отрицательное влияние на состояние новорожденного в первые минуты жизни (нарушения функции ФПК, хроническая внутриутробная гипоксия плода, обвитие пуповиной, слабость родовой деятельности) была высокой у всех обследованных женщин и составляла от 48,6% в 2Л<sub>5</sub> подгруппе до 94,3% - в 2Л<sub>4</sub> подгруппе. В состоянии гипоксии родились 11 (6,3%) детей, причем самый низкий показатель отмечался у новорожденных 2Л<sub>4</sub> подгруппы, несмотря на большую частоту осложнений беременности и родов в этой группе. ЗВУР и недостаточность питания, связанная с развитием ФПН, в 2,5-3 раза чаще выявлялись у детей 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгрупп по сравнению с детьми 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгрупп, и не встречалась у новорожденных 2Л<sub>5</sub> подгруппы. Внутриутробная инфекция в виде врожденной пневмонии была диагностирована в 6 (3,4%) наблюдениях, половину из которых составили дети 2Л<sub>5</sub> подгруппы. Геморрагические нарушения, включающие кровоизлияния в кожу, геморрагическую болезнь новорожденных и внутрижелудочковые кровоизлияния, выявлялись с частотой от 5,7% до 20% и чаще всего регистрировались у новорожденных 2Л<sub>3</sub> подгруппы. Кефалогематомы, как проявления родовой травмы, были отмечены у 5(2,9%) детей (см. таблицу 3.37).

Таблица 3.37 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

## Продолжение таблицы 3.37

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/%
ЗВУР и недостаточность питания	5(14,3)	2 (5,7)	2 (5,7)	6 (17,1)	0
Осложнения беременности и родов	19(54,3)	30(85,7)	29 (82,3)	33 (94,3)	17(48,6)
Гипоксия и асфиксия при рождении	2(5,7)	3(8,6)	2(5,7)	1(2,9)	3 (8,6)
Внутриутробная инфекция (ВУИ)	0	1(2,9)	1 (2,9)	0	3(8,6)
Диабетическая фетопатия	1(2,85)	0	0	0	0
Геморрагические нарушения	3(8,6)	5 (14,3)	7 (20,0)	2 (5,7)	2 (5,7)
Неонатальная желтуха	3 (8,6)	3 (8,6)	4 (11,4)	2 (5,7)	0
Кефалогематома	1(2,9)	0	1 (2,9)	0	3 (8,6)
Переведены на этапное лечение	2 (5,7%)	2(5,7)	4 (11,4)	0	3 (8,6)

Оценка неврологического статуса новорожденных согласно скрининг-схеме «Профиль угнетения-раздражения» составила от «-0,85 до 0» в 2Л<sub>1</sub>, 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгруппах, что соответствовало умеренному угнетению, в 2Л<sub>4</sub> подгруппе – легкому угнетению, а в 2Л<sub>5</sub> подгруппе характеризовало состояние баланса угнетения и раздражения (см. таблицу 3.37).

В конце раннего неонатального периода 11(6,3%) новорожденных были переведены в профильные неонатальные отделения для продолжения лечения. Показаниями для перевода были врожденные пневмонии в 5-ти наблюдениях и сохраняющаяся патологическая неврологическая симптоматика у 6-ти детей. В 2Л<sub>4</sub> подгруппе все дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии, а в 2Л<sub>5</sub> подгруппе показания для продолжения лечения детей были связаны с течением врожденной инфекции (8,6%).

При проведении нейросонографии в первые 2-е суток жизни у 114 новорожденных (см. таблицу 3.38) патологические изменения в виде

внутрижелудочных кровоизлияний, повышения резистентности мозговых сосудов, ишемии мозга, асимметрии латеральных желудочков и незрелости ЦНС диагностировались с частотой от 10% до 47,6%, причем самая низкая частота патологии ЦНС имела место у детей 2Л<sub>4</sub> (22,2%) и 2Л<sub>5</sub> (10%) подгрупп. Также следует отметить, что у новорожденных этих подгрупп не было выявлено внутрижелудочных кровоизлияний, которые определяют тяжесть и исход перинатальных повреждений ЦНС.

Таблица 3.38 Показатели нейросонографии у новорожденных 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгрупп

Показатель	Подгруппа				
	2Л <sub>1</sub> n=21 n(%)	2Л <sub>2</sub> n=18 n(%)	2Л <sub>3</sub> n=28 n(%)	2Л <sub>4</sub> n=27 n(%)	2Л <sub>5</sub> n=20 n(%)
Норма	11(52,4)	12(66,7)	15(53,6)	21(77,8)	18(90)
Внутрижелудочные кровоизлияния	4(19,0)	2(11,1)	5(17,9)	0	0
Повышение резистентности мозговых сосудов	5(23,8)	3(16,7)	5(17,9)	4(14,8)	0
Ишемия мозга	0	1(5,6)	3(10,7)	1(3,7)	0
Асимметрия боковых желудочков мозга	0	0	0	0	2(10)
Признаки незрелости ЦНС	0	0	0	1(3,7)	0
Ангиопатия	1(4,8)	0	0	0	0

Полученные показатели кислотно-основного (КОС) и газового состава крови артерии и вены пуповины при рождении представлены в таблицах 3.39 и 3.40. Как видно из таблиц, показатели газового состава крови не различаются между подгруппами и находятся в пределах допустимых значений, что свидетельствует об отсутствии внутриутробной гипоксии при приведении эпидуральной анальгезии родов с применением левобупивакaina и дополнительно подтверждается нормальным уровнем фетального гемоглобина (НbF) в 2Л<sub>1</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах. Однако, данные кислотно-основного

состояния демонстрируют наименьшие уровни лактата только при применении низкой концентрации левобупивакaina в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах.

Таблица 3.39 Показатели кислотно-основного и газового состава артериальной крови (пуповина) у младенцев сразу после рождения в 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгруппах (M±σ)

Показатель	Подгруппа				
	2Л <sub>1</sub> n=27	2Л <sub>2</sub> n=17	2Л <sub>3</sub> n=17	2Л <sub>4</sub> n=17	2Л <sub>5</sub> n=17
pH	7,26 ± 0,07	7,24 ± 0,04	7,25 ± 0,06	7,26 ± 0,03	7,26 ± 0,04
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	48,8 ± 7,3	49,4 ± 5,3	48,8 ± 8,2	46,7 ± 3,8	46,4 ± 4,2
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	15,6 ± 5,3	19,2 ± 4,9	15,6 ± 5,0	17,6 ± 3,2	16,8 ± 3,1
глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 2,3	4,5 ± 0,3	5,2 ± 0,9	3,5 ± 0,5	3,8 ± 0,5
лактат, ммоль/л	4,5 ± 0,3	4,7 ± 0,4	4,3 ± 1,2	3,1 ± 1,1	2,8 ± 0,8
BE, ммоль/л	-4,3 ± 0,4	-4,4 ± 0,5	-4,2 ± 2,0	-4,6 ± 1,8	-4,2 ± 1,6
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	18,0 ± 0,4	18 ± 0,5	18,3 ± 1,6	18,4 ± 1,1	18,3 ± 1,4

Таблица 3.40 Показатели кислотно-основного и газового состава венозной крови (пуповина) у младенцев сразу после рождения в 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгруппах (M±σ)

Показатель	Подгруппа				
	2Л <sub>1</sub> n=23	2Л <sub>2</sub> n=17	2Л <sub>3</sub> n=17	2Л <sub>4</sub> n=17	2Л <sub>5</sub> n=18
pH	7,35 ± 0,05	7,34 ± 0,03	7,31 ± 0,04	7,33 ± 0,05	7,33 ± 0,05
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	34,9 ± 4,5	38,6 ± 6,7	39,5 ± 5,7	36,1 ± 3,1	36,04 ± 3,0
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	28,6 ± 7,3	26,0 ± 5,3	24,5 ± 6,1	27,3 ± 4,7	28,3 ± 4,1
глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 1,4	4,9 ± 0,4	5,7 ± 1,0	3,8 ± 0,5	3,9 ± 0,5
лактат, ммоль/л	3,8 ± 1,5	3,9 ± 0,8	4,1 ± 1,2	2,4 ± 0,9	2,6 ± 0,9
BE, ммоль/л	-5,9 ± 2,8	-4,9 ± 1,1	-4,6 ± 1,5	-4,2 ± 1,6	-3,9 ± 1,1
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	18,9 ± 2,2	18,7 ± 0,6	18,9 ± 1,2	19,8 ± 1,3	19,7 ± 1,1
FhBF, %	86 ± 8,9	89,9 ± 5,4	88,2 ± 6,6	87,4 ± 5,1	87,2 ± 4,3

Показатели капиллярной пробы (см. таблицу 3.41) во всех подгруппах соответствуют компенсированному метаболическому ацидозу, что является нормой на 5-й минуте жизни новорожденных.

Таблица 3.41 Показатели кислотно-основного и газового состава крови (капилляр) на 5 минуте жизни в 2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub> подгруппах (M±σ)

Показатель	Подгруппа				
	2Л <sub>1</sub> n=23	2Л <sub>2</sub> n=17	2Л <sub>3</sub> n=17	2Л <sub>4</sub> n=17	2Л <sub>5</sub> n=20
pH	7,21 ± 0,06	7,17 ± 0,04	7,19 ± 0,06	7,25 ± 0,03	7,24 ± 0,02
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	49,4 ± 6,8	32,2 ± 5,6	48,7 ± 8,9	42,2 ± 4,3	42,7 ± 4,1
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	53,3 ± 16,7	58,7 ± 1,6	46,0 ± 6,5	46,6 ± 4,9	48,1 ± 6,2
глюкоза, ммоль/л	4,5 ± 1,2	4,9 ± 0,6	5,1 ± 1,3	2,8 ± 0,5	3,3 ± 0,4
лактат, ммоль/л	5,9 ± 2,1	4,1 ± 1,1	5,9 ± 1,2	4,2 ± 1,4	4,7 ± 1,2
BE, ммоль/л	-7,3 ± 3,2	-10,8 ± 1,6	-8,2 ± 1,8	-7,1 ± 2,1	-7,6 ± 1,6
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	16,7 ± 2,5	15,4 ± 0,6	16,3 ± 1,7	17,7 ± 1,7	16,8 ± 1,3

Таким образом, комбинированные методики эпидуральной анальгезии родов с применением низкой концентрации левобупивакаина (2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппы) является наиболее оптимальными для благоприятного перинатального исхода.

### 3.2.1.8 Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на качество обезболивания родов и удовлетворенность рожениц

В исследуемых подгруппах были проведены расчеты оценки качества обезболивания как внутри каждой подгруппы, так и сравнение между подгруппами. Распределение оценок обезболивания «хорошо» и «отлично» в исследуемых подгруппах, а также объем этих подгрупп представлены в таблице 3.42 и на рисунке 3.33. Как видно из таблицы 3.42, количество пациенток в каждой подгруппе различно, что связано с анкетированием только родильниц, у которых произошли самопроизвольные роды. Родильницы, у которых по тем или иным причинам произошло экстренное оперативное родоразрешение, были исключены из данного исследования. Основная причина исключения данной категории родильниц – исключить влияние субъективного негативного

компонента женщины, связанного с экстренным вмешательством, на результаты исследования.

Таблица 3.42 Распределение оценок качества обезболивания в исследуемых подгруппах

Подгруппа	Хорошо, n	Отлично, n	Всего	p=0,0004	Хорошо, %	Отлично, %
					Хорошо, %	Отлично, %
2Л <sub>1</sub>	11	24	35		31,4	68,6
2Л <sub>2</sub>	22	9	31		71,0	29,0
2Л <sub>3</sub>	11	21	32		34,4	65,6
2Л <sub>4</sub>	9	25	34		26,5	73,5
2Л <sub>5</sub>	8	27	35		22,9	77,1

Различие частотного распределения оценок статистически значимо ( $p=0,0004$ , критерий  $\chi^2$ ). Однако при попарном сравнении исследуемых подгрупп статистически значимое различие частот оценок качества обезболивания обнаруживает только 2Л<sub>2</sub> подгруппа со всеми остальными подгруппами. Подгруппы 2Л<sub>1</sub>, 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> не имеют между собой статистически значимого различия по этому параметру. Данный факт наглядно отражается на рисунке 3.33.

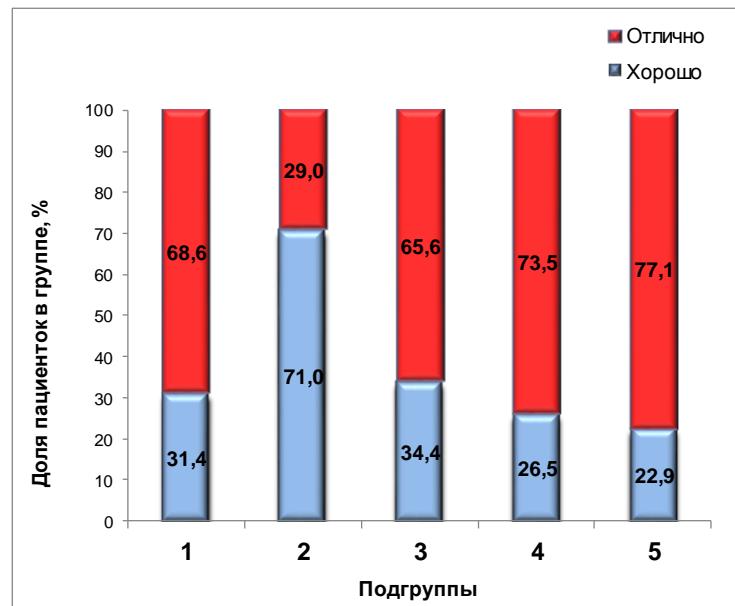


Рисунок 3.33 - Сравнение качества обезболивания между исследуемыми подгруппами,  $p=0,0004$

Как видно на диаграмме, в 2Л<sub>2</sub> подгруппе две трети рожениц оценили качество обезболивание как «хорошо», тогда как во всех остальных подгруппах подавляющее число женщин дали качеству обезболивания оценку «отлично». Наибольшее количество пациенток оценило качество обезболивания на «отлично» в 2Л<sub>5</sub> (PIEB + PCEA) подгруппе.

Распределение оценок интенсивности боли во время обезболивания между исследуемыми подгруппами имело статистически значимое различие,  $p<0,0001$  (см. таблицу 3.43, рисунок 3.34).

Таблица 3.43 Распределение оценок интенсивности боли на фоне обезболивания между подгруппами

Подгруппа	Нет, n	1 балл, n	2 балла, n	p<0,0001	Нет, %	1 балл, %	2 балла, %
2Л <sub>1</sub>	15	9	11		42,9	25,7	31,4
2Л <sub>2</sub>	0	9	23		0,0	28,1	71,9
2Л <sub>3</sub>	12	18	2		37,5	56,3	6,3
2Л <sub>4</sub>	8	16	6		26,7	53,3	20,0
2Л <sub>5</sub>	15	16	4		42,9	45,7	11,4

нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль

Как представлено в таблице 3.43 и на рисунке 3.34, на фоне эпидуральной анальгезии субъективная оценка интенсивности боли в родах не превышала 2-х баллов у рожениц всех подгрупп. Необходимо отметить, что наиболее высокий процент «отсутствия боли» отмечен в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах, тогда как в 2Л<sub>2</sub> подгруппе эта категория вообще отсутствует: роженицы испытывали или слабую, или умеренную боль на фоне обезболивания (см. рисунок 3.34).

Распределение исходных оценок интенсивности боли (до обезболивания) также имело статистически значимое различие между подгруппами (см. таблицу 3.44, рисунок 3.35),  $p<0,0001$ .

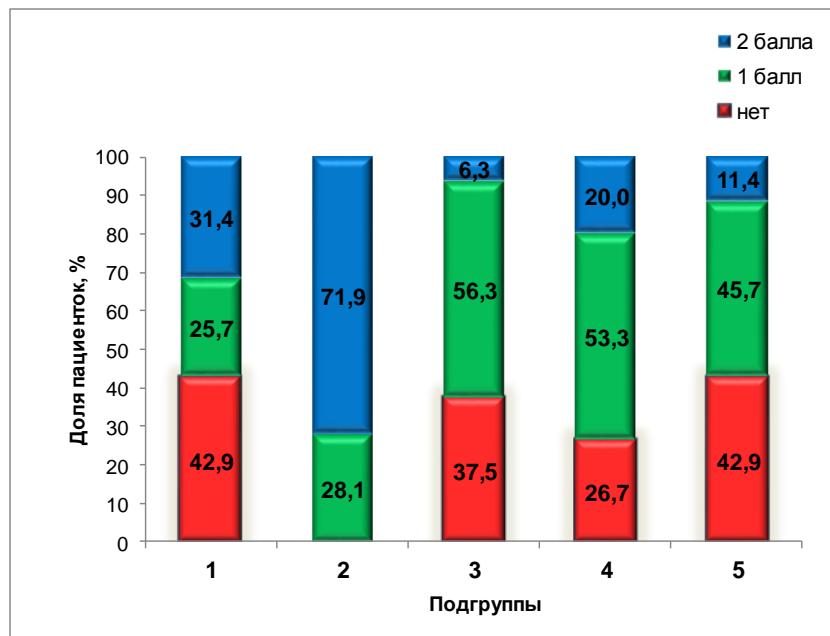


Рисунок 3.34 - Распределение оценок интенсивности боли в исследуемых подгруппах на фоне обезболивания,  $p<0,0001$  (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль)

Таблица 3.44 Распределение оценок интенсивности боли до обезболивания между подгруппами

Подгруппа	2 балла, n	3 балла, n	4 балла, n	$p<0,0001$	2 балла, %	3 балла, % %	4 балла, %
2Л <sub>1</sub>	2	17	16		5,7	48,6	45,7
2Л <sub>2</sub>	0	22	10		0,0	68,8	31,3
2Л <sub>3</sub>	3	18	11		9,4	56,3	34,4
2Л <sub>4</sub>	13	11	6		43,3	36,7	20,0
2Л <sub>5</sub>	8	21	6		22,9	60,0	17,1

На рисунке 3.35 видно, что до обезболивания в 2Л<sub>2</sub> подгруппе оценка интенсивности боли у пациенток отмечалась не ниже 3-х баллов, тогда как в 2Л<sub>4</sub> подгруппе почти половина пациенток оценивала боль в 2 балла и 80% пациенток 2Л<sub>5</sub> подгруппы – в 3 баллах и ниже.

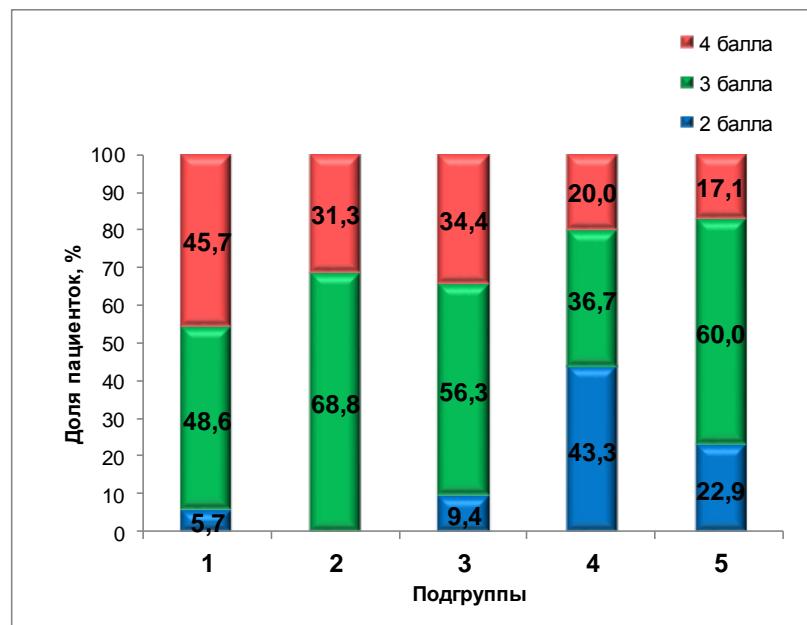


Рисунок 3.35 - Распределение оценок интенсивности боли в исследуемых подгруппах до обезболивания,  $p<0,0001$   
 (2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная)

В связи с этим более точное сравнение динамики оценок боли проводилось с учетом исходной оценки интенсивности болевых ощущений. Для этого внутри подгрупп пациентки дополнительно стратифицированы по исходным оценкам боли (2-4 балла) и исследуемые подгруппы сравнивались по одинаковым стратам (см. рисунки 3.36–3.38):

- изменение оценки боли с исходной, равной 2 баллам;
- изменение оценки боли с исходной, равной 3 баллам;
- изменение оценки боли с исходной, равной 4 баллам.

На фоне обезболивания динамика оценок боли у рожениц, отмечавших исходно интенсивность боли, равную 2 баллам, показала сходную картину во всех подгруппах. Из исследования была исключена 2Л<sub>2</sub> подгруппа, поскольку в ней до обезболивания не было оценок, равных 2 баллам. Во всех оставшихся подгруппах примерно у половины пациенток боль снижалась до 1 балла, а у другой половины купировалась полностью. Распределение оценок боли во время обезболивания не имело статистически значимого различия при сравнении указанных подгрупп.

Ограничением этого сравнения является небольшое количество пациенток в каждой подгруппе, у которых до обезболивания отмечалась интенсивность боли, равная 2 баллам (см. рисунок 3.36).

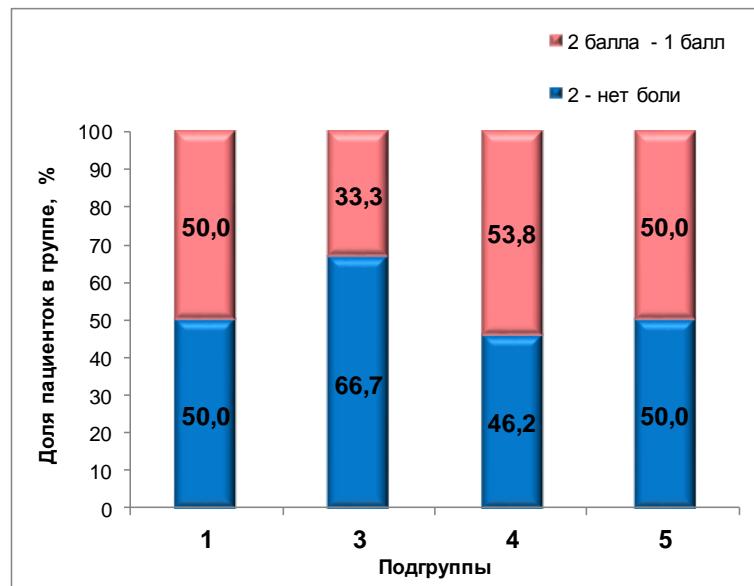


Рисунок 3.36 - Динамика оценок интенсивности боли в подгруппах с 2-х баллов (до обезболивания) до 0 и 1 балла (на фоне обезболивания)

При сравнении подгрупп пациенток, которые до обезболивания оценивали интенсивность боли в 3 балла, было получено статистически значимое различие распределения оценок боли во время обезболивания (см. рисунок 3.37).

Так, в 2Л<sub>2</sub> подгруппе не было пациенток, которые отмечали отсутствие боли на фоне обезболивания, тогда как в 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах доля таких рожениц составила почти половину подгрупп (см. рисунок 3.37). В 2Л<sub>4</sub> подгруппе более половины пациенток с исходной оценкой боли, равной 3 баллам, отмечали снижение боли до 1 балла, тогда как в 2Л<sub>2</sub> подгруппе таких пациенток было более четверти и более половины составили женщины, у которых боль снизилась только на 1 балл.

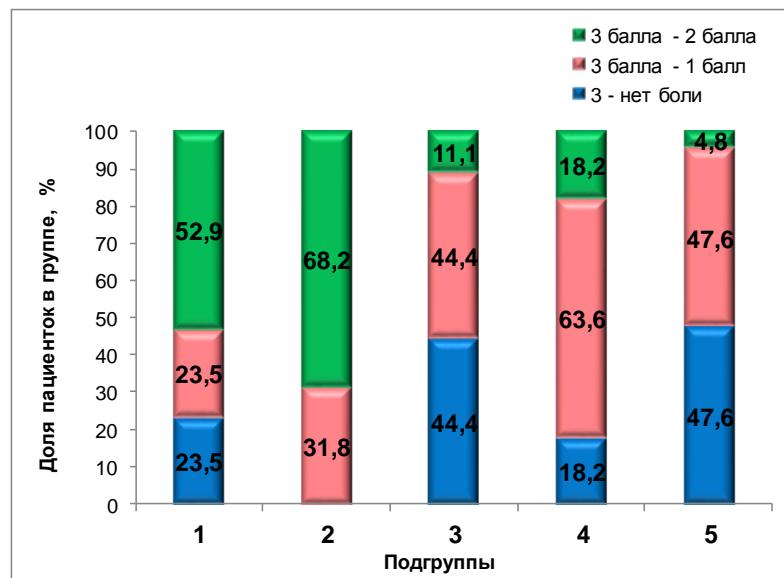


Рисунок 3.37 - Динамика оценок интенсивности боли в подгруппах с 3-х баллов (до обезболивания) до 0, 1 и 2 балла (на фоне обезболивания),  $p<0,0001$

При сравнении распределения оценок боли на фоне обезболивания среди рожениц, которые до обезболивания отмечали интенсивность боли, равную 4 баллам, также было получено статистически значимое различие,  $p<0,0001$  (см. рисунок 3.38).

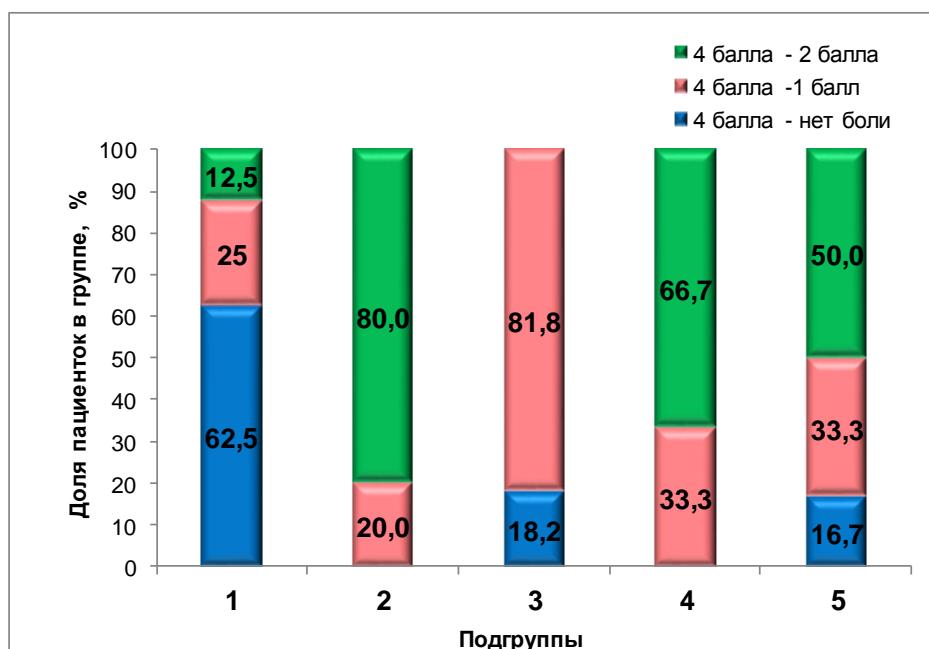


Рисунок 3.38 - Динамика оценок интенсивности боли в подгруппах с 4-х баллов (до обезболивания) до 0, 1, 2 и 3 баллов (на фоне обезболивания),  $p<0,0001$

В 2Л<sub>1</sub> подгруппе более половины женщин, исходно имевших оценку боли, равную 4 баллам, на фоне эпидуральной анальгезии отмечали отсутствие боли, тогда как в 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгруппах значительно более половины пациенток оценивали интенсивность боли в 2 балла, и не было ни одной роженицы, которая отмечала отсутствие болевых ощущений (см. рисунок 3.38). В 2Л<sub>5</sub> подгруппе половина пациенток с исходной оценкой боли в 4 балла отметила интенсивность боли во время обезболивания, равной 2 баллам, тогда как в 2Л<sub>3</sub> подгруппе подавляющее большинство таких женщин оценивало боль во время обезболивания в 1 балл (см. рисунок 3.38).

Во втором варианте сравнения динамики оценок интенсивности боли между подгруппами были объединены оценки 0 и 1 балл, полученные на фоне обезболивания. Поскольку во всех подгруппах во время обезболивания оценки интенсивности боли не превышали 2 балла, то каждая подгруппа была стратифицирована по данному показателю на 2 части: (А) оценка интенсивности боли во время обезболивания не более 1 балла и (Б) оценка интенсивности боли во время обезболивания равная 2 баллам.

На рисунках 3.39–3.43 представлены диаграммы, отражающие динамику интенсивности боли в условиях разных режимов длительной эпидуральной анальгезии при различных оценках боли до обезболивания (2–4 балла). Во всех подгруппах распределение оценок боли во время обезболивания статистически значимо зависит от исходной оценки интенсивности боли (до обезболивания), за исключением 2Л<sub>2</sub> подгруппы (см. рисунки 3.39–3.43).

В 2Л<sub>1</sub> подгруппе подавляющее большинство пациенток с исходной оценкой боли, равной 4 баллам, на фоне обезболивания имели интенсивность боли, не превышающую 1 балла, тогда как более половины пациенток с исходной оценкой боли, равной 3 балла, во время обезболивания оценивали боль в 2 балла. Наилучший результат обезболивания был достигнут у пациенток, имеющих до начала анальгезии, интенсивность боли, не превышающую 2 балла (см. рисунок 3.39).

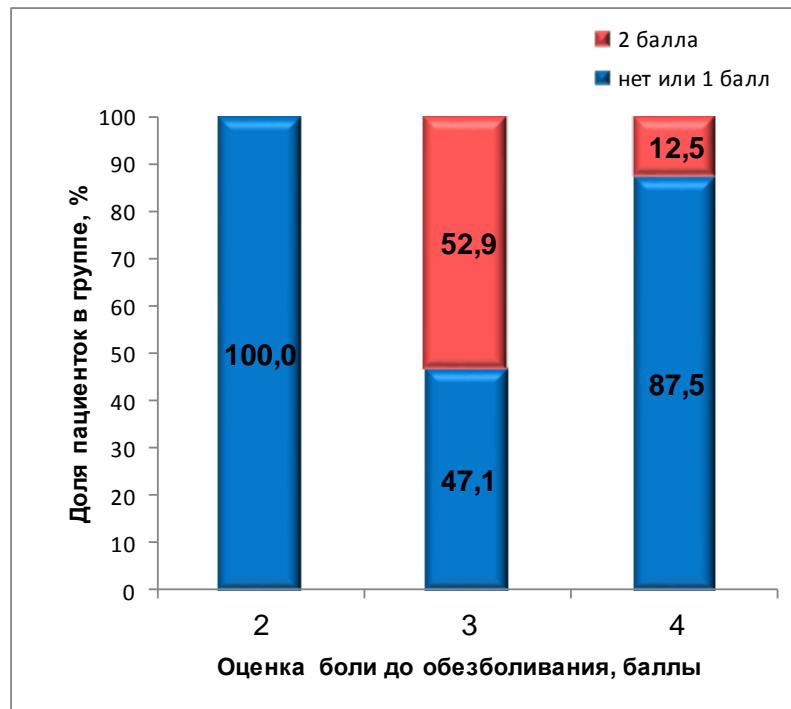


Рисунок 3.39 - Динамика интенсивности боли во 2Л<sub>1</sub> подгруппе на фоне эпидуральной анальгезии (ручные болюсы, левобупивакаин 2,5 мг/мл) при оценке боли до обезболивания, равной 2-4 балла (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – очень сильная боль)

В 2Л<sub>2</sub> подгруппе у всех рожениц были зарегистрированы исходные оценки боли, равные только 3 и 4 баллам. Соответственно, большинство пациенток с исходной оценкой боли, равной 4 балла, во время обезболивания имели интенсивность боли, не превышающую 2 балла, в то время как больше половины пациенток с исходной оценкой боли, равной 3 балла, на фоне обезболивания оценивали боль в 2 балла (см. рисунок 3.40).

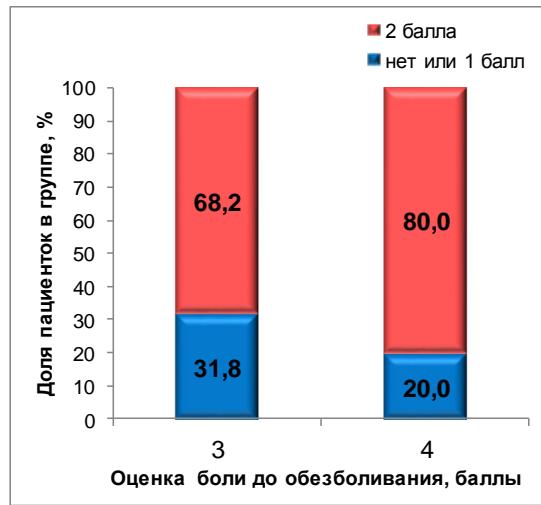


Рисунок 3.40 - Динамика интенсивности боли во 2Л<sub>2</sub> подгруппе на фоне эпидуральной анальгезии (РСЕА, левобупивакаин 1,25 мг/мл) при оценке боли до обезболивания, равной 2-4 балла (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – очень сильная боль)

В 2Л<sub>3</sub> подгруппе у подавляющего большинства пациенток, независимо от исходной оценки, интенсивность боли во время обезболивания составила не более 1 балла (см. рисунок 3.41).

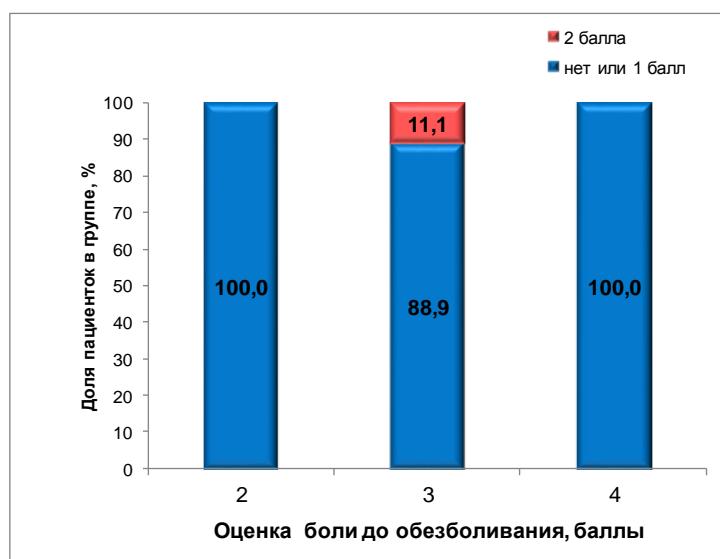


Рисунок 3.41 - Динамика интенсивности боли во 2Л<sub>3</sub> подгруппе на фоне эпидуральной анальгезии (РСЕА+СЕІ, левобупивакаин 1,25 мг/мл) при оценке боли до обезболивания, равной 2-4 балла (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – очень сильная боль)

В 2Л<sub>4</sub> подгруппе наилучшие результат обезболивания был достигнут у пациенток, имеющих до начала анальгезии, интенсивность боли, не превышающую 2 балла. Значительное большинство рожениц с исходной оценкой боли, равной 3 баллам, на фоне обезболивания имели интенсивность боли, не превышающую 1 балла, тогда как более половины пациенток с исходной оценкой боли, равной 3 балла, во время обезболивания оценивали боль в 2 балла (см. рисунок 3.42).

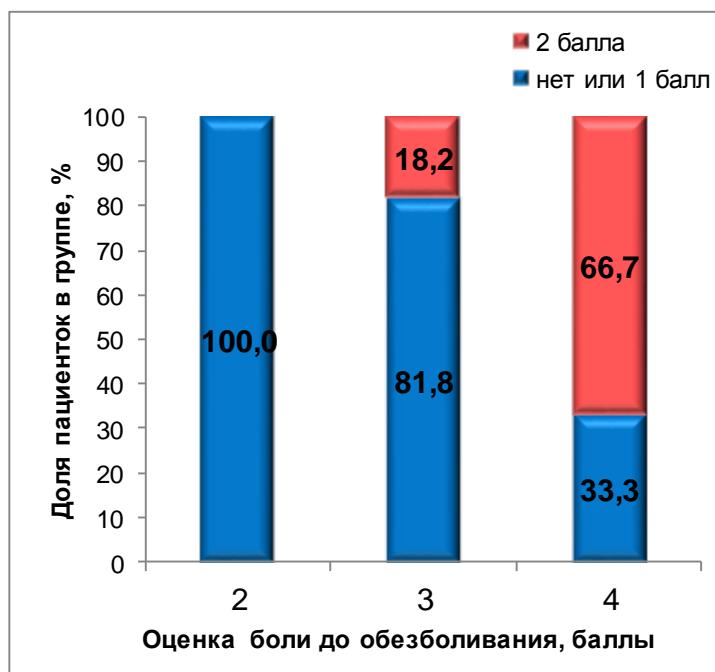


Рисунок 3.42 - Динамика интенсивности боли во 2Л<sub>4</sub> подгруппе на фоне эпидуральной анальгезии (СЕI+РСЕА, левобупивакаин 0,625 мг/мл) при оценке боли до обезболивания, равной 2-4 балла (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – очень сильная боль)

В 2Л<sub>5</sub> подгруппе наилучшие результаты по снижению боли были достигнуты у рожениц, имеющих исходно оценки боли, равные 2 и 3 баллам. Пациенток с исходной оценкой боли, равной 4 баллам, демонстрируют иную динамику: оценка боли, равная 0 или 1 баллу отмечена только у половины рожениц (см. рисунок 3.43).

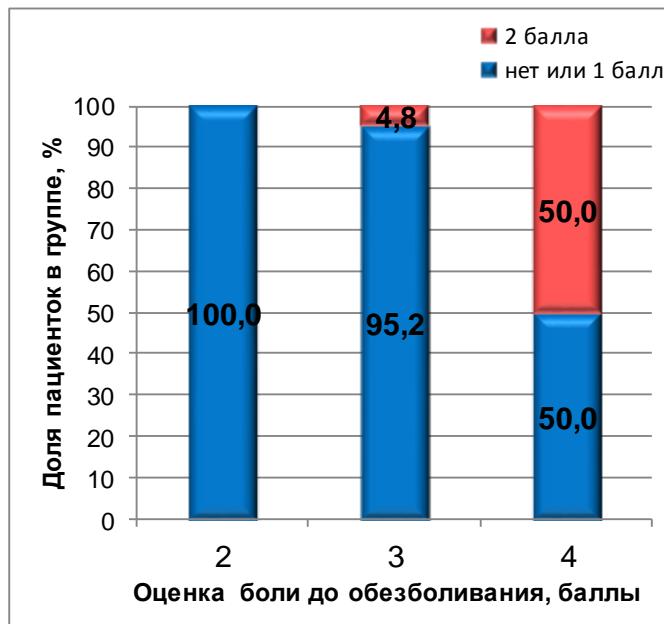


Рисунок 3.43 - Динамика интенсивности боли во 2Л<sub>5</sub> подгруппе на фоне эпидуральной анальгезии (РІЕВ+РСЕА), левобупивакаин 0,625 мг/мл) при оценке боли до обезболивания, равной 2-4 балла (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – очень сильная боль)

*Динамика боли между подгруппами при исходных оценках боли, равных 3 и 4 баллам*

Поскольку во всех подгруппах на фоне длительной эпидуральной анальгезии оценка боли снижалась хотя бы на 1 балл по сравнению с таковой до обезболивания, в данном варианте анализа были рассмотрены только пациентки с исходной оценкой интенсивности боли равной 3 и 4 баллам (все те, кто отмечал исходную боль в 2 балла образовывали при данной компоновке одну подгруппу, которую не с чем было сравнивать). На рисунках 3.44, 3.45 представлены результаты данного анализа.

На рисунке 3.44 наглядно отражено существенное различие динамики боли у пациенток с исходной оценкой боли, равной 3 баллам, между 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппами с одной стороны и 2Л<sub>3</sub>-2Л<sub>5</sub> с другой. Более половины таких пациенток в первых 2-х подгруппах отмечали боль во время обезболивания, равную 2 баллам, тогда как в 2Л<sub>3</sub>-2Л<sub>5</sub> подгруппах боль, равную 2 баллам во время обезболивания отмечали от 0 до 18 % пациенток (см. рисунок 3.44).

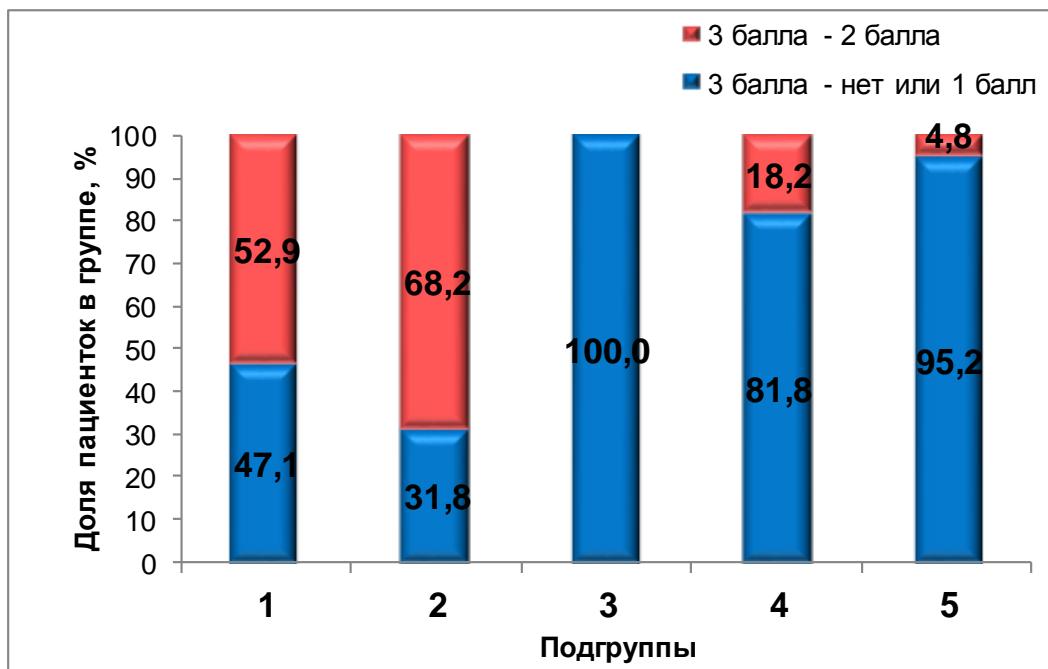


Рисунок 3.44 - Сравнение динамики боли в подгруппах у пациенток с оценкой боли до обезболивания, равной 3 баллам (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль)

Среди пациенток с оценкой боли до обезболивания, равной 4 баллам, сходная динамика боли наблюдалась в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгруппах, подавляющее большинство пациенток (почти 90%) отмечали боль во время обезболивания, не превышающую 1 балл; тогда как во 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгруппах боль не более 1 балла на фоне обезболивания отмечали существенно менее половины таких пациенток, а в 2Л<sub>5</sub> подгруппе - ровно половина женщин (см. рисунок 3.45).

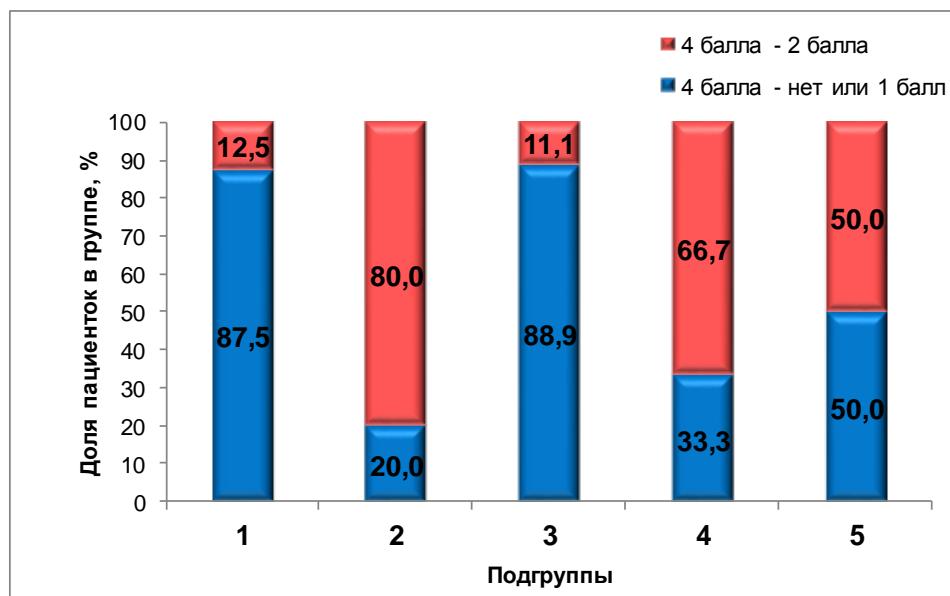


Рисунок 3.45 - Сравнение динамики боли в подгруппах у пациенток с оценкой боли до обезболивания, равной 4 баллам (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – очень сильная боль)

Таким образом, полученные результаты демонстрируют зависимость оценки интенсивности боли от применяемой методики эпидуральной анальгезии (режим и концентрация анестетика) и оценки боли до обезболивания. Для достижения наиболее эффективного анальгетического эффекта при выборе применяемого метода анальгезии следует учитывать оценку интенсивности боли до обезболивания.

### 3.2.1.9 Исследование эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением левобупивакаина на основании динамики биохимических маркеров ( $\alpha$ -амилаза слюны, NT-проБНР)

Изучение эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением левобупивакаина изучено на основе маркеров: интенсивности боли и стресса (уровень ААС, МЕ/мл) и кардиомаркера

NT-proBNP (пк/мл). С учетом сложности забора плазмы крови и слюны у рожениц, динамика указанных маркеров исследовалась только у 50% пациенток (n=18). Регистрация значений указанных маркеров в ходе родов позволила изучить динамику каждого показателя как внутри, так и между исследуемыми подгруппами.

*Анализ динамики NT-proBNP внутри исследуемых подгрупп*

Как представлено в таблице 3.45 и на рисунках 3.46, 3.47, средние тенденции и вариабельность NT-proBNP внутри исследуемых подгрупп находились в пределах нормальных референсных интервалов на протяжении всего исследования. Анализ распределения уровня NT-proBNP статистически значимо отклонялся от нормального закона, поэтому для оценки динамики среднего уровня и вариабельности данного показателя использовали медианы и интерквартильный размах, а не средние и стандартные отклонения. Однако средние значения и стандартные отклонения также были рассчитаны и принимались во внимание для сравнительного анализа выборочных распределений и исследования выбросов на всех этапах исследования во всех группах. Полученные результаты по всем подгруппам представлены в таблице 3.45 и на рисунках 3.46–3.52.

Таблица 3.45 Средние тенденции и вариабельность NT-proBNP внутри каждой подгруппы на всех этапах исследования

Подгруппа	Этап	Mean (StD)	Медиана	[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Размах
2Л <sub>1</sub> , n=18	до обезб	44,7 (26,2)	35,8	[24,6; 54,9]	20,0 - 107,0
	через 1 час	58,3 (28,9)	51,2	[33,0; 72,0]	27,3 - 121,1
	полное ОМЗ	92,4 (69,3)	73,4	[46,3; 103,0]	27,7 - 281,1
2Л <sub>2</sub> , n=18	до обезб	40,2 (19,4)	34,2	[23,5; 49,6]	20,0 - 85,4
	через 1 час	42,9 (19,1)	44,7	[26,4; 56,2]	20,3 - 80,0
	полное ОМЗ	86,5 (68,5)	63,6	[51,9; 89,0]	27,4 - 290,0

## Продолжение таблицы 3.45

Подгруппа	Этап	Mean (StD)	Медиана	[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Размах
2Л <sub>3</sub> , n=18	до обезб	37,0 (16,7)	33,4	[23,1; 43,0]	20,0 - 72,7
	через 1 час	36,3 (21,7)	24,1	[20,0; 58,2]	20,0 - 84,2
	полное ОМЗ	95,1 (77,8)	62,8	[39,1; 122,0]	27,6 - 280,0
2Л <sub>4</sub> , n=18	до обезб	41,1 (34,2)	23,8	[20,0; 51,4]	20,0 - 157,0
	через 1 час	39,2 (21,7)	28,3	[20,0; 60,1]	20,0 - 82,0
	полное ОМЗ	68,3 (42,9)	58,9	[31,9; 86,6]	20,0 - 172,0
2Л <sub>5</sub> , n=18	до обезб	42,8 (24,8)	37,8	[20,0; 52,6]	20,0 - 109,0
	через 1 час	30,1 (13,9)	24,8	[20,0; 33,4]	20,0 - 61,7
	полное ОМЗ	60,9 (24,8)	55,9	[41,8; 79,2]	20,0 - 114,0

Этапы исследования: до обезб – до обезболивания, через 1 час – через 1 час от начала обезболивания, полное ОМЗ – полное открытие маточного зева.

Расшифровка обозначений: Q<sub>1</sub> - 1-й квартиль (25%), Q<sub>3</sub> - 3-й квартиль (75%), размах – границы интервала между минимальным и максимальным значениями.

Динамика средних значений и медиан уровня NT-proBNP в исследуемых подгруппах (2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub>) на протяжении всего периода наблюдения представлена на рисунке 3.46.

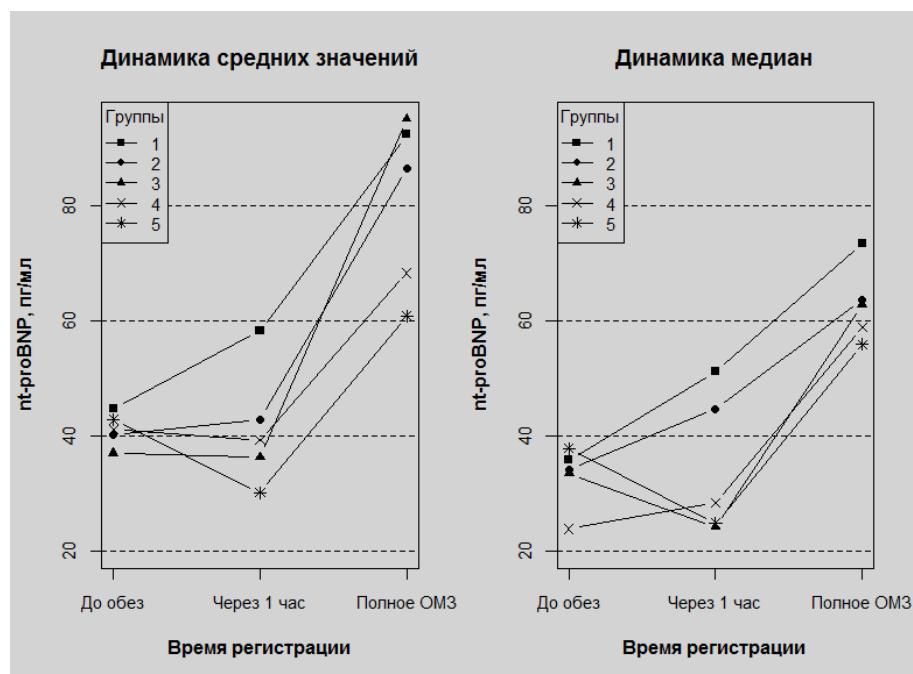


Рисунок 3.46 - Динамика средних значений и медиан уровня NT-proBNP в исследуемых подгруппах (2Л<sub>1</sub> – 2Л<sub>5</sub>) на протяжении всего периода наблюдения

(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)

В 2Л<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе средний уровень (медиана) *NT-proBNP* существенно возрастал на протяжении всего периода наблюдения (см. таблицу 3.45, рисунок 3.47). Различие между распределениями значений на разных этапах в 2Л<sub>1</sub> подгруппе было статистически значимо ( $p<0,0001$ ).

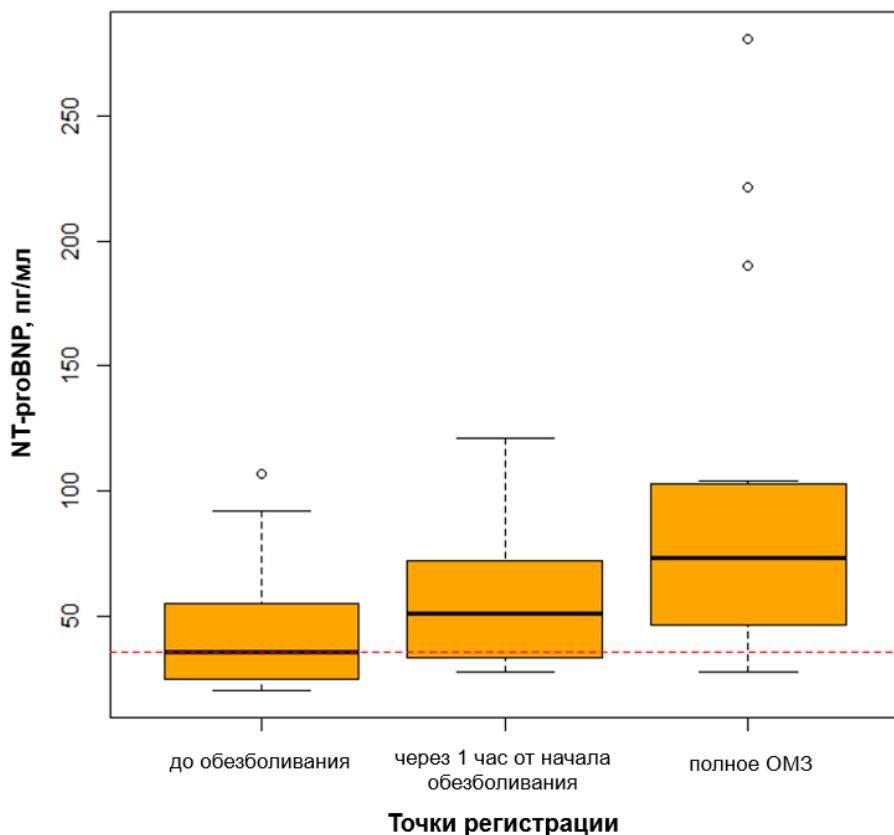


Рисунок 3.47 - Динамика распределения значений *NT-proBNP* у пациенток в 2Л<sub>1</sub> подгруппе,  $p<0,0001$  (Точки регистрации – уровень *NT-proBNP* до обезболивания; через 1 ч после начала обезболивания; уровень *NT-proBNP* при полном открытии маточного зева)

Сходная картина динамики показателя *NT-proBNP* наблюдалась 2Л<sub>2</sub> подгруппе, однако дельта увеличения была несколько меньше (см. таблицу 3.45, рисунок 3.48). Различие между распределениями на разных этапах также статистически значимо ( $p<0,0001$ ).

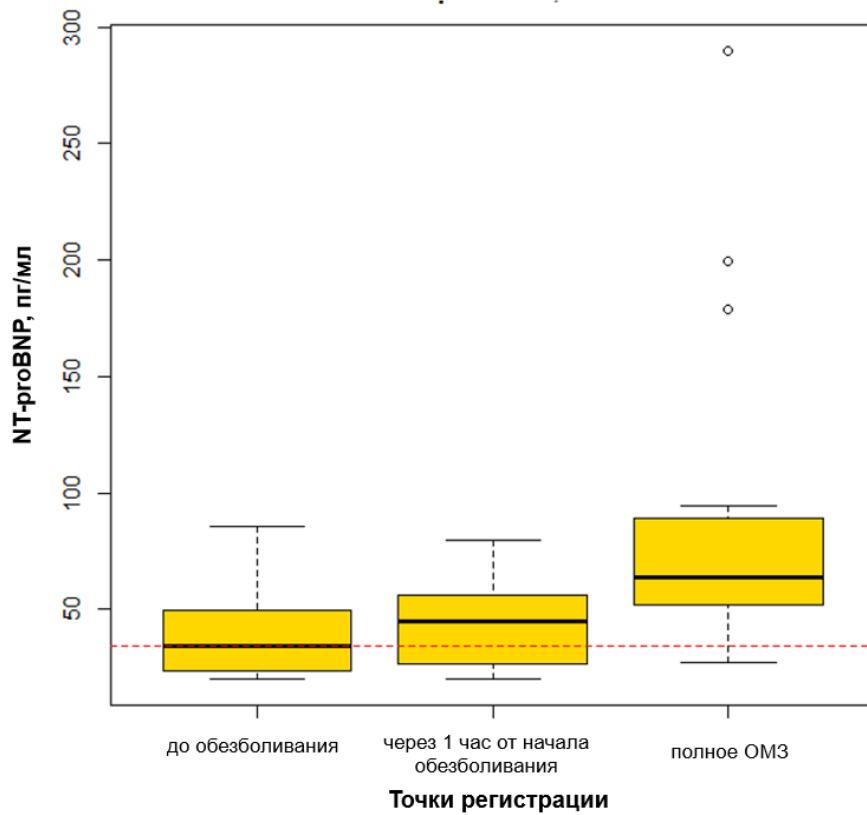


Рисунок 3.48 - Динамика распределения значений NT-proBNP у пациенток в 2Л<sub>2</sub> подгруппе,  $p<0,0001$  (*Точки регистрации – уровень NT-proBNP до обезболивания; через 1 ч после начала обезболивания; уровень NT-proBNP при полном открытии маточного зева*)

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 (см. таблицу 3.45, рисунок 3.49).

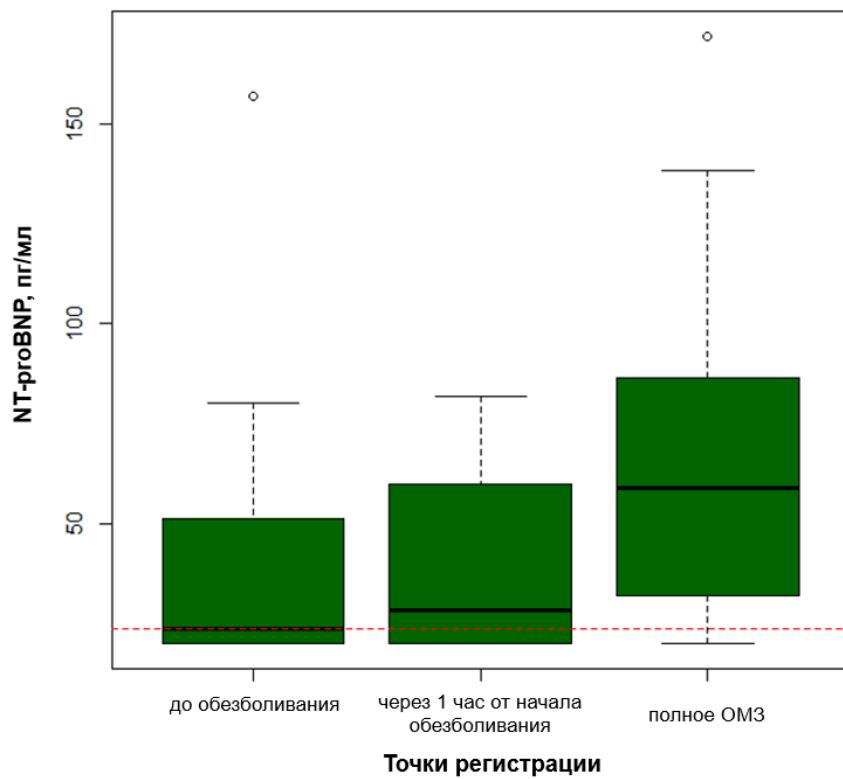


Рисунок 3.49 - Динамика распределения значений NT-proBNP у пациенток в 2Л<sub>4</sub> подгруппе,  $p<0,0001$  (*Точки регистрации – уровень NT-proBNP до обезболивания; через 1 ч после начала обезболивания; уровень NT-proBNP при полном открытии маточного зева*)

В 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>5</sub> 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 (см. таблицу 3.45, рисунки 3.50, 3.51). Все эти изменения статистически значимы ( $p<0,0001$  в 2Л<sub>3</sub> подгруппе и  $p=0,0008$  в 2Л<sub>5</sub> подгруппе, соответственно). Необходимо отметить, что к этапу полного ОМЗ возрастает не только средний уровень NT-proBNP, но и вариабельность (разброс) его значений во всех подгруппах.

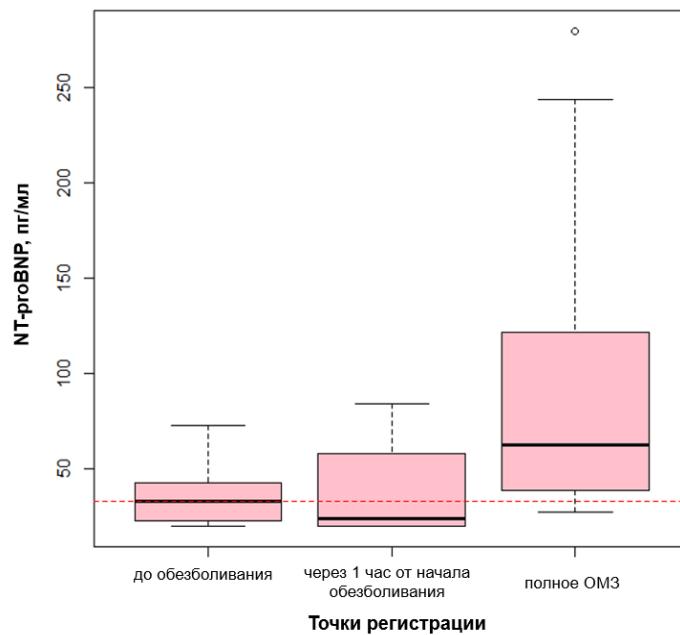


Рисунок 3.50 - Динамика распределения значений NT-proBNP у пациенток в 2Л<sub>3</sub> подгруппе,  $p<0,0001$  (*Точки регистрации – уровень NT-proBNP до обезболивания; через 1 ч после начала обезболивания; уровень NT-proBNP при полном открытии маточного зева*)

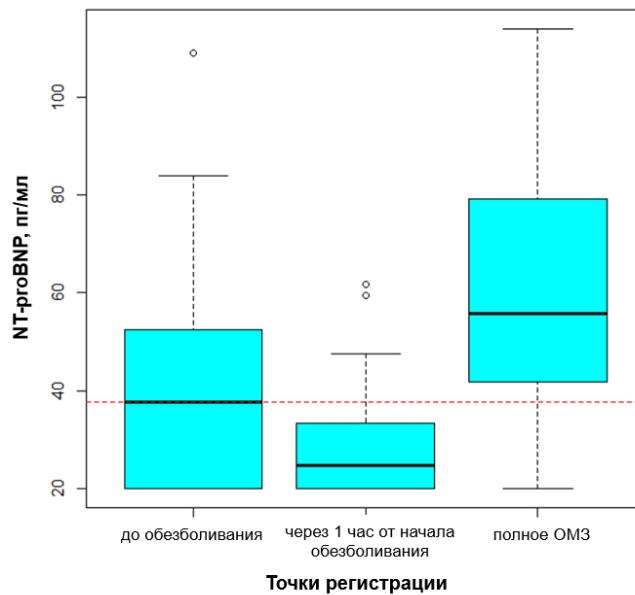


Рисунок 3.51 - Динамика распределения значений NT-proBNP у пациенток в 2Л<sub>5</sub> подгруппе,  $p=0,0008$

Таким образом, основная линия тренда показывает рост значений NT-proBNP во всех подгруппах по мере прогрессирования процесса родов вне зависимости от исходного уровня и режима эпидуральной анальгезии.

#### *Анализ динамики AAC внутри исследуемых подгрупп*

Основными временными точками регистрации AAC явились: перед обезболиванием, через 1 час от начала обезболивания и при полном открытии маточного зева, их фиксация осуществлялась у 50% рожениц каждой подгруппы. Тем не менее для более детальной оценки уровня стресса и эффективности анальгезии на протяжении всего периода родоразрешения дополнительно производили забор слюны каждый час от начала обезболивания до достижения II периода родов (полное ОМЗ). Поскольку число пациенток в подгруппах сокращалось по мере удаления от начальной временной точки (до обезболивания), то общее количество пациенток в каждой подгруппе также оценивалось на каждом этапе исследования, результаты представлены в таблицах 3.46–3.50. Поскольку почти во всех подгруппах на этапе «через 3 часа после обезболивания» объем выборки снижался до критического уровня, к статистической значимости необходимо относиться с осторожностью и лучше обратить внимание на конкретные изменения средних уровней и распределений в каждой подгруппе. Однако, если убрать этапы «через 2 и 3 часа от начала обезболивания», то можно достигнуть статистической значимости, но тогда из поля зрения выпадет существенная информация.

Таблица 3.46 Средние тенденции и вариабельность AAC в 2Л<sub>1</sub> подгруппе на всех этапах исследования

Этап	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
До обез	18	1126,5 ± 1152,1	636,8	244,7	1691,0	109,5	4086,1
1 час	18	725,4 ± 692,8	530,1	191,3	988,2	93,5	2536,4
2 часа	8	694,1 ± 409,2	735,4	382,6	960,7	69,2	1326,3
3 часа	4	720,1 ± 1037,2	231,0	186,3	1253,9	143,6	2274,7
4 часа	3	430,3 ± 174,5	480,5	236,2	574,3	236,2	574,3

## Продолжение таблицы 3.46

Этап	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
Полное ОМЗ	17	$665,6 \pm 745,1$	403,1	296,9	785,1	60,7	3260,5

(Этапы исследования: до обез – до обезболивания, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа – через 1, 2, 3, 4 часа от начала обезболивания, полное ОМЗ – полное открытие маточного зева; Q1 - 1-й quartиль (25%), Q3 - 3-й quartиль (75%), Min – минимальное значение, Max – максимальное значение)

Таблица 3.47 Средние тенденции и вариабельность AAC в 2Л<sub>2</sub> подгруппе на всех этапах исследования

Этап	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
До обез	18	$1083,4 \pm 1148,7$	636,8	244,7	1691,0	109,5	4086,1
1 час	18	$767,3 \pm 699,8$	530,1	212,2	1118,3	94,2	2536,4
2 часа	8	$677,6 \pm 426,7$	735,4	316,7	960,7	69,2	1326,3
3 часа	4	$720,9 \pm 1036,7$	232,6	186,3	1255,5	143,6	2274,7
4 часа	2	$527,4 \pm 66,3$	527,4	480,5	574,3	480,5	574,3
Полное ОМЗ	17	$778,6 \pm 919,3$	403,1	296,9	785,1	60,7	3260,5

Таблица 3.48 Средние тенденции и вариабельность AAC в 2Л<sub>3</sub> подгруппе на всех этапах исследования

Этап	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
До обез	18	$426,3 \pm 250,2$	326,9	242,1	558,7	156,6	1038,7
1 час	18	$328,5 \pm 277,0$	244,3	120,5	421,3	105,6	1246,0
2 часа	10	$439,0 \pm 453,6$	254,3	113,2	727,5	87,6	1390,6
3 часа	3	$283,8 \pm 82,9$	246,2	226,3	378,8	226,3	378,8
4 часа	2	$441,9 \pm 276,7$	441,9	246,2	637,5	246,2	637,5
Полное ОМЗ	17	$375,4 \pm 281,1$	282,2	201,9	437,3	113,9	1142,3

Таблица 3.49 Средние тенденции и вариабельность AAC в 2Л<sub>4</sub> подгруппе на всех этапах исследования

Этап	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
До обез	18	$551,7 \pm 445,2$	359,5	267,8	720,0	37,6	1537,4
1 час	18	$323,2 \pm 254,3$	251,6	118,7	396,7	65,8	1036,0
2 часа	12	$282,0 \pm 221,8$	212,3	130,4	324,1	84,5	842,0
3 часа	6	$164,1 \pm 59,0$	162,2	122,3	203,0	84,5	250,2
4 часа	1	242,0	242,0	242,0	242,0	242,0	242,0
Полное ОМЗ	18	$282,4 \pm 216,3$	239,4	163,8	309,5	97,3	1076,8

Таблица 3.50 Средние тенденции и вариабельность ААС в 2Л<sub>5</sub> подгруппе на всех этапах исследования

Этап	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
До обез	18	197,6 ± 99,4	152,2	117,5	256,6	87,2	433,8
1 час	18	141,2 ± 68,3	121,0	103,2	168,6	57,4	311,5
2 часа	12	152,3 ± 64,7	146,1	104,3	180,9	84,2	317,5
3 часа	7	115,8 ± 22,4	108,7	94,5	137,5	86,2	146,8
4 часа	1	126,7	126,7	126,7	126,7	126,7	126,7
Полное ОМЗ	18	169,8 ± 72,0	171,5	113,9	227,5	60,6	315,6

Наибольший средний уровень значений амилазы слюны в 2Л<sub>1</sub> подгруппе наблюдался через 2 часа от начала обезболивания, превышая исходный уровень, однако через 3 часа после обезболивания средний уровень амилазы резко падал, медиана снижалась более чем в 2 раза (см. таблицу 3.46, рисунки 3.52, 3.53). Очевидно, что представленная динамика ААС четко коррелировала с уровнем интенсивности боли по ВАШ и характерна для болюсных режимов эпидуральной анальгезии: время действия препарата характеризуется в среднем самыми низкими оценками боли по ВАШ и, соответственно, снижает уровень тревоги и стресса. Однако, по мере окончания действия местного анестетика, возникновение прорывных болей сопровождается отрицательными эмоциями и психическим напряжением.

Однако интервалы полученных значений настолько сильно перекрываются в связи с большой вариабельностью, что статистической значимости между распределениями на разных этапах наблюдения не получено ( $p=0,760$ ; рисунок 3.53). Вероятнее всего, негативную роль играет крайне малый объем выборки на последних этапах – через 3 и 4 часа от начала обезболивания» (менее 5 пациенток).

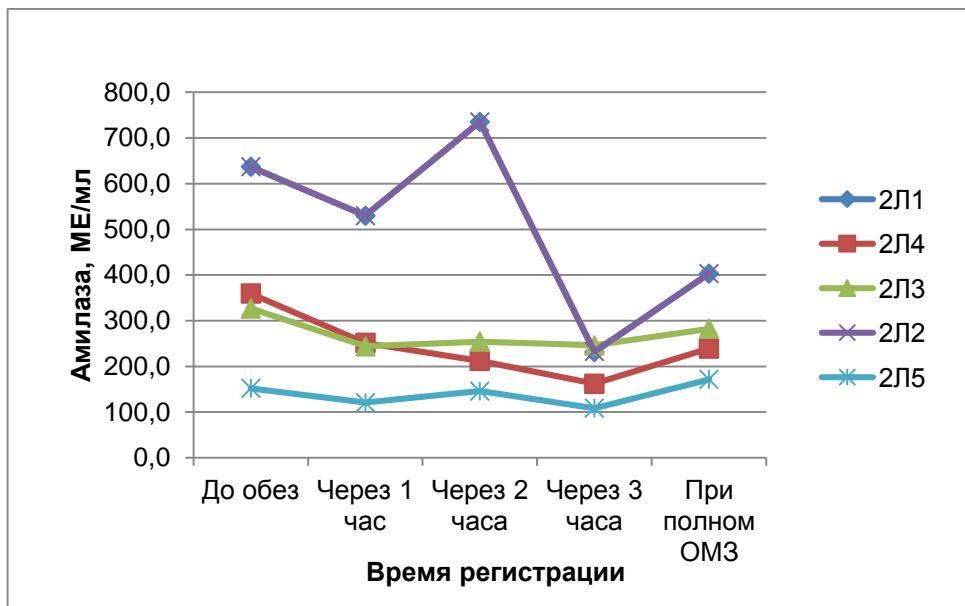


Рисунок 3.52 - Динамика медиан уровня AAC в исследуемых подгруппах (2Л<sub>1</sub>–2Л<sub>5</sub>)

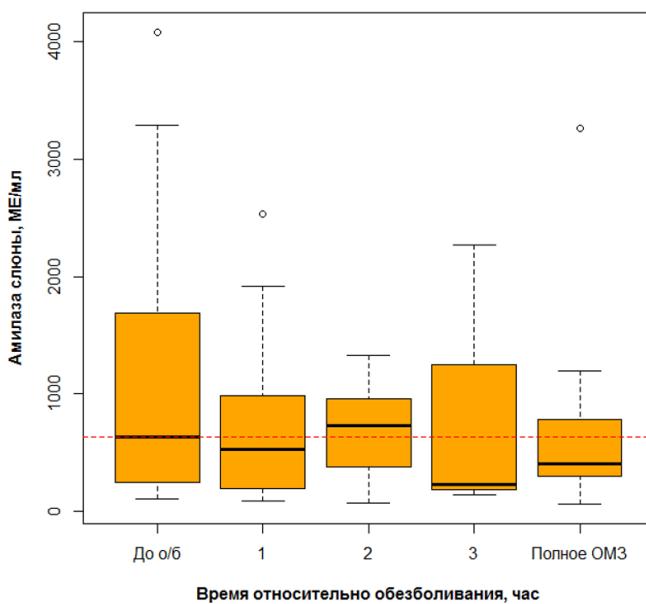


Рисунок 3.53 - Динамика распределения значений AAC у пациенток в 2Л<sub>1</sub> подгруппе,  $p=0,760$

(Этапы исследования: до о/б – AAC до обезболивания; 1 – AAC через 1 час от начала обезболивания; 2 – AAC через 2 часа от начала обезболивания; 3 – AAC через 3 часа от начала обезболивания; полное ОМЗ – AAC при полном открытии маточного зева)

Абсолютно такая же картина динамики среднего уровня амилазы наблюдалась в 2Л<sub>2</sub> подгруппе, представленная в таблице 3.47 и на рисунках 3.52, 3.54). Различия между этапами также статистически незначимы ( $p=0,970$ ) по той же причине.

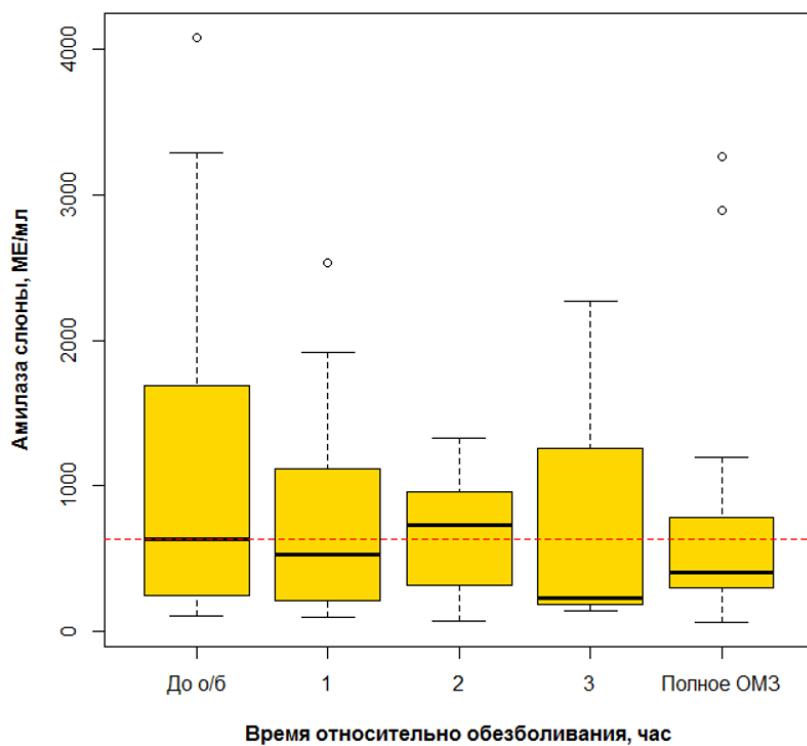


Рисунок 3.54 - Динамика распределения значений AAC у пациенток в 2Л<sub>2</sub> подгруппе,  $p=0,970$

(Этапы исследования: до о/б – AAC до обезболивания; 1 – AAC через 1 час от начала обезболивания; 2 – AAC через 2 часа от начала обезболивания; 3 – AAC через 3 часа от начала обезболивания; полное ОМЗ – AAC при полном открытии маточного зева)

Менее существенные изменения наблюдались в распределении значений амилазы слюны в подгруппах с одинаковым режимом эпидуральной анальгезии – СЕI+РСЕА, но разной концентрацией левобупивакаина: 2Л<sub>3</sub> (см. таблицу 3.48, рисунок 3.55) и 2Л<sub>4</sub> (см. таблицу 3.49, рисунок 3.56). При этом в 2Л<sub>3</sub> подгруппе различие между этапами статистически незначимо ( $p=0,113$ ), тогда как в 2Л<sub>4</sub> подгруппе, наоборот, статистически значимо ( $p=0,023$ ). Бессспорно, комбинированные режимы эпидуральной анальгезии обеспечивают более

последовательное эффективное обезболивание, что клинически проявляется менее выраженной реакцией психического напряжения у роженицы по мере прогрессирования родов. Однако схожая динамика уровня ААС в 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>4</sub> подгруппах, по всей видимости, является отражением односторонней динамики оценок интенсивности боли по ВАШ в указанных подгруппах, и вызывает сомнения целесообразности применения концентрированных растворов местных анестетиков с учетом эквивалентного клинического эффекта.

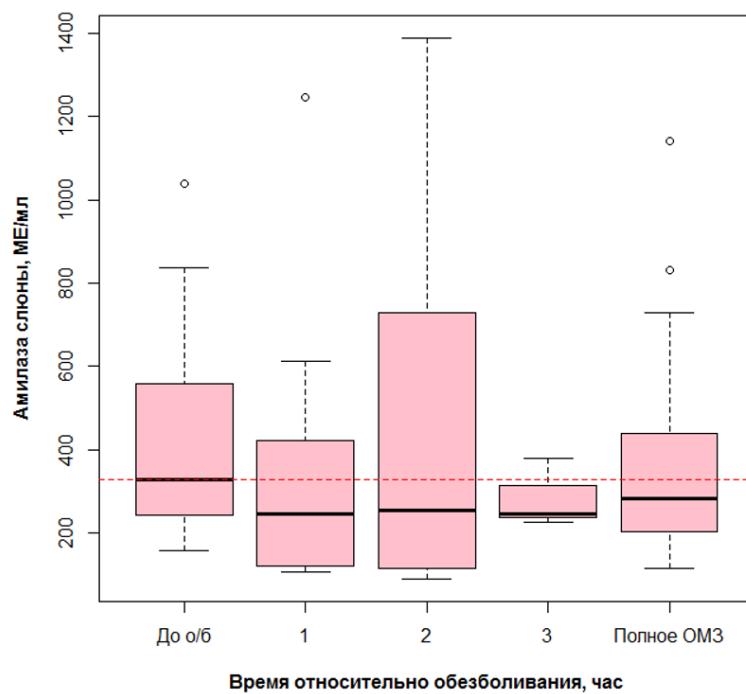


Рисунок 3.55 - Динамика распределения значений ААС у пациенток в 2Л<sub>3</sub> подгруппе,  $p=0,113$

(Этапы исследования: до о/б – ААС до обезболивания; 1 – ААС через 1 час от начала обезболивания; 2 – ААС через 2 часа от начала обезболивания; 3 – ААС через 3 часа от начала обезболивания; полное ОМЗ – ААС при полном открытии маточного зева)

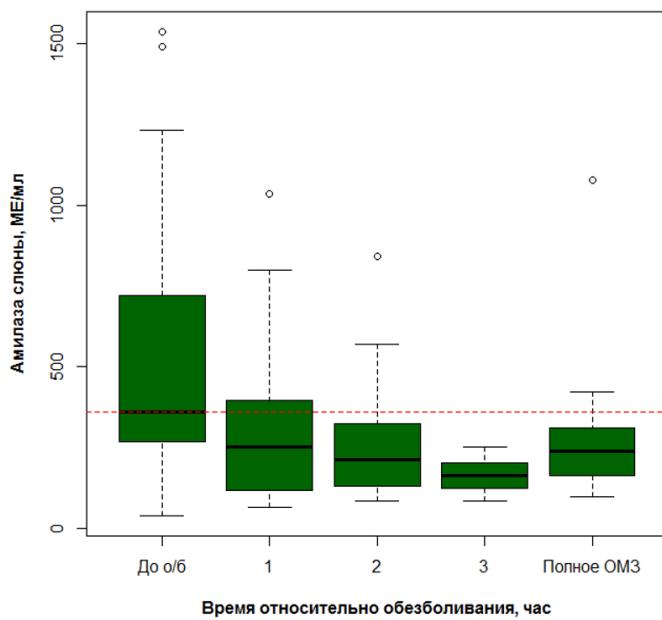


Рисунок 3.56 - Динамика распределения значений ААС у пациенток в 2Л<sub>4</sub> подгруппе,  $p=0,023$  (Этапы исследования: до о/б – ААС до обезболивания; 1 – ААС через 1 час от начала обезболивания; 2 – ААС через 2 часа от начала обезболивания; 3 – ААС через 3 часа от начала обезболивания; полное ОМЗ – ААС при полном открытии маточного зева)

Наименьшим изменениям был подвержен средний уровень амилазы в 2Л<sub>5</sub> подгруппе (см. таблицу 3.50, рисунок 3.57). Все значения среднего уровня амилазы в этой подгруппе ниже, чем исходные, за исключением этапа полного ОМЗ. Различие между распределениями статистически значимо ( $p=0,017$ ).

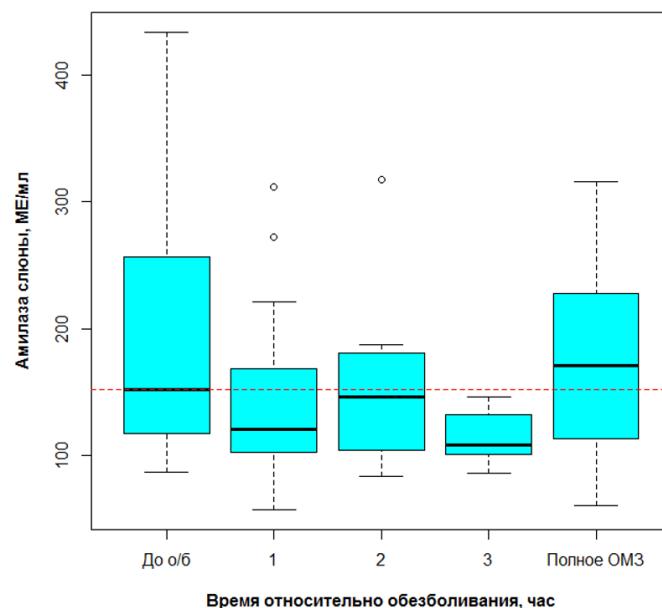


Рисунок 3.57 - Динамика распределения значений ААС у пациенток в 2Л<sub>5</sub> подгруппе,  $p=0,017$  (Этапы исследования: до о/б – ААС до обезболивания; 1 – ААС через 1 час от начала обезболивания; 2 – ААС через 2 часа от начала обезболивания; 3 – ААС через 3 часа от начала обезболивания; полное ОМЗ – ААС при полном открытии маточного зева)

Анализ динамики NT-proBNP между исследуемыми подгруппами

Как видно в таблице 3.51 и на рисунках 3.58–3.60, средние тенденции и вариабельность NT-proBNP также находились в пределах нормальных референсных интервалов на протяжении всего исследования у пациенток всех подгрупп.

Таблица 3.51 Средние тенденции и вариабельность NT-proBNP между подгруппами на всех этапах исследования

Этап	Подгруппа	Mean (StD)	Медиана	[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Размах
До обезболивания	2Л <sub>1</sub>	44,7 (26,2)	35,8	[24,6; 54,9]	20,0 - 107,0
	2Л <sub>2</sub>	40,2 (19,4)	34,2	[23,56; 49,6]	20,0 - 85,4
	2Л <sub>3</sub>	37,0 (16,7)	33,4	[23,16; 43,0]	20,0 - 72,7
	2Л <sub>4</sub>	41,1 (34,2)	23,8	[20,06; 51,4]	20,0 - 157,0
	2Л <sub>5</sub>	42,8 (24,8)	37,8	[20,06; 52,6]	20,0 - 109,0
До обезболивания	2Л <sub>1</sub>	44,7 (26,2)	35,8	[24,6; 54,9]	20,0 - 107,0
	2Л <sub>2</sub>	40,2 (19,4)	34,2	[23,56; 49,6]	20,0 - 85,4
	2Л <sub>3</sub>	37,0 (16,7)	33,4	[23,16; 43,0]	20,0 - 72,7
	2Л <sub>4</sub>	41,1 (34,2)	23,8	[20,06; 51,4]	20,0 - 157,0
	2Л <sub>5</sub>	42,8 (24,8)	37,8	[20,06; 52,6]	20,0 - 109,0
Через 1 час от начала обезболивания	2Л <sub>1</sub>	58,3 (28,9)	51,2	[33,06; 72,0]	27,3 - 121,1
	2Л <sub>2</sub>	42,9 (19,1)	44,7	[26,46; 56,2]	20,3 - 80,0
	2Л <sub>3</sub>	36,3 (21,7)	24,1	[20,06; 58,2]	20,0 - 84,2
	2Л <sub>4</sub>	39,2 (21,7)	28,3	[20,06; 60,1]	20,0 - 82,0
	2Л <sub>5</sub>	30,1 (13,9)	24,8	[20,06; 33,4]	20,0 - 61,7
Полное ОМЗ	2Л <sub>1</sub>	92,4 (69,3)	73,4	[46,36; 103,0]	27,7 - 281,1
	2Л <sub>2</sub>	86,5 (68,5)	63,6	[51,96; 89,0]	27,4 - 290,0
	2Л <sub>3</sub>	95,1 (77,8)	62,8	[39,16; 122,0]	27,6 - 280,0
	2Л <sub>4</sub>	68,3 (42,9)	58,9	[31,96; 86,6]	20,0 - 172,0
	2Л <sub>5</sub>	60,9 (24,8)	55,9	[41,86; 79,2]	20,0 - 114,0

Полное ОМЗ – полное открытие маточного зева; Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), размах – границы интервала между минимальным и максимальным значениями.

Исходно наибольший средний уровень значений NT-proBNP наблюдался в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах, наименьший - регистрировался в 2Л<sub>2</sub> подгруппе (см. таблицу 3.51, рисунок 3.58). Однако в целом распределения имели сходные интерквартильные интервалы и размахи ( $p=0,728$ ).

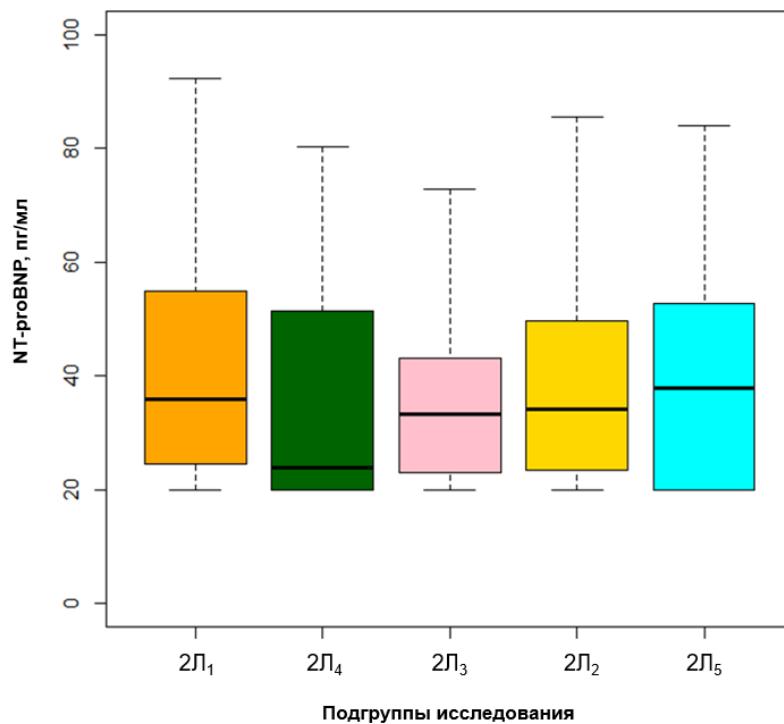


Рисунок 3.58 - Сравнение распределений NT-proBNP между исследуемыми подгруппами до обезболивания,  $p=0,728$

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 (см. таблицу 3.51, рисунок 3.59). В 2Л<sub>1</sub>-й и 2Л<sub>4</sub>-й подгруппах средний уровень NT-proBNP был наибольшим среди 5-ти подгрупп, а во 2Л<sub>2</sub>-й, 2Л<sub>3</sub>-й и 2Л<sub>5</sub>-й – наименьшим и почти равным между этими подгруппами. Значения NT-proBNP в 2Л<sub>5</sub>-й подгруппе располагались наиболее компактно около медианы и были в целом существенно ниже, чем во всех остальных подгруппах. Различие распределений между подгруппами на этом этапе статистически значимы ( $0,002$ ), медианы также достигли статистически значимого различия ( $p=0,018$ ).

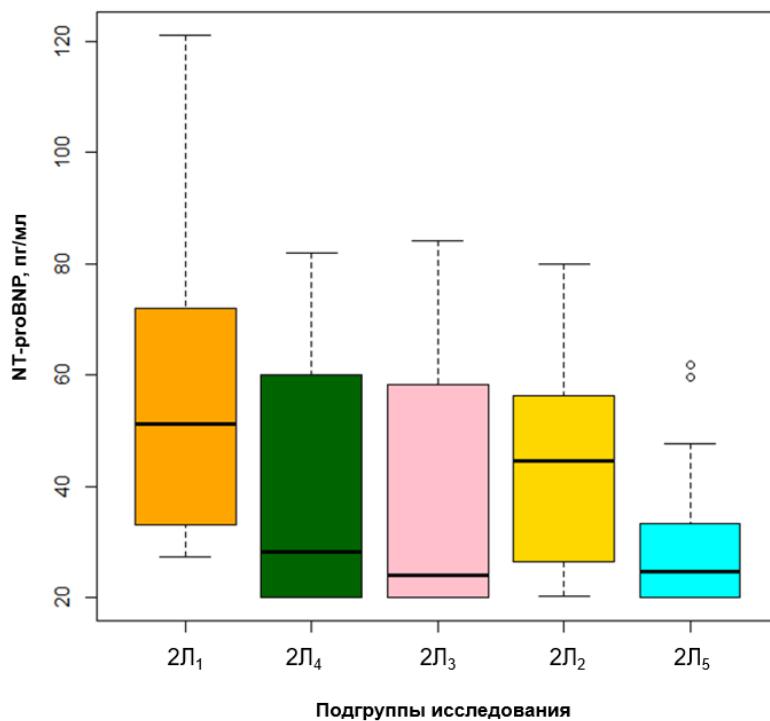


Рисунок 3.59 - Динамика распределения значений NT-proBNP между подгруппами через 1 час от начала обезболивания,  $p=0,018$

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 (см. таблицу 3.51, рисунок 3.60). Выборочные распределения уровней NT-proBNP на этом этапе не имеют статистически значимого различия между группами ( $p=0,704$ ).

Таким образом, применение комбинированных режимов эпидуральной анальгезии родов в сочетании с низкой концентрацией левобупивакaina позволяет стабилизировать симптоадреналовую систему на протяжении всего периода родоразрешения, препятствуя декомпенсации кровообращения роженицы по мере приближения процесса родов к финалу.

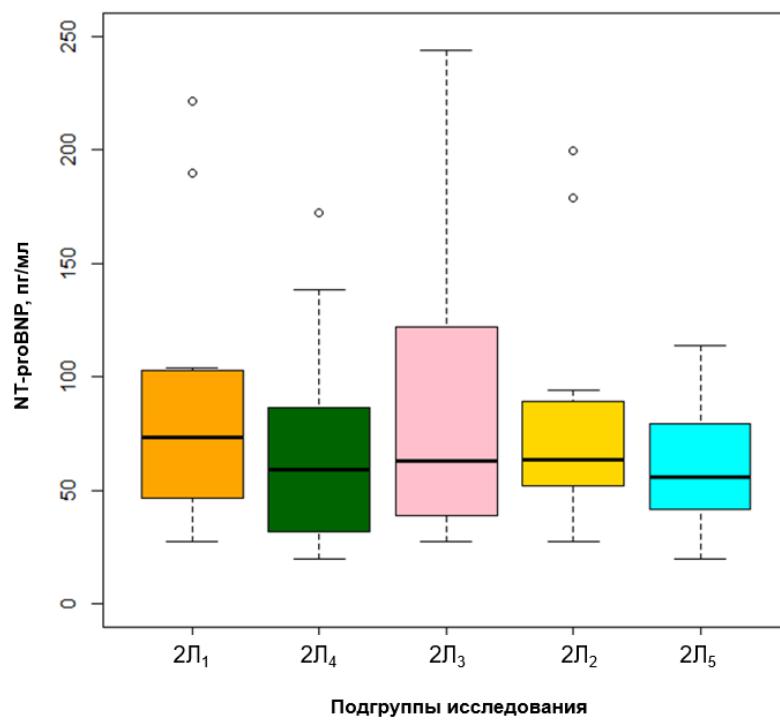


Рисунок 3.60 - Сравнение распределений NT-proBNP между исследуемыми подгруппами при полном открытии маточного зева,  $p=0,704$

#### *Анализ динамики AAC между исследуемыми подгруппами*

Для более детальной оценки уровня стресса и эффективности проводимой анестезии на протяжении всего периода родоразрешения производили забор слюны каждый час от начала обезболивания до достижения II периода родов (полное ОМЗ). С учетом уменьшения количества пациенток в подгруппах по мере удаления от начальной временной точки, общее количество пациенток в каждой подгруппе также оценивалось на каждом этапе исследования. Результаты, полученные через 4 часа от начала обезболивания, не включались в анализ, поскольку объемы выборок в подгруппах на данном этапе были крайне малы.

Результаты межгрупповых различий на каждом этапе исследования представлены в таблицах 3.52–3.56.

Таблица 3.52 Средние тенденции и вариабельность AAC в исследуемых подгруппах до начала обезболивания

Подгруппа	N	Mean $\pm$ StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
2Л <sub>1</sub>	18	1126,5 $\pm$ 1152,1	636,8	244,7	1691,0	109,5	4086,1
2Л <sub>2</sub>	18	1083,4 $\pm$ 1148,7	636,8	244,7	1691,0	109,5	4086,1
2Л <sub>3</sub>	18	426,3 $\pm$ 250,2	326,9	242,1	558,7	156,6	1038,7
2Л <sub>4</sub>	18	551,7 $\pm$ 445,2	359,5	267,8	720,0	37,6	1537,4
2Л <sub>5</sub>	18	197,6 $\pm$ 99,4	152,2	117,5	256,6	87,2	433,8

До начала обезболивания средние уровни амилазы имели статистически значимое межгрупповое различие ( $p=0,0001$ ). Значения медиан различаются в разы, особенно между подгруппами 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>5</sub>. В подгруппе 2Л<sub>5</sub> (PIEB+PCEA) сконцентрированы наименьшие исходные значения AAC. Наибольшая вариабельность уровня амилазы до обезболивания наблюдалась в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах (см. таблицу 3.52, рисунок 3.61). Основным объяснением полученного межгруппового различия уровней AAC в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах на данном этапе исследования является время начала обезболивания: в 2Л<sub>5</sub> подгруппе анальгезию начинали при установившейся регулярной родовой деятельности и интенсивности боли по ВАШ  $\geq 40$ , тогда как для 2Л<sub>1</sub> подгруппы было характерно более позднее начало.

Аналогичная картина наблюдалась через 1 час после обезболивания. Наибольшие значения AAC регистрировались в 2Л<sub>1</sub> (manual bolus) и 2Л<sub>2</sub> (PCEA) подгруппах, наименьшие – в 2Л<sub>5</sub> подгруппе. Также в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах сохранялась высокая вариабельность значений AAC, тогда как в 2Л<sub>5</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе вариабельность была существенно меньше (см. таблицу 3.53, рисунок 3.62). Различие между всеми 5-ю подгруппами на этом этапе статистически значимо ( $p=0,0001$ ). Очевидно, комбинированный режим эпидуральной анальгезии обеспечивал более эффективное обезболивание от этапа к этапу и клинически проявлялся меньшей стресс-реакцией и вариабельностью

значений ААС по сравнению с болюсными режимами. Указанная тенденция также прослеживалась на последующих этапах исследования.

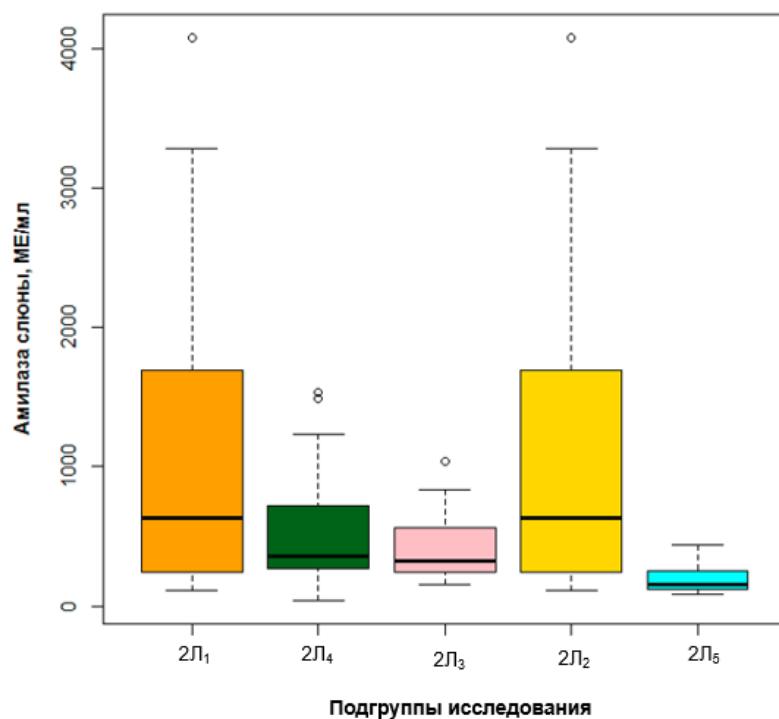


Рисунок 3.61 - Динамика распределения значений ААС между подгруппами до начала обезболивания,  $p=0,0001$

Таблица 3.53 Средние тенденции и вариабельность ААС в исследуемых подгруппах через 1 час от начала обезболивания

Подгруппа	N	Mean $\pm$ StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
2Л <sub>1</sub>	18	725,4 $\pm$ 692,8	530,1	191,3	988,2	93,5	2536,4
2Л <sub>2</sub>	18	767,3 $\pm$ 699,8	530,1	212,2	1118,3	94,2	2536,4
2Л <sub>3</sub>	18	328,5 $\pm$ 277,0	244,3	120,5	421,3	105,6	1246,0
2Л <sub>4</sub>	18	323,2 $\pm$ 254,3	251,6	118,7	396,7	65,8	1036,0
2Л <sub>5</sub>	18	141,2 $\pm$ 68,3	121,0	103,2	168,6	57,4	311,5

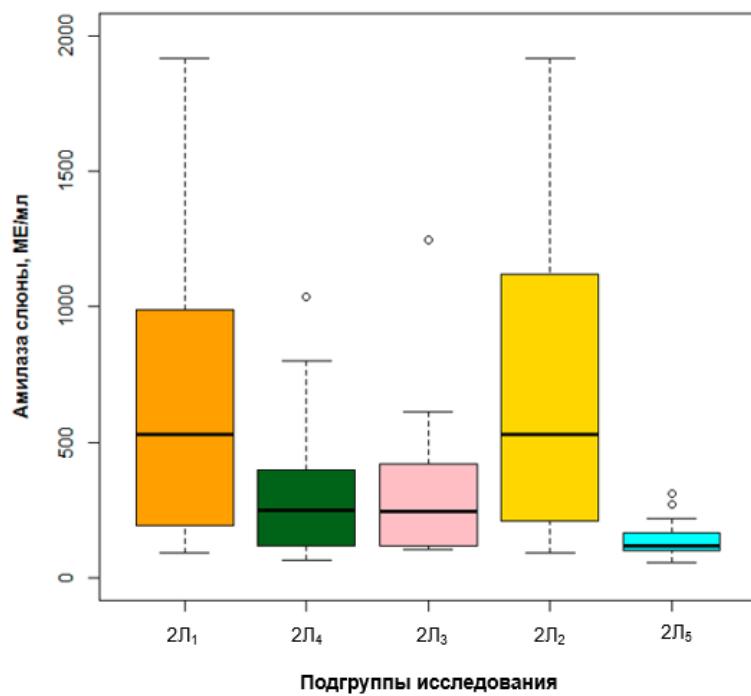


Рисунок 3.62 - Динамика распределения значений AAC между подгруппами через 1 час от начала обезболивания,  $p=0,0001$

Через 2 часа от начала обезболивания уровни AAC были существенно выше в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах, чем в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах. Средний уровень AAC в 2Л<sub>3</sub> подгруппе также был существенно ниже, чем в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах, однако существенно увеличившаяся вариабельность значений AAC в этой подгруппе определило значительное перекрытие с интервалами значений в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах (см. таблицу 3.54, рисунок 3.63). Межгрупповое различие распределения значений AAC на этом этапе сохранило статистическую значимость ( $p=0,011$ ).

Таблица 3.54 Средние тенденции и вариабельность AAC в исследуемых подгруппах через 2 часа от начала обезболивания

Подгруппа	N	Mean $\pm$ StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
2Л <sub>1</sub>	8	$694,1 \pm 409,2$	735,4	382,6	960,7	69,2	1326,3
2Л <sub>2</sub>	8	$677,6 \pm 426,7$	735,4	316,7	960,7	69,2	1326,3
2Л <sub>3</sub>	10	$439,0 \pm 453,6$	254,3	113,2	727,5	87,6	1390,6
2Л <sub>4</sub>	12	$282,0 \pm 221,8$	212,3	130,4	324,1	84,5	842,0
2Л <sub>5</sub>	12	$152,3 \pm 64,7$	146,1	104,3	180,9	84,2	317,5

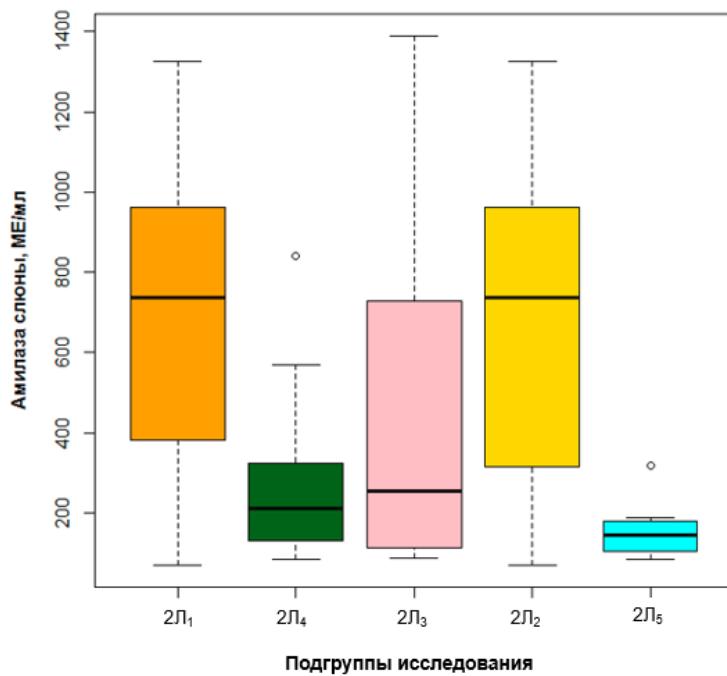


Рисунок 3.63 - Динамика распределения значений AAC между подгруппами через 2 часа от начала обезболивания,  $p=0,011$

Через 3 часа от начала обезболивания в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах значения AAC были статистически значимо выше, чем в остальных подгруппах,  $p=0,014$ . Средние уровни AAC были ниже в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах по сравнению с 3-мя другими подгруппами, в которых средние уровни были практически равны между собой. По-прежнему высокая вариабельность значений наблюдалась в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах, в то время как в остальных 3-х подгруппах она была значимо ниже (см. таблицу 3.55, рисунок 3.63).

Таблица 3.55 Средние тенденции и вариабельность AAC в исследуемых подгруппах через 3 часа от начала обезболивания

Подгруппа	N	Mean $\pm$ StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
2Л <sub>1</sub>	4	720,1 $\pm$ 1037,2	231,0	186,3	1253,9	143,6	2274,7
2Л <sub>2</sub>	4	720,9 $\pm$ 1036,7	232,6	186,3	1255,5	143,6	2274,7
2Л <sub>3</sub>	3	283,8 $\pm$ 82,9	246,2	226,3	378,8	226,3	378,8
2Л <sub>4</sub>	6	164,1 $\pm$ 59,0	162,2	122,3	203,0	84,5	250,2
2Л <sub>5</sub>	7	115,8 $\pm$ 22,4	108,7	94,5	137,5	86,2	146,8

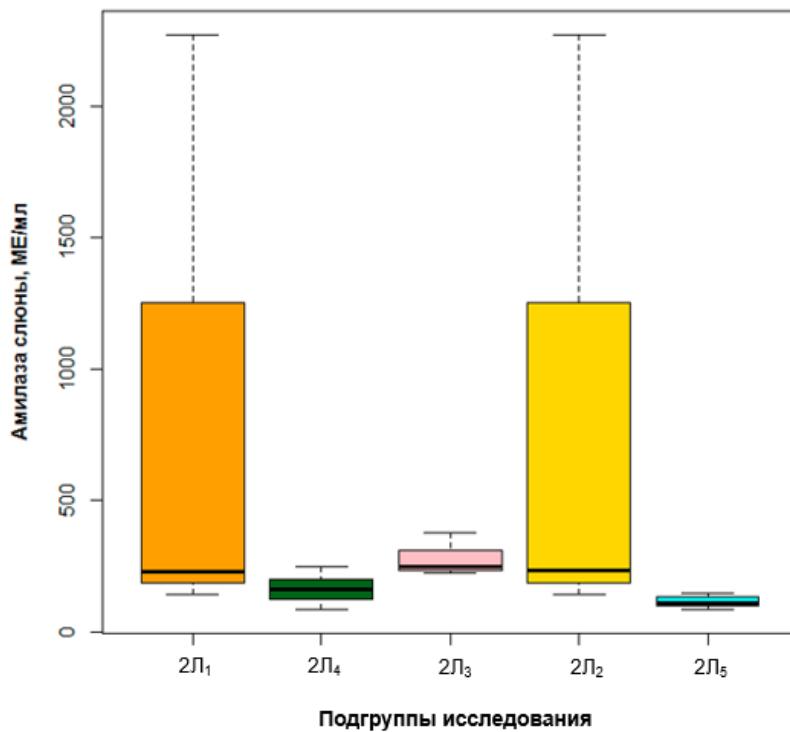


Рисунок 3.64 - Динамика распределения значений AAC между подгруппами через 3 часа от начала обезболивания,  $p=0,014$

Во II периоде родов (этап полного ОМЗ) наименьшие значения AAC наблюдались в 2Л<sub>5</sub> подгруппе, наибольшие в 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>2</sub> подгруппах. Различие распределения между всеми подгруппами на данном этапе исследования было статистически значимо,  $p=0,0001$ . Наименьшая вариабельность значений наблюдалась в 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах (см. таблицу 3.56, рисунок 3.65).

Таблица 3.56 Средние тенденции и вариабельность AAC в исследуемых подгруппах на этапе полного открытия маточного зева

Подгруппа	N	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
2Л <sub>1</sub>	17	665,6 ± 745,1	403,1	296,9	785,1	60,7	3260,5
2Л <sub>2</sub>	17	778,6 ± 919,3	403,1	296,9	785,1	60,7	3260,5
2Л <sub>3</sub>	17	375,4 ± 281,1	282,2	201,9	437,3	113,9	1142,3
2Л <sub>4</sub>	18	282,4 ± 216,3	239,4	163,8	309,5	97,3	1076,8
2Л <sub>5</sub>	18	169,8 ± 72,0	171,5	113,9	227,5	60,6	315,6

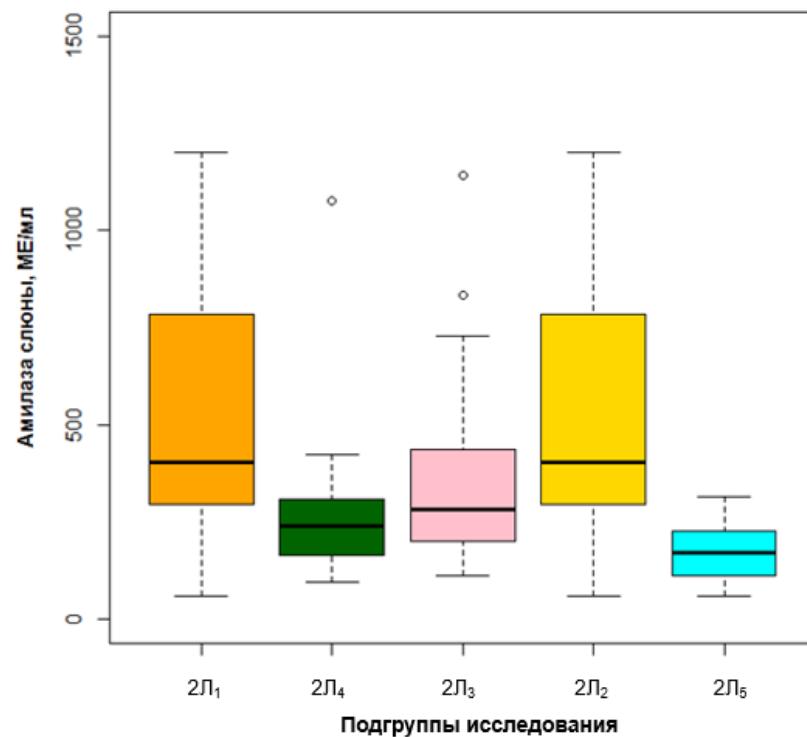


Рисунок 3.65 - Динамика распределения значений ААС между подгруппами во II периоде родов (полном ОМЗ),  $p=0,0001$

Таким образом, проведенный анализ динамики ААС продемонстрировал, что комбинированные режимы эпидуральной анальгезии (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) наряду со стабильной последовательной анальгезией позволяют снизить выраженность стресс-реакции роженицы и степень ее клинического проявления в отличие от болясных вариантов введения местного анестетика (ручные или PCEA).

### **3.2.2 Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием местного анестетика ропивакаина (подгруппа 2Р)**

#### **3.2.2.1 Оценка эффективности обезболивания I и II периодов родов в зависимости от режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина**

Пациентки были включены в исследование с января 2019 года по декабрь 2020 года на базе акушерского обсервационного отделения МОНИИАГ; блок-схема исследования представлена на рисунке 2.9. 105 включенных в исследование рожениц были случайным образом (метод конвертов) разделены на три подгруппы по 35 человек в каждой. Физические характеристики и исходные акушерские данные представлены во 2-й главе, таблицах 2.15–2.21.

Сравнительное исследование динамики средних значений интенсивности боли по ВАШ в ходе родов было изучено как внутри каждой подгруппы, так и между указанными подгруппами на всех этапах исследования. Объем всех подгрупп на исходном этапе (ВАШ перед обезболиванием) исследования был одинаковым:  $n=35$  пациенток. Равенство объема сохранялось до этапа «90 минут от начала анальгезии» включительно, далее объемы подгрупп немного различались и уменьшались по объективным причинам. Оценки боли по ВАШ на двух этапах - «300 минут» и «360 минут» - были зарегистрированы только в одной 2Р<sub>1</sub> подгруппе (manual bolus) и у крайне малого числа пациенток, поэтому указанные этапы исключены из статистического анализа.

Средние значения оценок интенсивности боли по ВАШ в каждой подгруппе на каждом этапе исследования представлены в таблицах 3.57–3.59. Средние тенденции представлены в виде средних значений внутри каждой подгруппы, вариабельность - в виде стандартного отклонения.

Таблица 3.57 Динамика среднего значения интенсивности боли по ВАШ  
в 2Р<sub>1</sub> подгруппе (manual bolus)

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Кол-во пациенток, n	Mean ± StD	Min	Max
ВАШ (исходный уровень)	35	73,2 ± 15,3	36,0	98,0
ВАШ15	35	29,9 ± 17,7	5,0	74,0
ВАШ30	35	22,4 ± 11,4	5,0	50,0
ВАШ60	35	34,3 ± 16,4	10,0	80,0
ВАШ90	29	46,8 ± 20,3	10,0	90,0
ВАШ120	26	40,3 ± 27,4	10,0	90,0
ВАШ150	19	32,1 ± 18,0	10,0	60,0
ВАШ180	18	46,3 ± 26,6	10,0	100,0
ВАШ210	11	45,7 ± 18,8	25,0	80,0
ВАШ240	9	46,3 ± 23,2	20,0	80,0
ВАШ270	7	32,7 ± 21,2	10,0	70,0
ВАШsp	34	74,9 ± 15,5	40,0	92,0
ВАШпотуги	34	74,9 ± 15,5	40,0	92,0

(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; Mean ± StD – среднее значение; Min – минимальное значение, Max – максимальное значение)

Таблица 3.58 Динамика среднего значения интенсивности боли по ВАШ  
в 2Р<sub>2</sub> подгруппе (CEI+PCEA)

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Кол-во пациенток, n	Mean ± StD	Min	Max
ВАШ (исходный уровень)	35	65,6 ± 12,8	40,0	90,0
ВАШ15	35	19,8 ± 9,3	10,0	40,0
ВАШ30	35	13,4 ± 4,8	10,0	20,0
ВАШ60	35	13,9 ± 6,3	10,0	35,0
ВАШ90	35	20,3 ± 9,5	10,0	40,0

## Продолжение таблицы 3.58

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Кол-во пациенток, n	Mean ± StD	Min	Max
ВАШ120	34	21,3 ± 9,3	10,0	40,0
ВАШ150	23	18,5 ± 9,5	10,0	40,0
ВАШ180	20	18,0 ± 9,9	10,0	40,0
ВАШ210	13	17,7 ± 9,3	10,0	30,0
ВАШ240	11	17,3 ± 11,0	10,0	40,0
ВАШ270	9	24,4 ± 11,3	10,0	40,0
ВАШsp	31	34,2 ± 8,4	20,0	50,0
ВАШпотуги	31	39,7 ± 12,3	20,0	60,0

Таблица 3.59 Динамика среднего значения интенсивности боли по ВАШ в 2Р<sub>3</sub> подгруппе (PIEB+PCEA)

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Кол-во пациенток, n	Mean ± StD	Min	Max
ВАШ (исходный уровень)	35	71,6 ± 16,4	40,0	100,0
ВАШ15	35	24,0 ± 13,5	10,0	50,0
ВАШ30	35	18,1 ± 10,2	10,0	50,0
ВАШ60	35	17,7 ± 7,7	10,0	40,0
ВАШ90	35	19,0 ± 7,7	10,0	40,0
ВАШ120	34	21,5 ± 8,1	10,0	50,0
ВАШ150	26	22,7 ± 8,2	10,0	40,0
ВАШ180	23	23,5 ± 10,3	10,0	50,0
ВАШ210	20	20,3 ± 7,3	10,0	30,0
ВАШ240	17	24,1 ± 9,4	10,0	40,0
ВАШ270	5	26,0 ± 5,5	20,0	30,0
ВАШsp	33	30,3 ± 7,7	20,0	40,0
ВАШпотуги	32	35,6 ± 8,8	20,0	50,0

Результаты сравнительного исследования динамики оценок интенсивности боли по ВАШ представлены в таблице 3.60 и на рисунке 3.66. Как видно в таблице 3.60, средние значения оценки боли по ВАШ на каждом этапе продублированы для более удобного обзора результатов.

Таблица 3.60 Сравнение динамики и оценка статистической значимости различия средних значений ВАШ между подгруппами исследования

Этап	2P <sub>1</sub>	2P <sub>2</sub>	2P <sub>3</sub>	P(ANOVA)	p(T[1-2])	p(T[1-3])	p(T[2-3])
ВАШ	73,2	65,6	71,6	0,083	0,026	0,664	0,092
ВАШ15	29,9	19,8	24,0	0,012	0,004	0,124	0,138
ВАШ30	22,4	13,4	18,1	0,0005	<0,0001	0,102	0,017
ВАШ60	34,3	13,9	17,7	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,025
ВАШ90	46,8	20,3	19,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,536
ВАШ120	40,3	21,3	21,5	<0,0001	0,002	0,002	0,945
ВАШ150	32,1	18,5	22,7	0,002	0,006	0,045	0,104
ВАШ180	46,3	18,0	23,5	<0,0001	0,0003	0,002	0,083
ВАШ210	45,7	17,7	20,3	<0,0001	0,0005	0,001	0,411
ВАШ240	46,3	17,3	24,1	0,0002	0,005	0,021	0,106
ВАШ270	32,7	24,4	26,0	0,524	0,375	0,448	0,735
ВАШполное	74,9	34,2	30,3	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,058
ВАШпотуги	74,9	39,7	35,6	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,139

Примечание: в первых 3-х столбцах представлены средние значения оценки боли по ВАШ для каждого этапа в подгруппах. Столбец P(ANOVA) – содержит результаты дисперсионного анализа, проведенного для исследования статистической значимости различия средних между всеми 3-мя подгруппами. Кодами 1, 2, 3 обозначены названия подгрупп соответственно.

Столбец p(T[1-2]) содержит результаты исследования статистической значимости различия между средними 2-х подгрупп – 2P<sub>1</sub> (manual bolus) и 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA);

Столбец p(T[1-3]) - между средними 2-х подгрупп – 2P<sub>1</sub> (manual bolus) и 2P<sub>3</sub> (PCEA-PIEB);

Столбец p (T[2-3]) - между средними 2-х подгрупп – 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2P<sub>3</sub> (PCEA-PIEB).

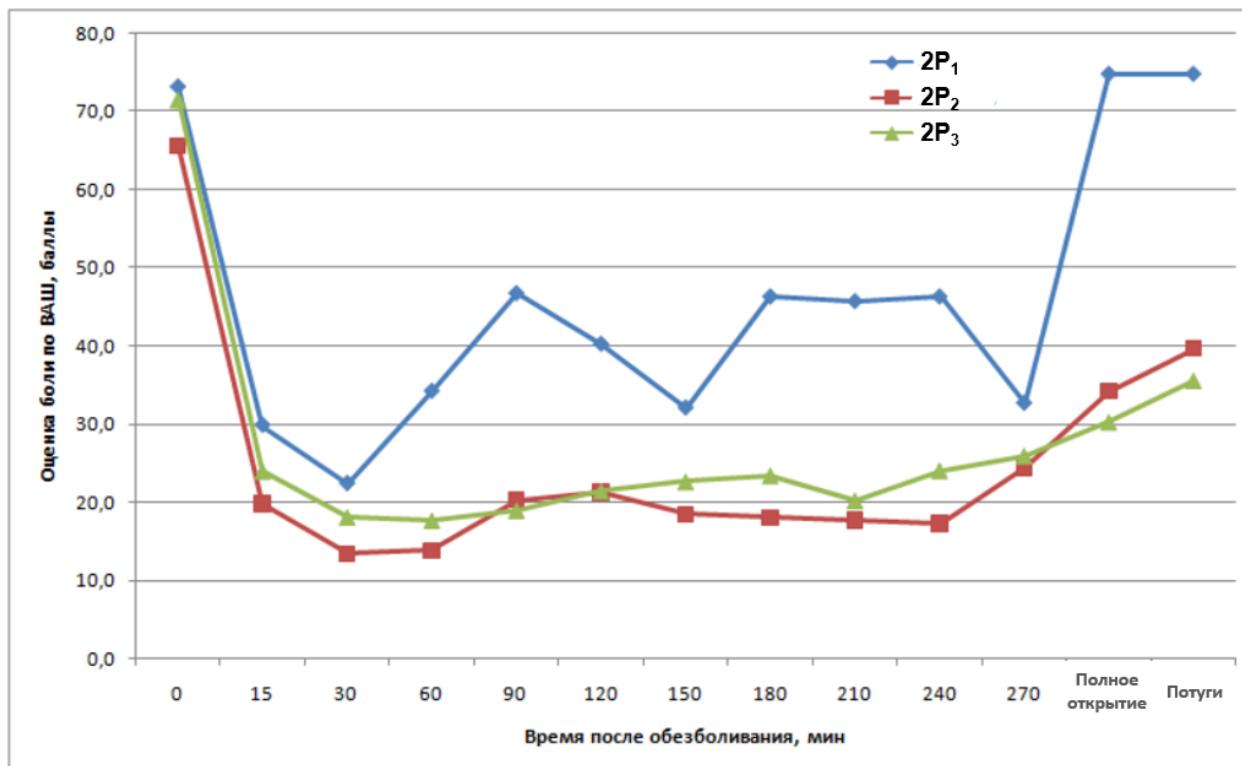


Рисунок 3.66 - Сравнение динамики средних значений оценки интенсивности боли по ВАШ на протяжении всего периода наблюдения между подгруппами 2P<sub>1</sub> (manual bolus), 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2P<sub>3</sub> (PCEA-PIEB) (ось абсцисс - время от начала обезболивания до родов, мин; ось ординат – оценка боли по ВАШ, ед.)

Можно отметить, что динамика среднего значения боли в 2P<sub>1</sub> подгруппе существенно отличается от двух других групп. Во-первых, значения ВАШ в этой подгруппе на всех этапах исследования статистически значимо выше по сравнению с двумя другими подгруппами ( $p<0,0001$ ). Во-вторых, изменение интенсивности боли носит скачкообразный характер за счет болюсного введения, тогда как в двух других подгруппах средняя оценка боли более стабильна и изменяется плавно благодаря применению комбинированных методик эпидуральной анальгезии. Наименьшему изменению подвержена оценка интенсивности боли в 2P<sub>3</sub>(PIEB+PCEA) подгруппе. Хотя через 30' и 60' интенсивность боли по ВАШ в этой подгруппе в среднем интенсивнее на 5 баллов, чем в 2P<sub>2</sub> подгруппе ( $p<0,0001$ ), однако на этапе потуг средняя интенсивность боли в 2P<sub>3</sub> подгруппе ниже примерно на те же 5 баллов по

сравнению с 2Р<sub>2</sub> подгруппой (CEI+PCEA). Различие статистически незначимо на данном объеме выборки ( $p=0,058$ ), но довольно близко подходит к принятому уровню значимости.

Динамика распределения оценок интенсивности боли по ВАШ в каждой подгруппе представлена на рисунках 3.67–3.69. Анализ представленных графиков объясняет причины скачкообразного изменения средней оценки боли в 2Р<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. На этапе 120, 180 и 240 минут вариабельность оценок боли значительная, какой не наблюдается ни в одной из 2-х других подгрупп (см. рисунок 3.67).

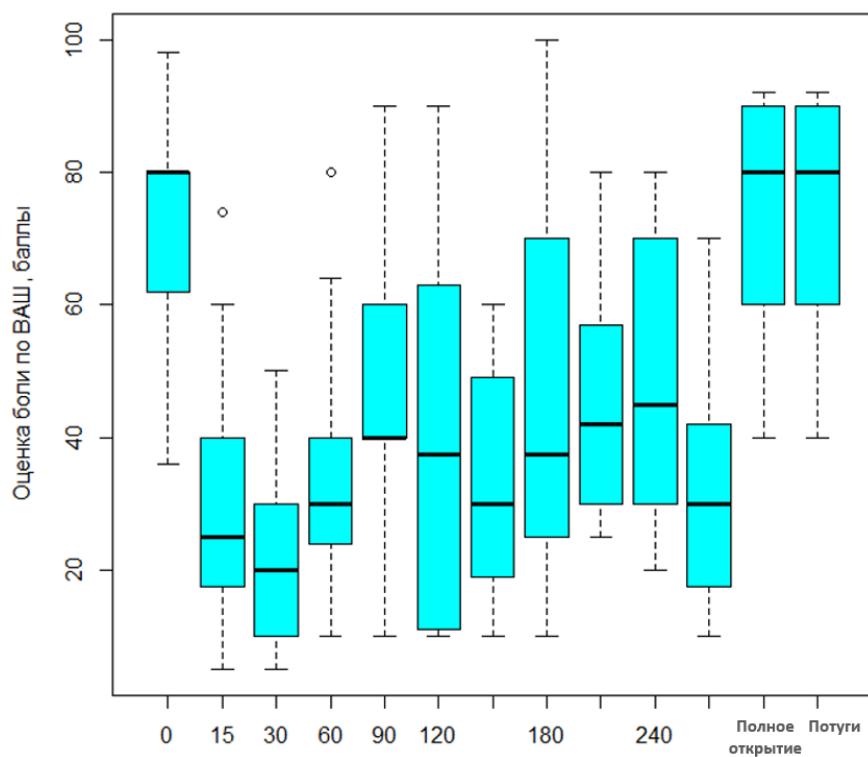


Рисунок 3.67 - Динамика распределения оценок интенсивности боли по ВАШ в 2Р<sub>1</sub> (Manual bolus) подгруппе (ПО – полное открытие шейки матки)

В 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе вариабельность оценок существенно меньше и изменение ее размаха также ниже, чем в 2Р<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе. Колебание медианы наблюдается на протяжении всего периода регистрации данных, однако не такое значительное, как в 2Р<sub>1</sub> подгруппе (см. рисунок 3.68).

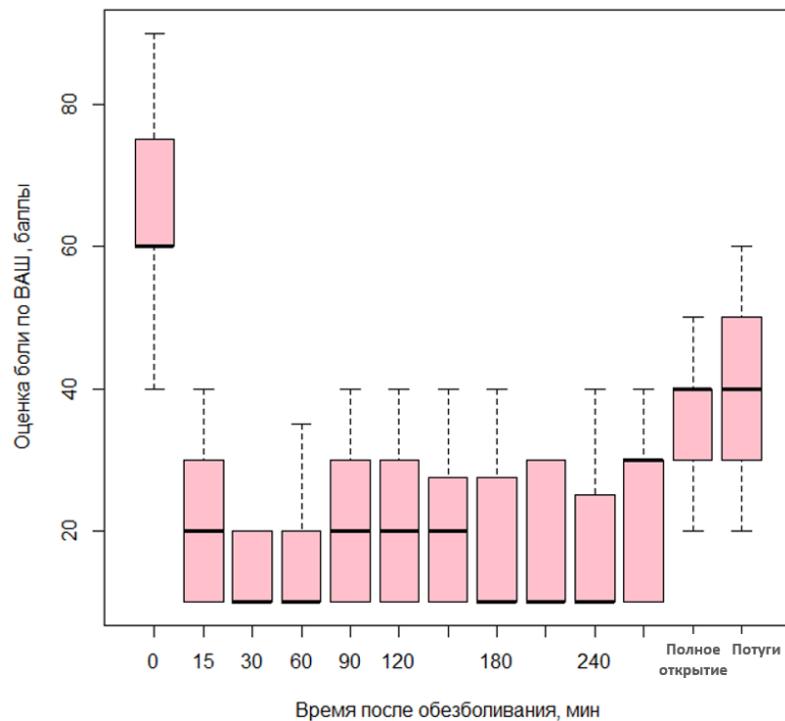


Рисунок 3.68 - Динамика распределения оценок интенсивности боли по ВАШ в 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе (ПО – полное открытие шейки матки)

Наиболее стабильные оценки интенсивности боли по ВАШ наблюдаются в 2Р<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 немножко возрастает к точке полного открытия шейки матки и потуг (см. рисунок 3.68).

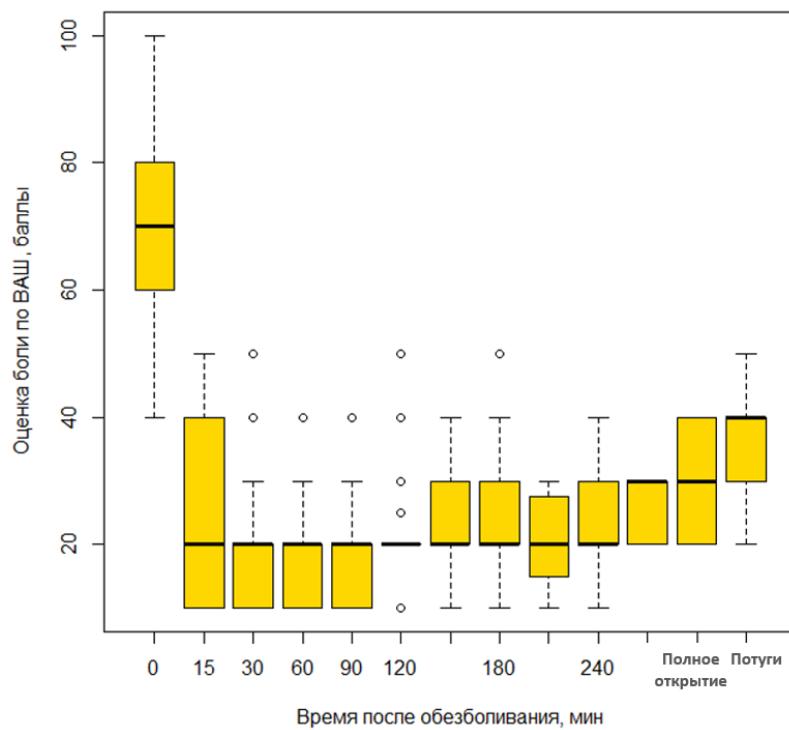


Рисунок 3.69 - Динамика распределения оценок интенсивности боли по ВАШ в 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе (ПО – полное открытие шейки матки)

Сравнение среднего уровня интенсивности боли между тремя подгруппами в терминах распределений проводилось графически на всех этапах исследования (см. рисунки 3.70–3.73).

В исходной точке регистрации интенсивности боли (перед обезболиванием) средние значения и медианы оценок по ВАШ не показали статистически значимого различия между подгруппами, хотя обращает на себя внимание довольно сильное различие распределений и среднего уровня этих оценок между 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>2</sub> подгруппами (статистически не подтверждается,  $p>0,05$ ) (см. рисунок 3.70).

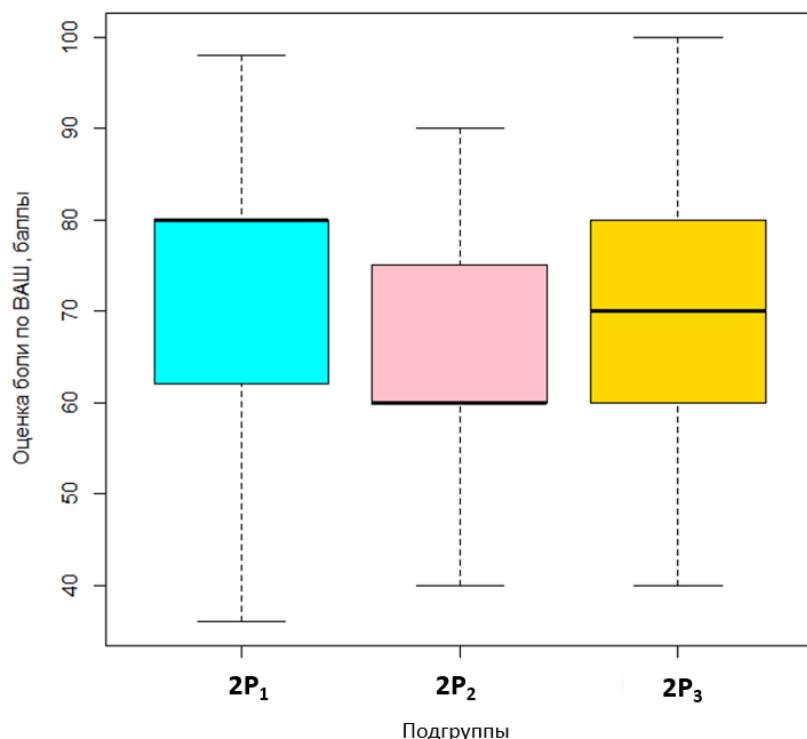


Рисунок 3.70 - Средние значения и медианы оценок по ВАШ в исходной точке регистрации интенсивности боли (перед обезболиванием) в исследуемых подгруппах

Через 15 минут после начала обезболивания средние значения, как и в целом распределения оценок боли по ВАШ не имеют статистически значимого различия между исследуемыми подгруппами, что отчетливо видно на диаграмме (см. рисунок 3.71). Отсутствие статистически значимых различий между подгруппами объясняется действием первой нагрузочной дозы (20мг ропивакаина), одинаковой для всех подгрупп, продолжительность действия которой в среднем составляет 80-90 минут.

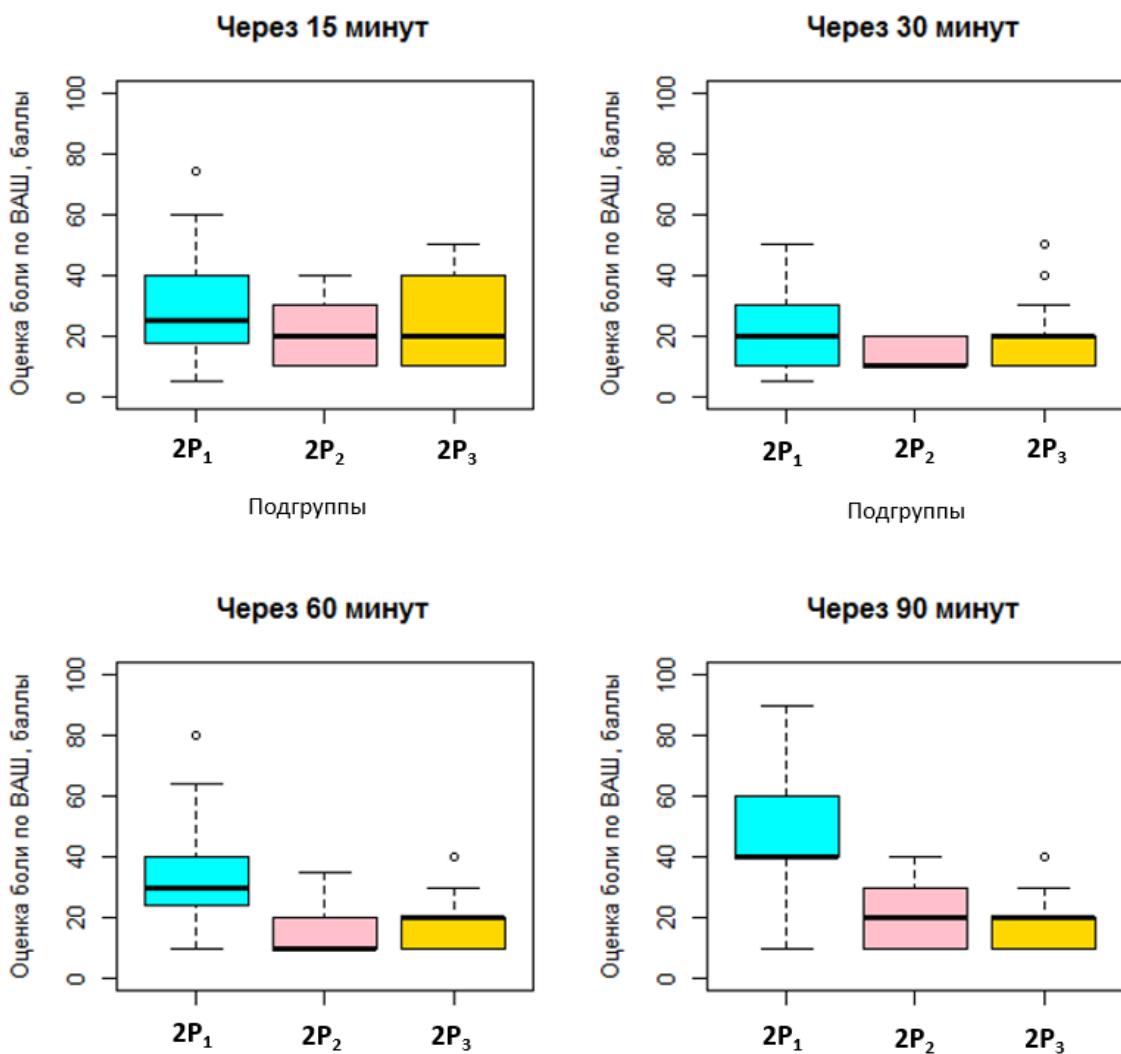


Рисунок 3.71 - Средние значения и медианы оценок по ВАШ в период 15 – 90 минут от начала обезболивания в исследуемых подгруппах

На всех последующих этапах оценки интенсивности боли в 2P<sub>1</sub> подгруппе существенно и статистически значимо выше,  $p<0,0001$  (см. рисунки 3.72, 3.73), чем в двух других исследуемых подгруппах. Подобная динамика значений объясняется ручным болюсным режимом введения местного анестетика с высокой частотой прорывных болей, что наглядно отражается на рисунке.

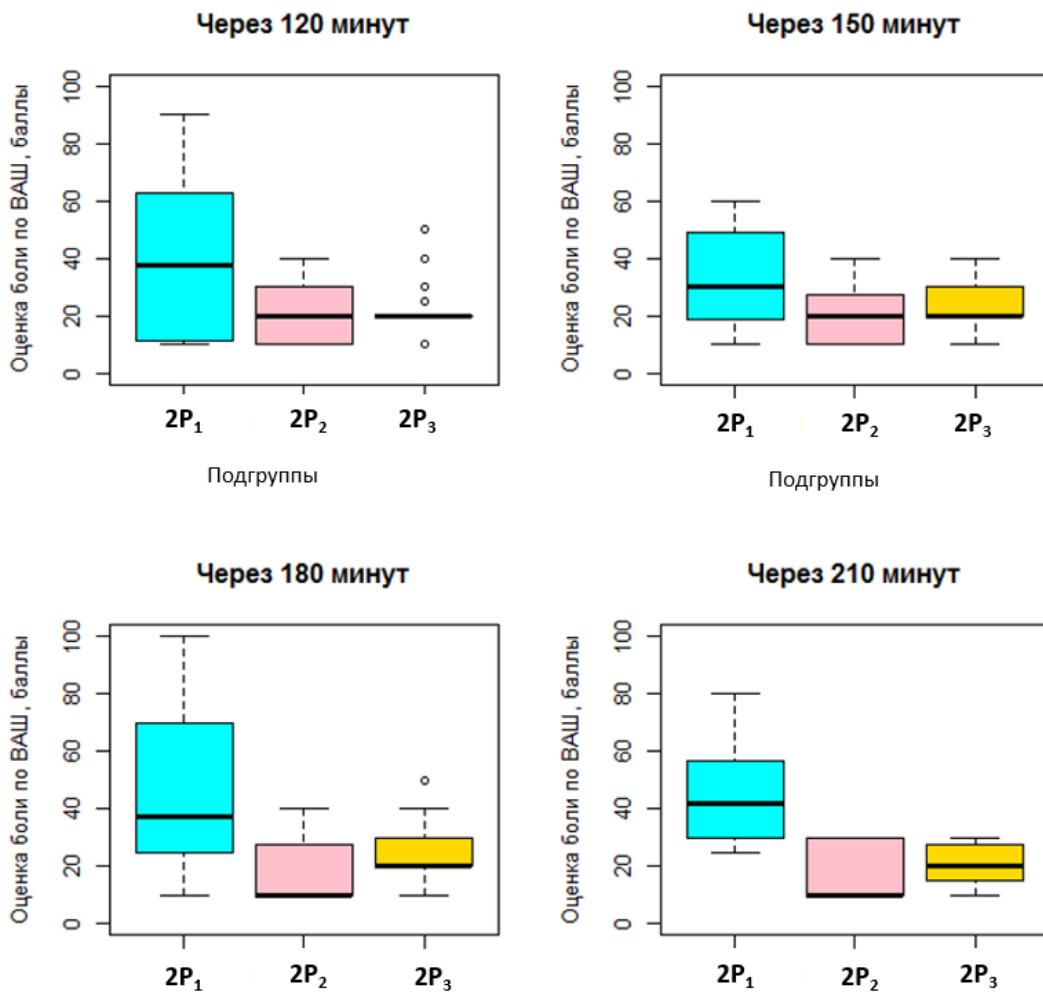


Рисунок 3.72 - Средние значения и медианы оценок по ВАШ в период 120–210 минут от начала обезболивания в исследуемых подгруппах

При анализе II периода родов (этап полного открытия и потуг) практически все пациентки 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппы оценили интенсивность боли выше, чем пациентки в 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгрупп (см. рисунок 3.73).

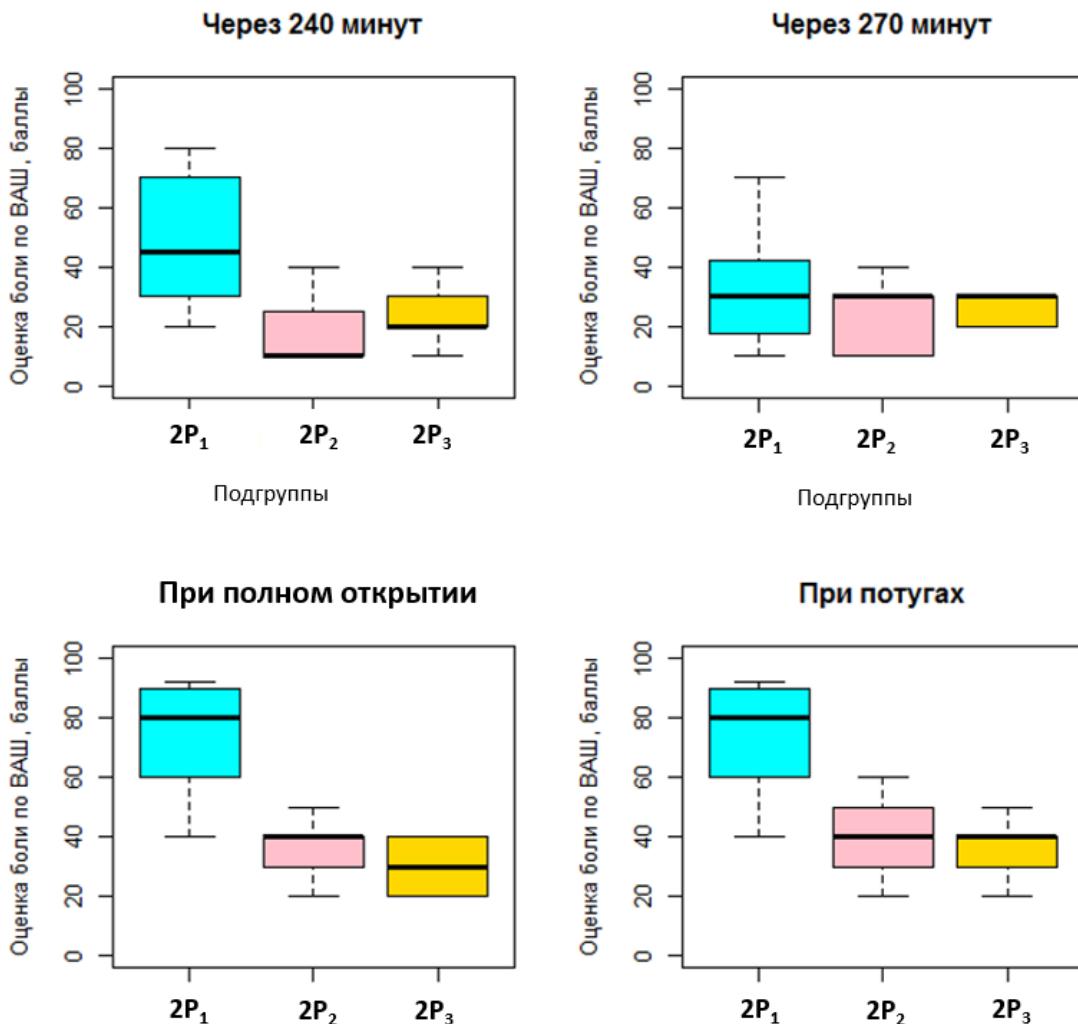


Рисунок 3.73 - Средние значения и медианы оценок по ВАШ в период 240' – II период от начала обезболивания в исследуемых подгруппах

Таким образом, проведенный анализ полученных данных продемонстрировал, что комбинированные режимы эпидуральной анальгезии с применением низкой концентрации ропивакaina обеспечивают сопоставимую, последовательную и эффективную анальгезию I и II периодов родов по сравнению с ручным болюсным вариантом.

### 3.2.2.2 Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии на динамику уровня сенсорного блока

Проведено описательное и сравнительное исследование динамики сенсорного блока в трех подгруппах пациенток: 2Р<sub>1</sub> (manual bolus), 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA). Объем всех подгрупп на исходном этапе исследования составил по 35 рожениц в каждой подгруппе. Равенство объема сохранялось до этапа «30 минут от начала обезболивания» включительно, далее объемы подгрупп снижались от этапа к этапу с разной скоростью, наименьший объем к концу исследования зафиксирован в 2Р<sub>1</sub> подгруппе. Подгруппы 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> оставались приблизительно равными друг другу по количеству пациенток на протяжении почти всего исследования. В 2Р<sub>1</sub> подгруппе не было данных по уровню сенсорного блока для этапа «240 минут от начала обезболивания», поэтому сравнительный анализ подгрупп проводился только для этапов с 15 по 210 минут и на этапе полного открытия.

Поскольку распределения оценок чувствительности являются дискретными и статистически значимо отклоняются от нормального закона распределения для представления результатов и сравнительного анализа применялись непараметрические методы статистики. Результаты средних тенденций и вариабельности уровня сенсорного блока представлены в виде медиан и интерквартильного размаха для каждой подгруппы в таблицах 3.61–3.63.

Таблица 3.61 Динамика медианы уровня сенсорного блока в 2Р<sub>1</sub> подгруппе на протяжении всего периода наблюдения

Время от начала обезболивания, мин	n	Медиана	[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Min	Max
15	35	9,0	[9,0; 10,0]	8,0	11,0
30	34	8,0	[8,0; 9,0]	7,0	10,0
60	28	8,0	[8,0; 9,0]	6,0	12,0
90	22	9,0	[8,0; 9,0]	6,0	12,0
120	13	9,0	[7,0; 10,0]	7,0	12,0
150	8	8,0	[7,5; 8,5]	7,0	9,0
180	7	9,0	[9,0; 10,0]	8,0	11,0
210	3	9,0	[7,0; 10,0]	7,0	10,0
Полное открытие	34	11,0	[10,0; 12,0]	9,0	12,0

Таблица 3.62 Динамика медианы уровня сенсорного блока в 2Р<sub>2</sub> подгруппе на протяжении всего периода наблюдения

Время от начала обезболивания, мин	n	Медиана	[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Min	Max
15	35	8,0	[8,0; 8,0]	6,0	10,0
30	35	7,0	[7,0; 8,0]	6,0	10,0
60	35	7,0	[6,0; 7,0]	5,0	8,0
90	35	6,0	[6,0; 7,0]	6,0	8,0
120	31	6,0	[6,0; 7,0]	6,0	9,0
150	25	7,0	[7,0; 7,0]	6,0	9,0
180	19	7,0	[7,0; 8,0]	6,0	8,0
210	11	7,0	[7,0; 7,0]	6,0	8,0
240	9	8,0	[7,0; 8,0]	6,0	8,0
Полное открытие	31	8,0	[7,0; 8,0]	6,0	9,0

Таблица 3.63 Динамика медианы уровня сенсорного блока в 2Р<sub>3</sub> подгруппе на протяжении всего периода наблюдения

Время от начала обезболивания, мин	n	Медиана	[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Min	Max
15	35	6,0	[6,0; 8,0]	5,0	9,0
30	35	6,0	[5,0; 6,0]	5,0	9,0
60	35	6,0	[5,0; 6,0]	4,0	8,0
90	35	5,0	[5,0; 6,0]	4,0	7,0
120	33	5,0	[5,0; 6,0]	4,0	8,0
150	26	5,0	[5,0; 5,0]	4,0	6,0
180	24	5,0	[5,0; 5,0]	4,0	6,0
210	20	5,0	[5,0; 5,0]	5,0	6,0
240	18	6,0	[5,0; 6,0]	4,0	6,0
Полное открытие	34	5,0	[5,0; 6,0]	5,0	6,0

Результаты, представленные в таблицах 3.61–3.63 и на рисунках 3.74–3.77, позволяют утверждать, что на протяжении всего периода исследования наиболее высокий уровень сенсорного блока наблюдался в 2Р<sub>3</sub> подгруппе (PIEB+PCEA), наиболее высокий низкий – в 2Р<sub>1</sub> подгруппе (manual bolus). Указанная динамика сенсорного блока объясняется применяемым режимом эпидуральной анальгезии и скоростью введения боляса местного анестетика: при PIEB-режиме – 100 мл/ч,

при CEI-режиме 6 мл/ч, при режиме ручных болюсов – скорость введения болюса не определялась.

Результаты сравнительного исследования динамики уровня сенсорного блока представлены в таблице 3.64 и на рисунке 3.74.

Таблица 3.64 Сравнение динамики и оценка статистической значимости различия медиан и распределений уровня сенсорного блока между подгруппами исследования

Время от начала анальгезии, мин	2P <sub>1</sub>	2P <sub>2</sub>	2P <sub>3</sub>	p(K-W)	p(M-W) [1-2]	p(M-W) [1-3]	p(M-W) [2-3]
15	9,0	8,0	6,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001
30	8,0	7,0	6,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
60	8,0	7,0	6,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
90	9,0	6,0	5,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
120	9,0	6,0	5,0	<0,0001	0,0003	<0,0001	<0,0001
150	8,0	7,0	5,0	<0,0001	0,021	<0,0001	<0,0001
180	9,0	7,0	5,0	<0,0001	0,0007	<0,0001	<0,0001
210	9,0	7,0	5,0	<0,0001	0,197	0,055	<0,0001
240		8,0	6,0	----	----		
ПО	11,0	8,0	5,0	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001

Примечание: в первых 3-х столбцах представлены медианы уровня сенсорного блока для каждого этапа в подгруппах.

Столбец P(K-W) – содержит результаты анализа с помощью непараметрического метода Крускала-Уоллеса, проведенного для исследования статистической значимости различия медиан и распределений уровня сенсорного блока между всеми 3-мя подгруппами.

Кодами 1, 2, 3 обозначены (для экономии места) названия подгрупп Manual bolus, CEI+PCEA и PIEB+PCEA соответственно.

Столбец p(M-W [1-2]) содержит результаты исследования статистической значимости различия между распределениями 2-х подгрупп – 2P<sub>1</sub> (manual bolus) и 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) с помощью метода Манна-Уитни.

Столбец p(M-W [1-3]) - между распределениями 2-х подгрупп – 2P<sub>1</sub> (manual bolus) и 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA).

Столбец p(M-W [2-3]) - между распределениями 2-х подгрупп – 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA).

Различие между всеми тремя подгруппами попарно статистически значимо,  $p<0,0001$  (см. таблицу 3.64) на протяжении всего исследования, за исключением этапа 210 минут от начала обезболивания, где статистическая значимость различия медиан не была достигнута между подгруппами 2P<sub>1</sub> – 2P<sub>2</sub> ( $p=0,197$ ) и 2P<sub>1</sub> – 2P<sub>3</sub> ( $p=0,055$ ). Вероятнее всего это объясняется крайне малым объемом выборки

в 2Р<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе на данном этапе исследования. Обращает на себя внимание также существенно меньшее колебание вариабельности сенсорного блока на протяжении всего периода наблюдения в 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппах, чем в 2Р<sub>1</sub> подгруппе, что говорит о более стабильном и предсказуемом результате обезболивания для данного показателя в этих 2-х подгруппах (см. рисунки 3.75–3.77).

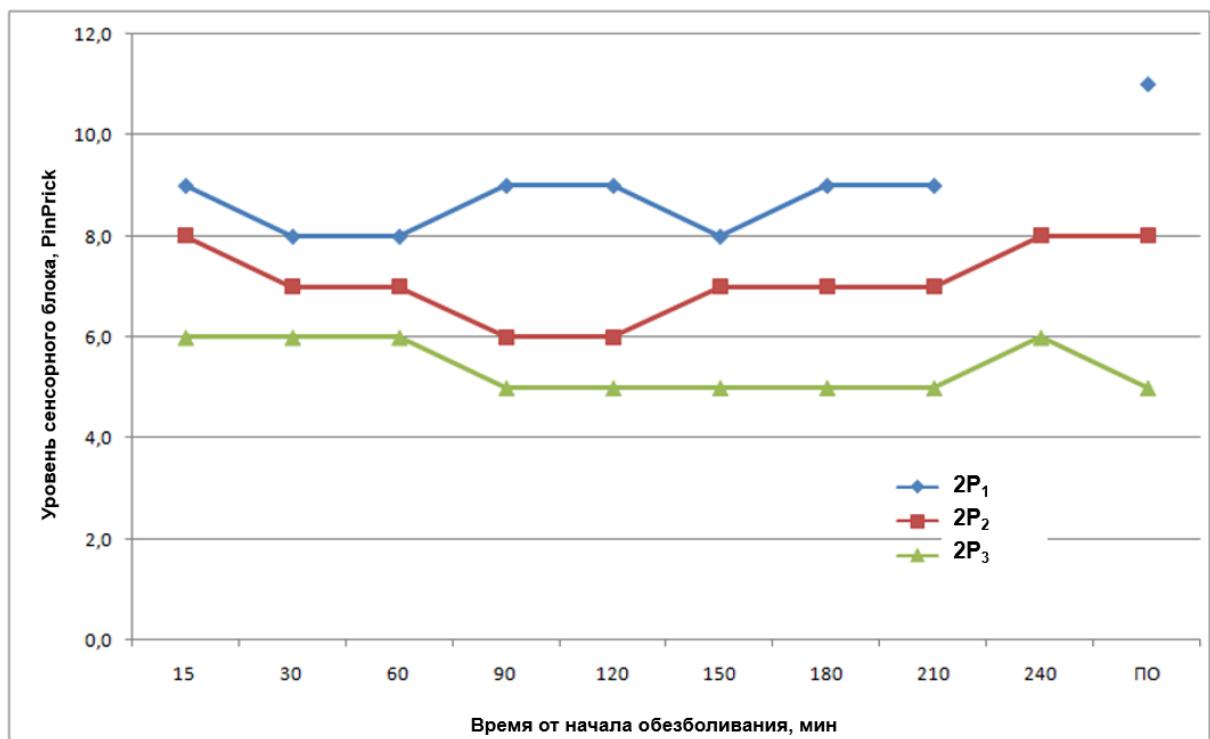


Рисунок 3.74 - Сравнение динамики средних значений (медиан) уровня сенсорного блока между 2Р<sub>1</sub>, 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгруппами за весь период наблюдения (ПО – этап полного раскрытия)

Как средняя тенденция уровня сенсорного блока, так и в целом его динамика различаются между всеми тремя подгруппами. В 2Р<sub>1</sub> подгруппе уровень сенсорного блока ниже, чем в остальных 2-х подгруппах на протяжении всего периода наблюдения и имеет колебательный характер, регрессируя на этапе полного открытия (см. рисунок 3.75). Регресс сенсорного блока во II периоде родов связан с прекращением ручного болясного введения ропивакaina по

достижению полного открытия шейки матки в связи с высокой частотой развития моторного блока.

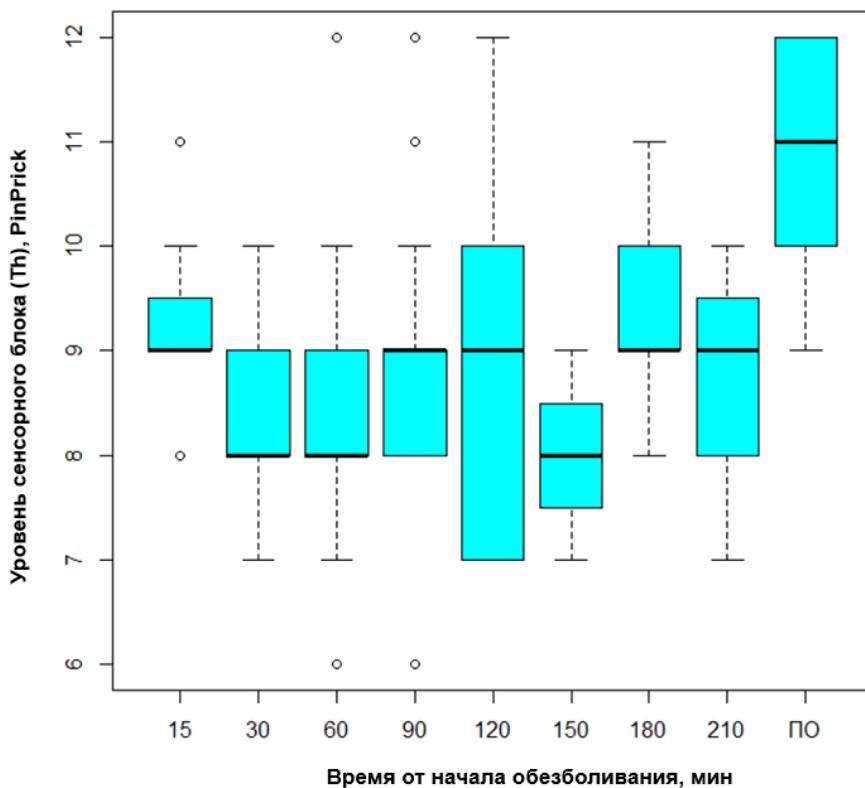


Рисунок 3.75 - Динамика распределения уровня сенсорного блока в 2Р<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе за весь период наблюдения (ПО – полное открытие шейки матки)

Во 2Р<sub>2</sub> подгруппе средний уровень сенсорного блока значительно выше, чем в 2Р<sub>1</sub> подгруппе, что объясняется более широким распространением раствора местного анестетика в эпидуральном пространстве за счет постоянного режима введения местного анестетика, дополненного болясами по желанию пациентки, вводимого с более высокой скоростью (см. рисунок 3.76). Однако средний уровень сенсорного блока в 2Р<sub>2</sub> подгруппе ниже по сравнению с 2Р<sub>3</sub> подгруппой на протяжении всего периода наблюдения и также регressedирует к этапу полного открытия ( $p<0,0001$ ).

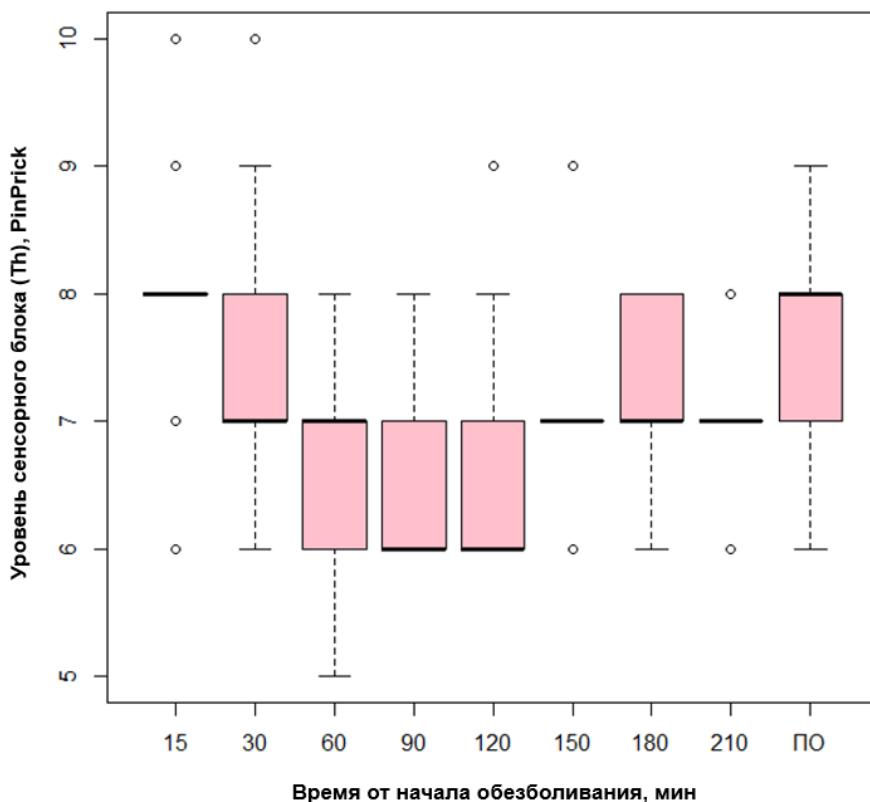


Рисунок 3.63 - Динамика распределения уровня сенсорного блока в 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе за весь период наблюдения (ПО – полное открытие шейки матки)

Наивысший средний уровень сенсорного блока наблюдался в 2Р<sub>3</sub> подгруппе, кроме того, он был наименее изменчивым, не показав регресса к этапу полного открытия, в отличие от двух других подгрупп,  $p<0,0001$  (см. рисунок 3.77). Описанная динамика сенсорного блока определяется настройками применяемого PIEB-режима эпидуральной анестезии: высокой скоростью введения местного анестетика (100 мл/ч) через четко определенный промежуток времени. Высокая скорость и эффективный интервал введения объясняют стабильность уровня блока и высоту его распространения.

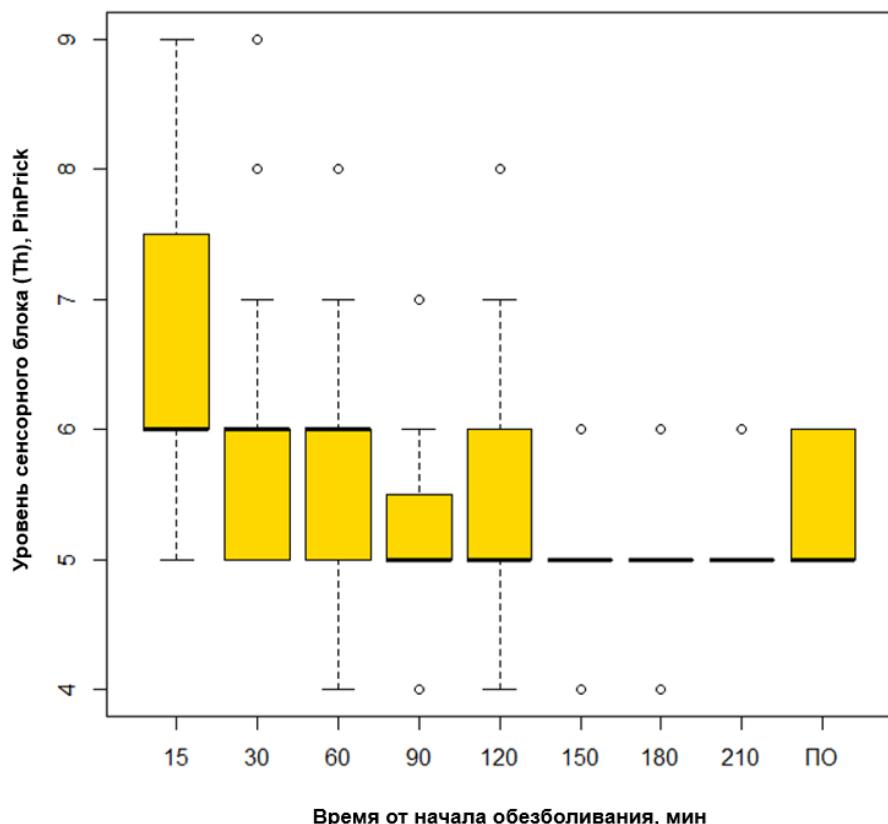


Рисунок 3.77 - Динамика распределения уровня сенсорного блока в 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе за весь период наблюдения (ПО – полное открытие шейки матки)

Сравнение среднего уровня сенсорного блока между тремя подгруппами в терминах распределений проводилось графически и аналитически на всех этапах исследования (см. рисунки 3.77–3.79). Как видно из графиков рисунков, а также числовых результатов (см. таблицу 3.64) различие между медианами и в целом распределениями оценок сенсорного блока в каждой точке регистрации в указанных подгруппах были статистически значимыми ( $p<0,0001$ ).

Наименьшие уровни сенсорного блока отмечены для 2Р<sub>1</sub> подгруппы, наиболее высокие характерны для 2Р<sub>3</sub> подгруппы, при этом представленная картина отмечается уже через 15' после начала обезболивания и остается неизменной на протяжении всех этапов наблюдения, включая этап полного открытия шейки матки: 15' - 90' (см. рисунок 3.77); 120' - 210' (см. рисунок 3.78) и 240' – II период родов (см. рисунок 3.79).

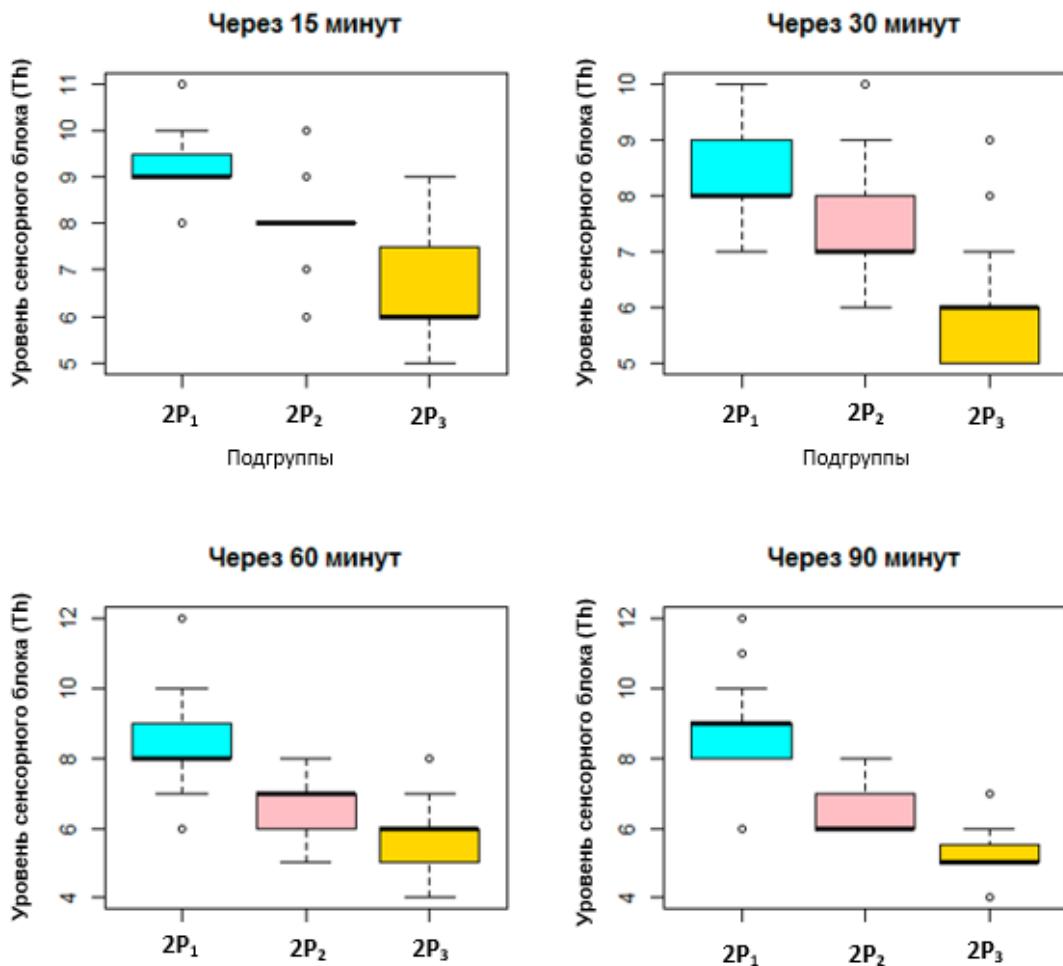


Рисунок 3.77 - Средние значения и медианы уровня сенсорного блока в период 15 – 90 минут от начала обезболивания в исследуемых подгруппах

На представленных рисунках видно, что значимое различие медиан и распределений оценок сенсорного блока в подгруппах сохраняется не только на протяжении всего периода наблюдения, но и нарастет по мере увеличения времени, прошедшего с начала обезболивания. Наиболее высокие значения уровня сенсорного блока, равные Th5, наблюдаются у пациенток 2P<sub>3</sub> подгруппы уже к 90-й минуте, тогда как в этой временной точке у пациенток 2P<sub>1</sub> подгруппы уровень сенсорного блока был не выше Th9, в 2P<sub>2</sub> подгруппе - не выше Th6 (см. рисунок 3.77).

Начиная со 120-й минуты, оценки сенсорного блока у пациенток в 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе не поднимались выше уровня Th9-Th8, в 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе не выше Th7, тогда как в 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе они

не опускались ниже Th5 в этих же временных точках. В целом распределение значений уровня сенсорного блока у пациенток 2Р<sub>3</sub> подгруппы было очень стабильно высоким на протяжении всего периода наблюдения (см. рисунок 3.78).

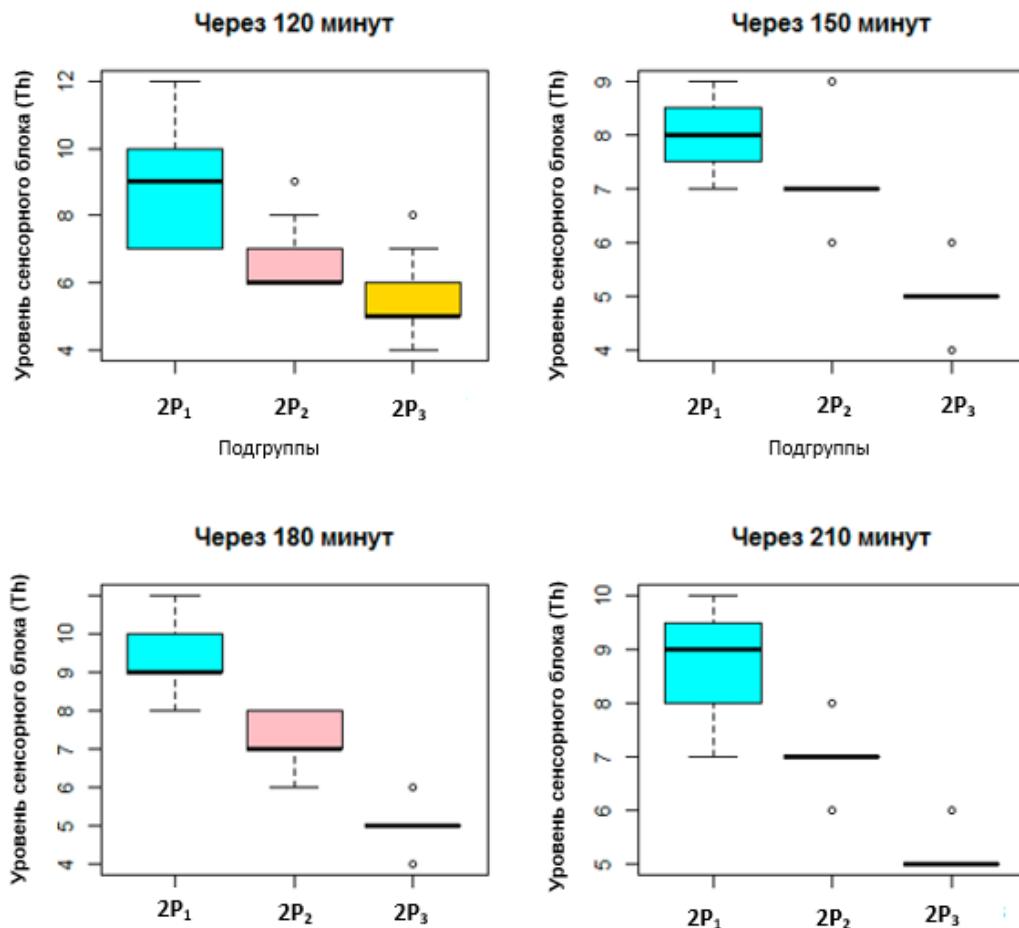


Рисунок 3.78 - Средние значения и медианы уровня сенсорного блока в период 120 – 210 минут от начала обезболивания в исследуемых подгруппах

На этапе полного открытия (II период родов) указанные различия интервалов и распределений оценок уровня сенсорного блока в исследуемых подгруппах сохраняются: в 2Р<sub>1</sub> подгруппе медиана не превышает Th11, у пациенток 2Р<sub>2</sub> - не выше Th8, в 2Р<sub>3</sub> подгруппе - не ниже Th5 (см. рисунок 3.79).

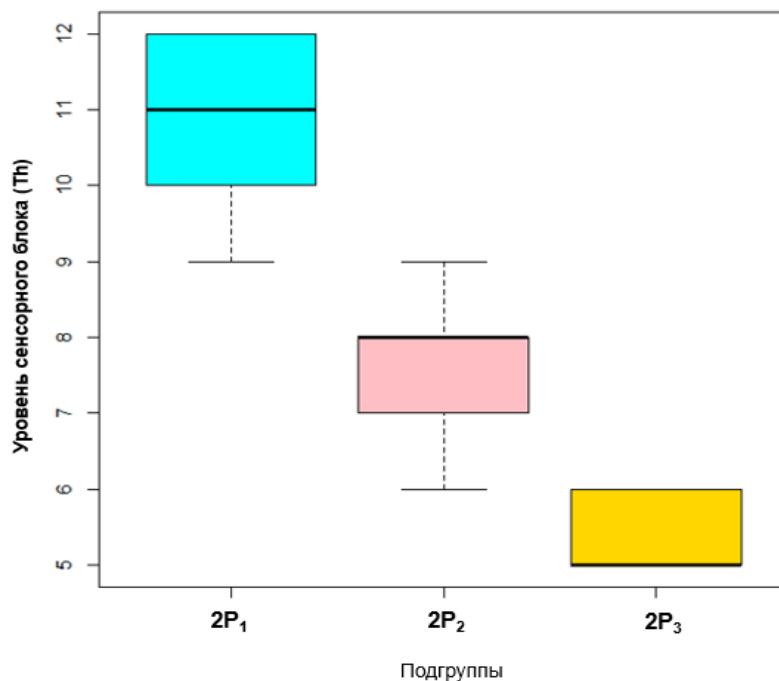


Рисунок 3.79 - Средние значения и медианы уровня сенсорного блока в период 210' – II период от начала обезболивания в исследуемых подгруппах

Таким образом, для режима PIEB ( $2P_3$  подгруппа) характерен достоверно более высокий уровень сенсорного блока по сравнению с ручными болюсами ( $2P_1$  подгруппа) и непрерывной эпидуральной инфузией ( $2P_2$  подгруппа). Благодаря комбинации с РСЕА-болюсами и коротким локаут-интервалом (10'), средний уровень сенсорного блока при PIEB-режиме поддерживается стабильно высоким на протяжении всего исследования, включая II период родов, обеспечивая эффективную анальгезию на протяжении всего процесса родов.

### 3.2.2.3 Исследование влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на динамику моторного блока

Анализ результатов исследования динамики моторного блока показал наличие только двух вариантов оценок у всех пациенток – 0 или 1, поэтому для анализа и графического отображения динамики этих оценок рассчитывались их процентные доли в каждой подгруппе на каждом этапе наблюдения. В сумме эти процентные доли составляют 100% для каждого этапа в каждой подгруппе. Оценка по шкале Bromage, равная 1, была принята за наличие моторного блока

(пациентка может поднять и удерживать согнутую в колене ногу, однако не может встать и ходить), 0 рассматривалась, как его отсутствие.

В таблице 3.65 и рисунке 3.80 представлены результаты исследования динамики оценок моторного блока по шкале Bromage в 2Р<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе на протяжении всего периода наблюдения. Необходимо отметить, что период наблюдения за динамикой оценок моторного блока по Bromage в 2Р<sub>1</sub> подгруппе был ограничен 180 минутами после начала обезболивания, так как на этапе 210' они отмечены только у 2 пациенток, что недостаточно для достоверных статистических оценок.

Таблица 3.65 Динамика абсолютной (количество случаев) и относительной частоты моторного блока в 2Р<sub>1</sub> подгруппе

Время от начала обезболивания, мин	Абсолютная частота, n		Всего	Относительная частота, %	
	0 баллов	1 балл		0 баллов	1 балл
15	35	0	35	100,0	0,0
30	20	15	35	57,1	42,9
60	19	16	35	54,3	45,7
90	26	5	31	83,9	16,1
120	6	10	16	37,5	62,5
150	5	7	12	41,7	58,3
180	3	2	5	60,0	40,0
210	1	1	2	50,0	50,0
Потуги	24	11	35	68,6	31,4

Динамика относительной частоты МБ, полученная в 2Р<sub>1</sub> подгруппе (см. таблицу 3.65, рисунок 3.80), позволяет говорить о существенном изменении полученных значений от этапа к этапу ( $p<0,0001$ ). Через 15' после 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 90' от начала обезболивания оценка «0» баллов снова стала превалировать в этой подгруппе (более 80%). В дальнейшем через 120' стала превалировать оценка «1» балл и далее доля пациенток с оценкой, равной «0» баллов, снова возросла и превысила

50%. На этапе потуг относительная частота моторного блока по Bromage, равная «0» баллов, наблюдалась у 69% пациенток 2Р<sub>1</sub> подгруппы, что составило примерно 2/3 исходного объема выборки в этой подгруппе.

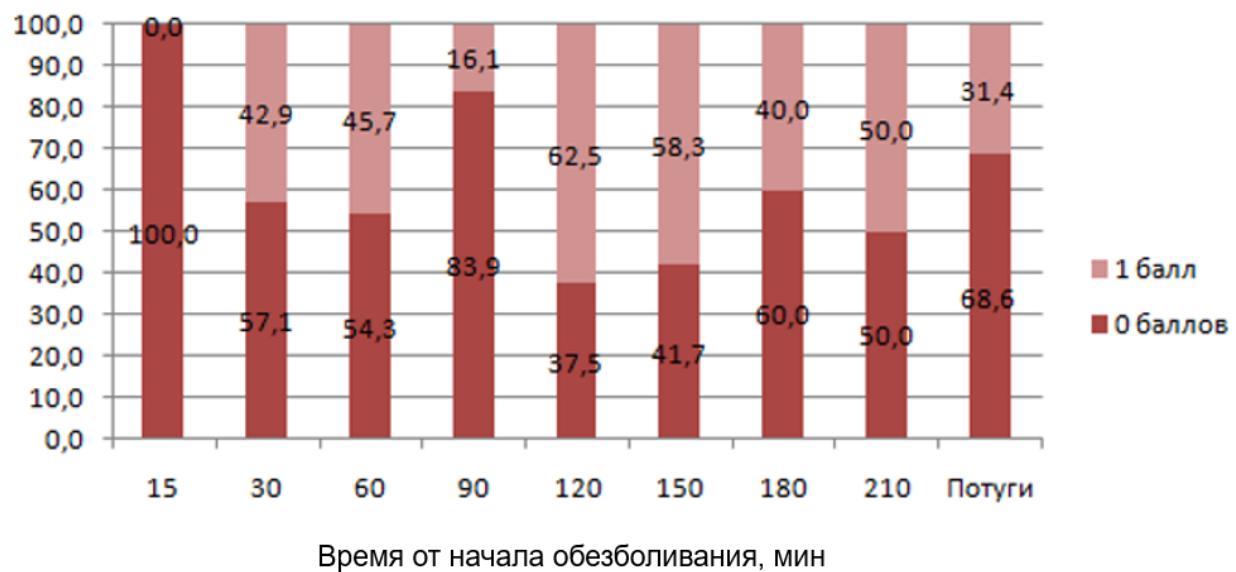


Рисунок 3.80 - Динамика относительной частоты моторного блока в 2Р<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе,  $p<0,0001$ .

Распределение оценок, равных «0» и «1» балл, в 2Р<sub>2</sub> подгруппе также существенно изменялось на протяжении всего периода наблюдения,  $p<0,0001$  (см. таблицу 3.66, рисунок 3.81). Через 15' после начала обезболивания оценка, равная «1» баллу, превалировала в этой подгруппе, у 80% пациенток. Далее возрастала доля оценки, равной «0» баллов, и через 90' от начала обезболивания все роженицы этой подгруппы имели оценку моторного блока, равную «0» баллов. 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 по Bromage, равную «0» баллов.

Таблица 3.66 Динамика абсолютной (количество случаев) и относительной частоты моторного блока в 2Р<sub>2</sub> подгруппе

Время от начала обезболивания, мин	Абсолютная частота, n		Всего	Относительная частота, %	
	0 баллов	1 балл		0 баллов	1 балл
	7	28	35	20,0	80,0
30	23	12	35	65,7	34,3
60	23	12	35	65,7	34,3
90	35	0	35	100,0	0,0
120	33	1	34	97,1	2,9
150	15	5	20	75,0	25,0
180	10	8	18	55,6	44,4
210	2	11	13	15,4	84,6
240	3	8	11	27,3	72,7
270	7	3	10	70,0	30,0
Потуги	27	4	31	87,1	12,9

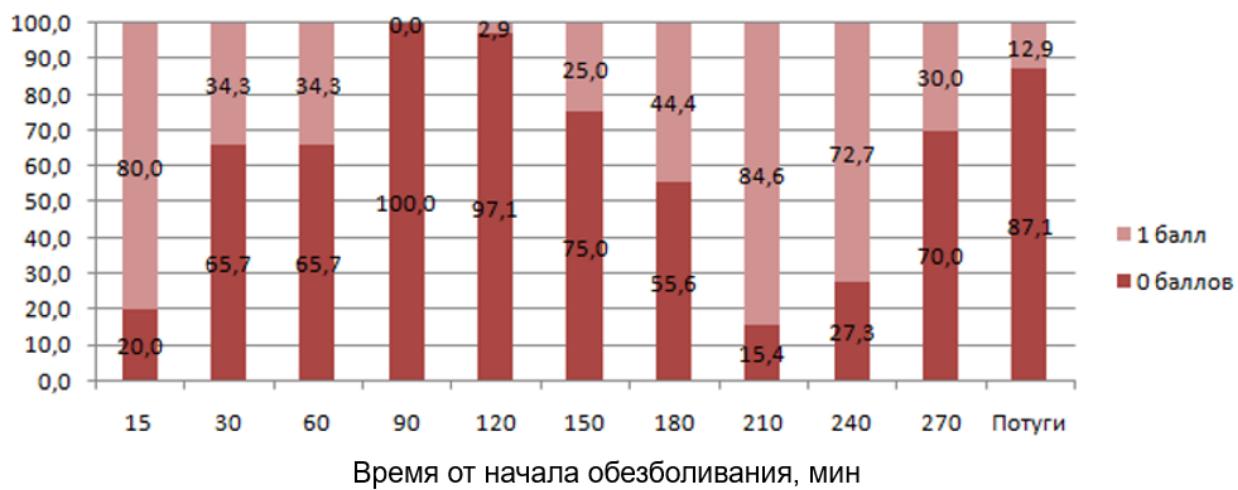


Рисунок 3.81 - Динамика относительной частоты моторного блока в 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе,  $p<0,0001$ .

В 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе распределение оценок было практически неизменным на протяжении всего периода наблюдения (см. таблицу 3.67, рисунок 3.82). Если исключить из статистического анализа этап «через 15' от начала обезболивания», то различие распределения оценок между остальными этапами

статистически незначимо. При рассмотрении всего периода наблюдения, различие между этапами распределения оценок по Bromage достигает уровня статистической значимости, но очевидно, что вклад в это дает единственный этап «через 15 минут».

Таблица 3.67 Динамика абсолютной (количество случаев) и относительной частоты моторного блока в 2Р<sub>3</sub> подгруппе

Время от начала обезболивания, мин	Абсолютная частота, n		Всего	Относительная частота, %	
	0 баллов	1 балл		0 баллов	1 балл
15	23	12	35	65,7	34,3
30	33	2	35	94,3	5,7
60	34	1	35	97,1	2,9
90	30	4	34	88,2	11,8
120	33	1	34	97,1	2,9
150	25	0	25	100,0	0,0
180	23	1	24	95,8	4,2
210	20	0	20	100,0	0,0
240	18	0	18	100,0	0,0
270	6	0	6	100,0	0,0
Потуги	33	1	34	97,1	2,9

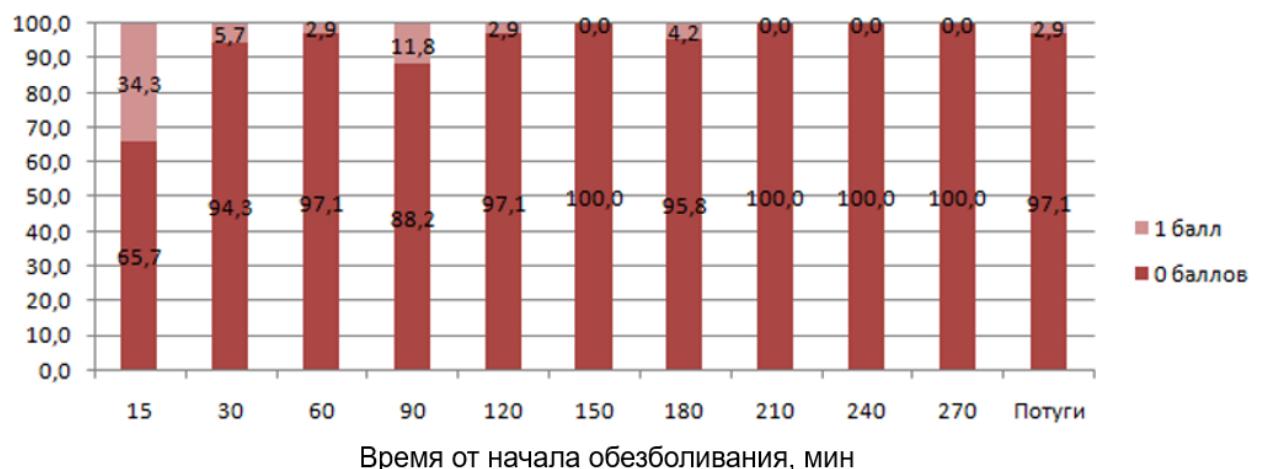


Рисунок 3.82 - Динамика относительной частоты моторного блока в 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе, p<0,0001

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.

Сравнение оценок моторного блока по Bromage на каждом этапе наблюдения между подгруппами (см. рисунки 3.83–3.93) показала статистически значимые различия распределений оценок, равных 0 и 1 балл, на протяжении всего периода регистрации. Однако на каждом этапе имеются свои особенности. Так, через 15' после начала обезболивания (см. рисунок 3.83) все подгруппы совершенно различны по распределению указанных баллов между пациентками. В 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе все пациентки имели оценку «0» баллов, в 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе – только 20 % таких пациенток, в 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе – примерно 2/3 рожениц.



Рисунок 3.83 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 15 минут после начала обезболивания,  $p<0,0001$

На этапах через 30 и 60 минут от начала обезболивания в 2P<sub>3</sub> подгруппе отмечается положительная динамика в виде увеличения доли рожениц с оценкой моторного блока «0» баллов более 90%. Схожая динамика наблюдается в 2P<sub>2</sub> подгруппе – доля рожениц с «отсутствием» моторного блока увеличивается до 65%, тогда как в 2P<sub>1</sub> подгруппе отмечается обратный тренд – доля пациенток с оценкой моторного блока «1» балл нарастает до 45% (см. рисунки 3.84, 3.85).



Рисунок 3.84 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 30 минут после начала обезболивания,  $p=0,0006$



Рисунок 3.85 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 60 минут после начала обезболивания,  $p<0,0001$

Через 90 минут после начала обезболивания во всех 3-х подгруппах оценка моторного блока «0» баллов составляет более 80%. Распределения указанных оценок в 2P<sub>1</sub> (manual bolus) и 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппах вообще не достигают статистической значимости, только распределение в 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе имеет статистически значимое различие с распределением как 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппы, так и 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппы (рисунок 3.86).

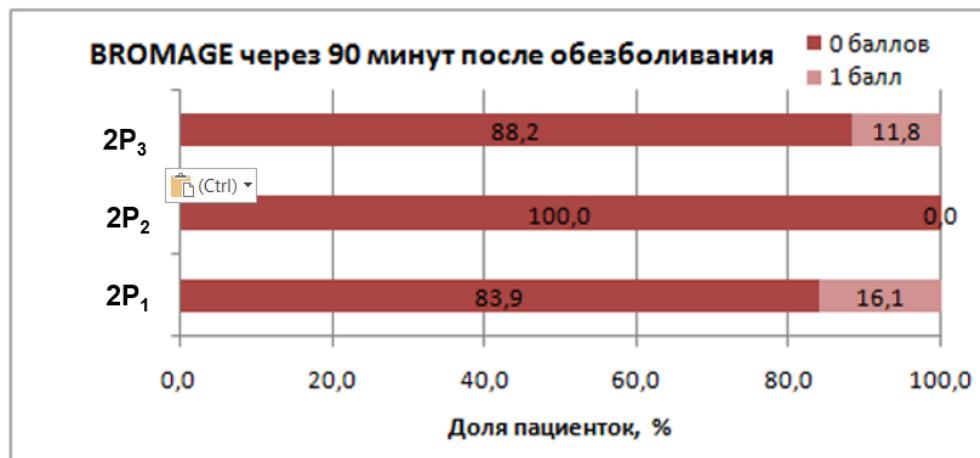


Рисунок 3.86 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 90 минут после начала обезболивания,  $p<0,034$

На этапе 120 минут от начала обезболивания в 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппах распределение оценок «0» и «1» балл является абсолютно одинаковым (в данной выборке) и статистически значимо различающимся с распределением в 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе (см. рисунок 3.87). В 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппах существенно превалирует оценка «0» баллов, тогда как в 2P<sub>1</sub> (manual bolus) - более 60% составляет оценка «1» балл.

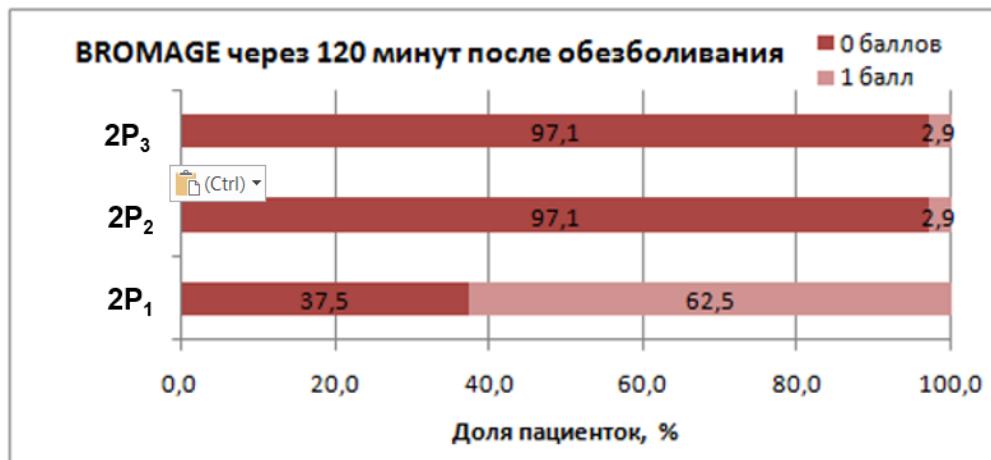


Рисунок 3.87 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 120 минут после начала обезболивания,  $p<0,0001$

Через 150 минут, распределения оценок различны во всех подгруппах. Оценка «0» баллов отмечена у всех пациенток 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппы, у 3/4 пациенток 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппы и только у 42% пациенток 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппы, различие статистически значимо (рисунок 3.88).



Рисунок 3.88 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 150 минут после начала обезболивания,  $p<0,0001$

Через 180 минут после начала обезболивания распределения оценок моторного блока между 2P<sub>1</sub> (manual bolus) и 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппами не имеют статистически значимого различия, но различаются с распределением оценок по Bromage с 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппой. Доля пациенток, у которых отмечена оценка «0» баллов, в 2P<sub>1</sub> (manual bolus) и 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппах составляет примерно 60%, тогда как 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе доля таких пациенток превышает 95% (рисунок 3.89).

На этапах через 210-270 минут от начала обезболивания сравниваются только две подгруппы, так как для 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппы нет данных по этим этапам. Различия распределений оценок «0/1» балл между двумя подгруппами статистически значимы через 210' и 240' (см. рисунки 3.90, 3.91).



Рисунок 3.89 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 180 минут после начала обезболивания,  $p=0,021$



Рисунок 3.90 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 210 минут после начала обезболивания,  $p<0,0001$



Рисунок 3.91 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 240 минут после начала обезболивания,  $p<0,0001$

Через 270 минут распределения оценок моторного блока по Bromage в 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппах сходны и не достигают статистической значимости межгруппового различия (см. рисунок 3.92).



Рисунок 3.92 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах через 270 минут после начала обезболивания,  $p=0,250$

Во II периоде родов (потуги) различие распределений оценок по Bromage между всеми тремя подгруппами статистически значимо (см. рисунок 3.93). В 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе почти все пациентки имеют оценку моторного блока, равную «0» баллов. В 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе таких пациенток 87%. Наименьший процент таких пациенток в 2Р<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе – примерно 70%.

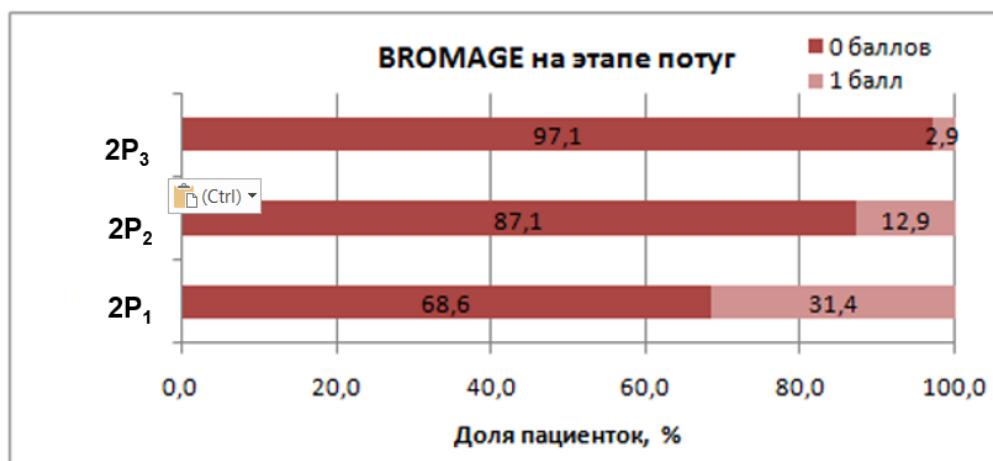


Рисунок 3.93 - Динамика относительной частоты моторного блока в подгруппах во II периоде родов (потуг) после начала обезболивания,  $p=0,005$

Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что в 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе распределение оценок моторного блока «0/1» балл было стабильным и неизменным, преимущественно равным «0» баллов, на протяжении всего периода наблюдения, включая II период родов. В то время как в 2Р<sub>1</sub> (manual bolus) и 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппах наблюдались изменения распределения оценок моторного блока от этапа к этапу, причем наиболее существенные колебания отмечались в 2Р<sub>2</sub> подгруппе. 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.

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

Проведен сравнительный статистический анализ параметров акушерских исходов между 3-мя подгруппами пациенток. Изучены средние значения и распределения следующих характеристик динамики родовой деятельности:

- Период I (продолжительность);
- Период II (продолжительность от полного ОМЗ до рождения ребенка);
- Период II потуги (продолжительность);
- Период III (продолжительность);
- Общая продолжительность;
- Средняя скорость ОМЗ;
- Объем кровопотери в родах;
- Частота кесарева сечения и вакуум-экстракции плода

Средние значения и распределения продолжительности I периода имели статистически значимое различие между исследуемыми подгруппами ( $p=0,016$  и  $p=0,010$ ) (см. таблицу 3.68, рисунок 3.94).

Таблица 3.68 Сравнение статистических параметров акушерских исходов между 2P<sub>1</sub> (manual bolus), 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппами

Исход	Под групп а	N	Mean (StD)	Median [Q1; Q3]	Min-Max	p (ANOVA/ K-W/ M)*
Период I, мин	2P <sub>1</sub>	35	445,3 (111,5)	455,0 [350,0; 525,0]	280,0 - 690,0	0,016/ 0,010/ 0,223
	2P <sub>2</sub>	31	396,5 (127,7)	405,0 [290,0; 480,0]	190,0 - 780,0	
	2P <sub>3</sub>	32	360,9 (113,9)	357,5 [282,5; 422,5]	200,0 - 785,0	
Период II, мин	2P <sub>1</sub>	35	65,0 (26,8)	60,0 [45,0; 85,0]	20,0 - 120,0	0,022/ 0,041/ 0,077
	2P <sub>2</sub>	31	85,2 (34,7)	80,0 [60,0; 115,0]	30,0 - 150,0	
	2P <sub>3</sub>	32	78,3 (27,0)	80,0 [60,0; 97,5]	40,0 - 120,0	
II (потуги), мин	2P <sub>1</sub>	35	18,1 (6,9)	20,0 [10,0; 20,0]	10,0 - 35,0	0,060/ 0,050/ 0,086
	2P <sub>2</sub>	31	16,9 (6,9)	15,0 [10,0; 20,0]	10,0 - 30,0	
	2P <sub>3</sub>	32	21,1 (7,3)	20,0 [15,0; 27,5]	10,0 - 40,0	
Период III, мин	2P <sub>1</sub>	35	8,9 (10,4)	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 - 45,0	0,202/ 0,109/ 0,110
	2P <sub>2</sub>	31	5,8 (2,6)	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 - 15,0	
	2P <sub>3</sub>	32	8,6 (6,9)	5,0 [5,0; 10,0]	5,0 - 35,0	
Общая продолжительность, мин	2P <sub>1</sub>	35	485,9 (119,5)	480,0 [395,0; 555,0]	300,0 - 765,0	0,375/ 0,201/ 0,609
	2P <sub>2</sub>	35	455,1 (146,5)	450,0 [315,0; 555,0]	245,0 - 840,0	
	2P <sub>3</sub>	35	443,0 (126,4)	430,0 [345,0; 509,0]	260,0 - 885,0	
Скорость ОМЗ, мин	2P <sub>1</sub>	35	1,9 (0,7)	2,0 [1,2; 3,0]	1,0 - 3,0	0,210/ 0,245/ 0,568
	2P <sub>2</sub>	35	1,9 (0,8)	2,0 [1,6; 2,1]	0,5 - 3,0	
	2P <sub>3</sub>	35	2,2 (0,6)	2,0 [1,7; 3,0]	1,2 - 3,0	
Объем кровопотери, мл	2P <sub>1</sub>	35	232,9 (121,8)	200,0 [150,0; 250,0]	150,0 - 750,0	0,660/ 0,687/ 0,730
	2P <sub>2</sub>	35	268,6 (183,5)	200,0 [200,0; 250,0]	150,0 - 900,0	
	2P <sub>3</sub>	35	264,3 (217,5)	200,0 [150,0; 250,0]	150,0 - 1200,0	

Mean ± StD – среднее значение; Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), Min – минимальное значение, Max – максимальное значение; \* - здесь и далее p(ANOVA/K-W/M) – исследование значимости различия средних значений подгрупп с помощью дисперсионного анализа ANOVA

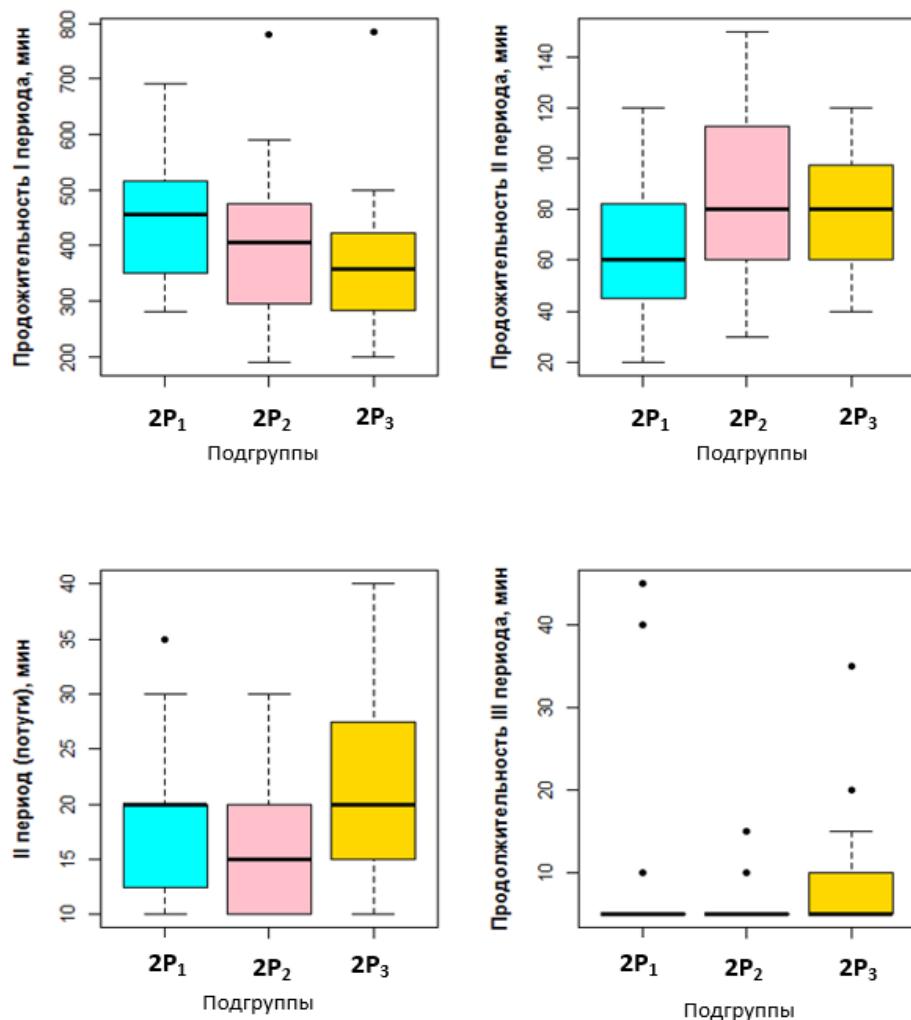


Рисунок 3.94 - Графическое сравнение медиан и распределений продолжительности исследуемых периодов родов между подгруппами

При попарном сравнении групп было получено статистически значимое различие средних и распределений только между 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппами ( $p=0,012$ ), тогда как в остальных парных сравнениях статистическая значимость различия не была достигнута (см. таблицу 3.95). Необходимо отметить, что 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.

Таблица 3.95 Результаты Post-hoc анализа попарного сравнения исследуемых подгрупп по акушерским исходам.

Исход	p (ANOVA)			p (K-W)			p (Median Test)		
	2P <sub>1</sub> - 2P <sub>2</sub>	2P <sub>1</sub> - 2P <sub>3</sub>	2P <sub>2</sub> - 2P <sub>3</sub>	2P <sub>1</sub> -2P <sub>2</sub>	2P <sub>1</sub> -2P <sub>3</sub>	2P <sub>2</sub> -2P <sub>3</sub>	2P <sub>1</sub> -2P <sub>2</sub>	2P <sub>1</sub> -2P <sub>3</sub>	2P <sub>2</sub> -2P <sub>3</sub>
Период I	0,21 7	0,01 2	0,457	0,103	0,002	0,211	0,218	0,108	0,379
Период II	0,01 9	0,16 4	0,627	0,022	0,056	0,523	0,026	0,189	0,904
II (потуги)	0,76 6	0,21 1	0,056	0,396	0,144	0,017	0,116	0,439	0,031
Период III	0,22 9	0,98 9	0,306	0,365	0,559	0,132	0,152	0,439	0,034
Общая продолжительность	0,59 1	0,36 3	0,922	0,262	0,118	0,801	0,473	0,339	0,473
Скорость ОМЗ	0,90 0	0,41 2	0,206	0,810	0,200	0,128	0,434	0,803	0,303
Кровопотеря	0,68 2	0,74 3	0,995	0,643	0,703	0,428	0,799	0,597	0,343

p (ANOVA/K-W/M) – исследование значимости различия средних значений групп с помощью дисперсионного анализа ANOVA; 2P<sub>1</sub>-2P<sub>2</sub> – сравнение подгрупп Manual bolus и CEI+PCEA, 2P<sub>1</sub>-2P<sub>3</sub> – сравнение подгрупп Manual bolus и CEI+PCEA, 2P<sub>2</sub>-2P<sub>3</sub> – сравнение подгрупп CEI+PCEA и PIEB+PCEA

Как представлено в таблице 3.68 и на рисунке 3.94, средние значения и распределения продолжительности II периода также имели статистически значимое различие между исследуемыми подгруппами (p=0,022 и p=0,041). При попарном сравнении подгрупп было получено статистически значимое различие средних и медиан только между 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппами (p=0,026) (см. таблицу 3.69), тогда так в остальных парных сравнениях статистическая значимость различия не была достигнута. Необходимо отметить, что при сравнении распределений в целом различие между 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппами приближается к порогу значимости (p=0,056). Учитывая результаты сравнения средних и медиан можно утверждать, что между 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>3</sub> подгруппами имеет место существенное различие длительности II периода.

Сравнение средних, медиан и распределений продолжительности периода потуг показали статистически значимое различие между подгруппами только

распределения в целом, хотя различие средних и медиан подходит близко к порогу значимости (см. таблицу 3.68, 3.69, рисунок 3.94). При попарном сравнении подгрупп было получено статистически 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). В остальных парах различия по этому исходу статистически незначимы.

Сравнительное исследование продолжительности III периода было проведено двумя вариантами. Первый – такой же, как и для остальных исходов, считая этот показатель числовым. В результате было получено, что различие между подгруппами параметров этого показателя статистически незначимо (см. таблицу 3.68, 3.69). Однако принимая во внимание особенности отмеченных значений для этого исхода (см. рисунок 3.94), был предпринят второй вариант анализа, который рассматривал этот исход как категориальную перемену. В таблице 3.96 представлены распределения значений продолжительности III периода родов.

Таблица 3.70 Сравнительный анализ распределения частот продолжительности III периода родов между исследуемыми подгруппами (подробный вариант)

Продолжительность III периода, мин	$2P_1$ подгруппа, n (%)	$2P_2$ подгруппа, n (%)	$2P_3$ подгруппа, n (%)
5	27 (77,1)	28 (90,3)	22 (68,8)
10	5 (14,3)	1 (3,2)	4 (12,5)
15	0	2 (6,5)	2 (6,3)
20	0	0	3 (9,4)
35	0	0	1 (3,1)
40	2 (5,7)	0	0
45	1 (2,9)	0	0
Всего пациенток	35	31	32

Как видно из таблицы 3.70, при всей схожести распределений частот заметны существенные особенности в каждой подгруппе. В  $2P_1$  подгруппе у подавляющего большинства пациенток III период родов не превышал 10 минут, однако у троих он составил 40 и 45 минут, чего не отмечалось ни в одной другой подгруппе (см. таблицу 3.70). Во  $2P_2$  подгруппе у всех пациенток III период

уложился в интервал не более 15 минут, в 2Р<sub>3</sub> подгруппе – в 20 минут и только у одной пациентки из этой группы продолжительность III периода составила 35 минут. В таблице 3.71 эти результаты представлены в более компактной форме.

Таблица 3.71 Сравнительный анализ распределения частот продолжительности III периода между исследуемыми подгруппами (компактный вариант).

Продолжительность III периода, мин	2Р <sub>1</sub> подгруппа, n (%)	2Р <sub>2</sub> подгруппа, n (%)	2Р <sub>3</sub> подгруппа, n (%)
5	27 (77,1)	28 (90,3)	22 (68,8)
10	5 (14,3)	1 (3,2)	4 (12,5)
15-35	0	2 (6,5)	6 (18,8)
40 и более	3 (8,6)	0	0

Примечание: p (Fisher Test) = 0,011.

Post hoc анализ: p (2Р<sub>1</sub>-2Р<sub>2</sub>) = 0,053; p (2Р<sub>1</sub>-2Р<sub>3</sub>) = 0,011; p (2Р<sub>2</sub>-2Р<sub>3</sub>) = 0,127.

Общее сравнение распределения частот с помощью точного критерия Фишера показало статистически значимое различие между тремя подгруппами по этому исходу (p=0,011). В результате попарного сравнения подгрупп было получено статистически значимое различие частотного распределения в 2Р<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе с 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) (p=0,053 и p=0,011, соответственно). Различие в паре 2Р<sub>2</sub>-2Р<sub>3</sub> статистически незначимо (p=0,127). Можно утверждать, что продолжительность III периода в 2Р<sub>1</sub> подгруппе существенно отличается от таковой в 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгруппах, причем в подавляющем большинстве случаев она значительно меньше, чем в двух других подгруппах, но имеется некоторый процент, который нельзя игнорировать как выбросы, с большой продолжительностью, не наблюдавшейся в других группах. Эти особенности хорошо видны на соответствующем графике рисунка 3.94.

Статистические параметры общей продолжительности родов не достигают значимого различия между подгруппами (см. таблицы 3.68, 3.95), однако на рисунке 3.3.69 видно, что интервал значений этого исхода в 2Р<sub>3</sub> подгруппе более компактный и не превышает 650 минут. Также статистическими критериями сравнения не улавливается различие между подгруппами по скорости ОМЗ –

медианы равны 2 минуты во всех 3-х подгруппах, средние значения также не имеют статистически значимого различия между подгруппами (см. рисунок 3.95).

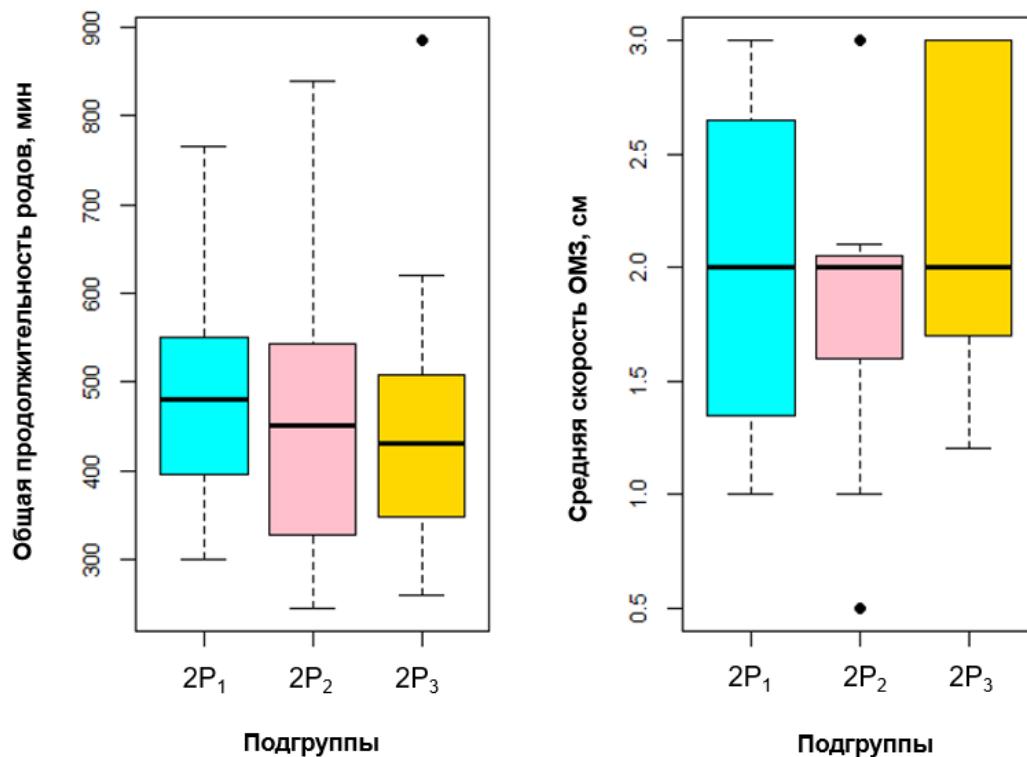


Рисунок 3.95 - Графическое сравнение медиан и распределений общей продолжительности родов и средней скорости открытия маточного зева между исследуемыми подгруппами

Однако на рисунке 3.95 видно, что в 2P<sub>2</sub> подгруппе скорость ОМЗ не превышала 2,1 см у половины подгруппы и только в одном случае была зафиксирована равной 3 см (что отмечено как выброс). В двух других подгруппах скорость ОМЗ была существенно выше, а в 2P<sub>3</sub> подгруппе у половины пациентов она составила от 2 до 3 см.

Согласно данным, представленным в таблицах 3.68, 3.69 и рисунке 3.96, различие между подгруппами по статистическим параметрам объема кровопотери незначимо. Медианы и минимальные значения равны между подгруппами.

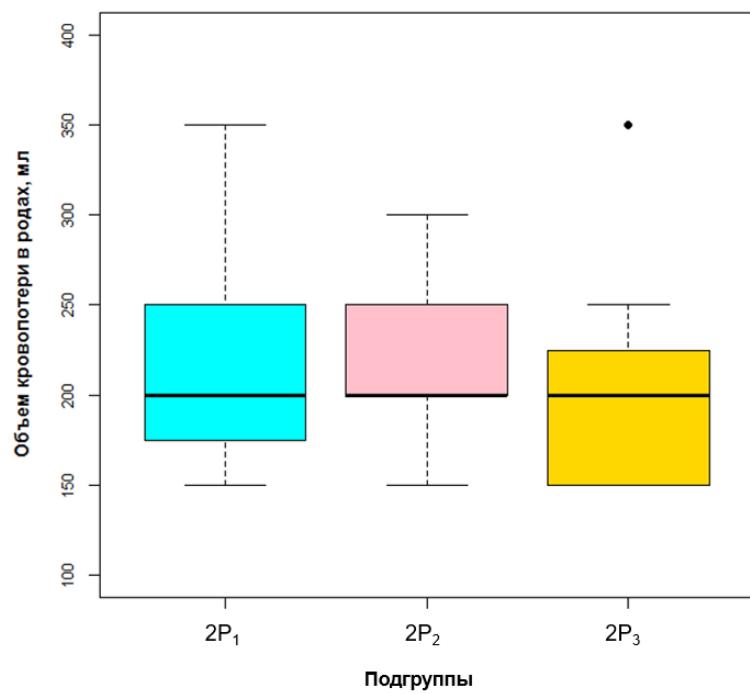


Рисунок 3.96 - Графическое сравнение медиан и распределений объема кровопотери между исследуемыми подгруппами

В таблице 3.72 представлены результаты исследования относительных частот кесарева сечения (КС) и вакуум-экстракции плода в исследуемых подгруппах. Эти частоты не достигают статистически значимого различия на данной выборке за счет малых абсолютных частот в подгруппах.

Таблица 3.72 Относительная частота кесарева сечения и вакуум-экстракции плода в исследуемых подгруппах

Подгруппы	Кесарево сечение, n (%)	Вакуум-экстракция плода, n (%)	Выходные акушерские щипцы (плановые), n (%)
2P <sub>1</sub>	2 (5,7)	1 (2,8)	0
2P <sub>2</sub>	4 (11,4)	0	0
2P <sub>3</sub>	3 (8,6)	0	2 (5,7)

Таким образом, комбинированные эпидуральные режимы PIEB+PCEA в сочетании с низкой концентрацией ропивакаина (1 мг/мл) позволяют улучшить акушерские исходы, обеспечивая достаточное качество анальгезии.

### 3.2.2.5 Влияние влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на анестезиологические исходы

Проведен сравнительный статистический анализ параметров анестезиологических исходов между 3-мя подгруппами пациенток. Изучены средние значения, медиана и распределения следующих анестезиологических характеристик:

- Общее количество местного анестетика (общий расход);
- Время от последнего введения местного анестетика до рождения ребенка

Средние значения, медианы и в целом распределения общего количества анестетика достигают статистически значимого различия между подгруппами (см. таблицы 3.73, 3.74).

Таблица 3.73 Сравнение статистических параметров анестезиологических исходов между исследуемыми подгруппами

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

Таблица 3.74 Результаты Post-hoc анализа попарного сравнения исследуемых подгрупп по анестезиологическим исходам

Показатель	p (ANOVA)			p (K-W)			p (Median Test)		
	2P <sub>1</sub> - 2P <sub>2</sub>	2P <sub>1</sub> - 2P <sub>3</sub>	2P <sub>2</sub> - 2P <sub>3</sub>	2P <sub>1</sub> -2P <sub>2</sub>	2P <sub>1</sub> -2P <sub>3</sub>	2P <sub>2</sub> - 2P <sub>3</sub>	2P <sub>1</sub> -2P <sub>2</sub>	2P <sub>1</sub> -2P <sub>3</sub>	2P <sub>2</sub> - 2P <sub>3</sub>
Общее кол-во МА	0,0001	0,0001	0,998	<0,0001	<0,0001	0,883	<0,0001	<0,0001	0,151
Время от последнего введения МА до рождения ребенка	0,0001	0,0001	0,980	<0,0001	<0,0001	0,125	<0,0001	<0,0001	0,004

p (ANOVA/K-W/M) – исследование значимости различия средних значений групп с помощью дисперсионного анализа ANOVA; 2P<sub>1</sub>-2P<sub>2</sub> – сравнение подгрупп Manual bolus и CEI+PCEA, 2P<sub>1</sub>-2P<sub>3</sub> – сравнение подгрупп Manual bolus и CEI+PCEA, 2P<sub>2</sub>-2P<sub>3</sub> – сравнение подгрупп CEI+PCEA и PIEB+PCEA

В 2Р<sub>1</sub> подгруппе общее количество МА существенно меньше, чем в 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгруппах. Более половины пациенток 2Р<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппы получили существенно меньшее общее количество МА по сравнению с пациентками 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгрупп. Наибольшие значения общего количества МА чаще наблюдались в 2Р<sub>3</sub> подгруппе. При попарном сравнении 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгрупп не достигли статистически значимого различия по общему количеству МА на данной выборке.

Время от последнего введения МА до рождения ребенка было существенно выше в 2Р<sub>1</sub> подгруппе по сравнению с 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> (см. таблицу 3.73, 3.74), эффект статистически значим,  $p=0,0001$ . Попарное сравнение 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгрупп между собой по указанному исходу не дало статистически значимого различия средних и распределений, однако медианный тест показал статистически значимое различие,  $p=0,004$ . Хотя рассчитанные медианы и интерквартельный интервал обеих групп равны «0», необходимо отметить, что в 2Р<sub>2</sub> подгруппе встречаются значения от 5 до 15 мин, тогда как в 2Р<sub>3</sub> подгруппе все пациентки имеют значения «0» по данному параметру - на это различие выборок и откликнулся медианный тест.

Полученный результаты показывают, что комбинированный режим PIEB+PCEA позволяет проводить эффективное обезболивание самопроизвольных родов вплоть до рождения ребенка при минимальном риске развития моторного блока, несмотря на статистически значимый больший расход местного анестетика по сравнению с ручным болюсным режимом.

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

Проведено сравнительное обследование 105-ти новорожденных, составляющих 3 подгруппы в зависимости режима эпидурального введения и концентрации ропивакаина, применявшимся для обезболивания рожениц. Все

новорожденные родились доношенными, гестационного возраста 37-40 недель. Вес детей при рождении составил от 2630г до 4180 грамм, рост от 47см до 53 см.

Согласно данным, представленным в таблице 3.75, состояние большинства детей при рождении расценивалось как удовлетворительное, оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. Частота осложнений беременности и родов у матерей, оказывающих отрицательное влияние на состояние новорожденного в первые минуты жизни (нарушения функции ФПК, хроническая внутриутробная гипоксия плода, обвитие пуповиной, слабость родовой деятельности) составляла от 48,6% до 65,7% без статистической значимости различий в подгруппах. В состоянии гипоксии и асфиксии родились 15 (14,3%) детей, причем самый низкий показатель (11,4%) отмечался у новорожденных 2Р<sub>3</sub> подгруппы. Симптомы церебральной депрессии чаще всего отмечались у новорожденных 2Р<sub>1</sub> подгруппы (17,2%) по сравнению с детьми 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгрупп (14,3% и 5,9% соответственно). ЗВУР и недостаточность питания, связанная с развитием ФПН, в 3 раза чаще выявлялись у детей 2Р<sub>1</sub> подгруппы по сравнению с детьми 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгрупп. Внутриутробная инфекция в виде врожденного баланопостита была диагностирована у одного ребенка 2Р<sub>2</sub> подгруппы. У 4-х (11,5%) из обследованных новорожденных имели место фетотипические и лабораторные признаки диабетической фетопатии. Переломы ключиц, как проявления родовой травмы, были отмечены у 3(2,9%) детей. Врожденные пороки развития в виде дефектов межжелудочковой перегородки, нарушения созревания тазобедренных суставов, пиелоэктазий почек и врожденного гидронефроза наблюдались у трети (12(34,3%)) детей, при этом наибольшее количество (14,3%) в 2Р<sub>3</sub> подгруппе. В конце раннего неонatalного периода 2-е (5,7%) новорожденных 2Р<sub>2</sub> подгруппы были переведены в отделение неонатальной хирургии, показаниями для перевода явились врожденная патология (врожденный гидронефроз и врожденный баланопостит), требующая хирургической коррекции. В 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгруппах все новорожденные были выписаны домой в удовлетворительном состоянии (см. таблицу 3.75).

Таблица 3.75 Перинатальные исходы в 2Р<sub>1</sub> – 2Р<sub>3</sub> подгруппах

Показатель	Подгруппы		
	2Р <sub>1</sub> n(%)	2Р <sub>2</sub> n(%)	2Р <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
ЗВУР и недостаточность питания	3(8,6)	1 (2,9)	1(2,9)
Осложнения беременности и родов	23(65,7)	17(48,6)	23 (65,7)
Гипоксия и асфиксия при рождении	6(17,2)	5(14,3)	4(11,4)
Внутриутробная инфекция (ВУИ)	0	1(2,9)	0
Диабетическая фетопатия	1(2,9)	2(5,7)	1(2,9)
Неонатальная желтуха	2(5,7)	2 (5,7)	1 (2,9)
Родовая травма	1(2,9)	1(2,9)	1 (2,9)
Пороки развития	3(8,6)	4(11,4)	5(14,3)
Переведены на этапное лечение	0	2(5,7)	0

Оценка неврологического статуса при рождении согласно профилю угнетения-раздражения показала следующие результаты: от «-0,64 до 0» в 2Р<sub>1</sub> подгруппе, что соответствовало состоянию умеренного угнетения; от «-0,37 до 0» во 2Р<sub>2</sub> подгруппе и соответствовало легкому угнетению неврологического статуса. В 2Р<sub>3</sub> подгруппе было получено наименьшее колебание показателей «от -18 до 0», характерное для состояния баланса угнетения и раздражения (см. таблицу 3.75).

При проведении нейросонографии в первые двое суток жизни у 65 новорожденных патологические изменения в виде внутрижелудочных кровоизлияний 1 степени, повышения резистентности мозговых сосудов, ишемии мозга диагностированы с частотой от 10% до 28,6%, причем самая низкая частота патологии ЦНС имела место у детей 2Р<sub>1</sub> (10%) и 2Р<sub>2</sub> (16,6%) подгрупп (см. таблицу 3.76).

Таблица 3.76 Показатели нейросонографии у новорожденных 2Р<sub>1</sub> – 2Р<sub>3</sub> подгрупп

Показатель	Подгруппа		
	2Р <sub>1</sub> , n=20 n(%)	2Р <sub>2</sub> , n=24 n (%)	2Р <sub>3</sub> , n=21 n(%)
Норма	18(90)	20(83,4)	15(71,4)
Внутрижелудочковые кровоизлияния	0	1(4,2)	2(9,5)
Повышение резистентности мозговых сосудов	2(10)	2(8,3)	2(9,5)
Ишемия мозга	0	2(8,3)	2(9,5)

Анализ показателей кислотно-основного (КОС) и газового состава крови артерии и вены пуповины при рождении представлены в таблицах 3.77, 3.78. Как представлено в таблице 3.77, показатели кислотно-основного и газового состава артериальной крови не различаются между подгруппами и соответствуют состоянию смешанного (дыхательного и метаболического) ацидоза, что может расцениваться как вариант нормы для артериальной пробы сразу после рождения ребенка до пережатия пуповины.

Таблица 3.77 Показатели кислотно-основного и газового состава артериальной крови (пуповина) у младенцев сразу после рождения в 2Р<sub>1</sub>–2Р<sub>3</sub> подгруппах (M±σ)

Показатель	Подгруппа		
	2Р <sub>1</sub> n=17	2Р <sub>2</sub> n=17	2Р <sub>3</sub> n=17
pH	7,26 ± 0,06	7,26 ± 0,07	7,26 ± 0,03
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	44,4 ± 9,1	48,1 ± 9,6	45,7 ± 3,7
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	19,7 ± 4,5	24,4,6 ± 7,3	18,7 ± 2,4
глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,7	4,1 ± 0,7	3,9 ± 0,7
лактат, ммоль/л	4,7 ± 2,2	4,1 ± 1,8	2,6 ± 0,7
ВЕ, ммоль/л	-5,3 ± 2,1	-3,4 ± 1,7	-3,8 ± 1,3
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	17,9 ± 1,8	17,3 ± 3,9	18,8 ± 1,5

Анализ показателей кислотно-основного и газового состава плазмы вены пуповины свидетельствует только о наличии метаболического лактат-ацидоза у новорожденных всех подгрупп при рождении (см. таблицу 3.78). Однако наименьший уровень лактата отмечен только в 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе.

Отсутствие внутриутробной гипоксии у детей при рождении также подтверждается нормальным уровнем фетального гемоглобина (HbF) во всех подгруппах.

Таблица 3.78 Показатели кислотно-основного и газового состава венозной крови (пуповина) у младенцев сразу после рождения в  $2P_1 - 2P_3$  подгруппах ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Подгруппа		
	$2P_1$ $n=17$	$2P_2$ $n=17$	$2P_3$ $n=17$
pH	$7,37 \pm 0,06$	$7,36 \pm 0,05$	$7,33 \pm 0,04$
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$34,8 \pm 4,6$	$33,1 \pm 5,8$	$35,7 \pm 2,6$
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$31,1 \pm 8,4$	$33,3 \pm 8,4$	$28,9 \pm 3,4$
глюкоза, ммоль/л	$5,0 \pm 1,2$	$4,4 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,4$
лактат, ммоль/л	$4,6 \pm 2,0$	$3,2 \pm 1,3$	$2,4 \pm 0,8$
ВЕ, ммоль/л	$-4,1 \pm 1,7$	$-4,3 \pm 2,0$	$-3,8 \pm 2,4$
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	$19,6 \pm 1,8$	$19,6 \pm 1,5$	$20,03 \pm 0,9$
HbF, %	$85,9 \pm 6,2$	$87,8 \pm 7,6$	$87,9 \pm 3,6$

Показатели кислотно-основного и газового состава капиллярной пробы (см. таблицу 3.79) во всех подгруппах соответствуют компенсированному метаболическому ацидозу, что может рассматриваться как норма на 5-й минуте жизни новорожденных.

Таблица 3.79 Показатели кислотно-основного и газового состава крови (капилляр) на 5 минуте жизни в  $2P_1 - 2P_3$  подгруппах ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Подгруппа		
	$2P_1$ $n=17$	$2P_2$ $n=17$	$2P_3$ $n=17$
pH	$7,22 \pm 0,05$	$7,22 \pm 0,04$	$7,25 \pm 0,02$
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$44,3 \pm 6,6$	$44,4 \pm 7,2$	$43,0 \pm 4,4$
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$33,6 \pm 8,1$	$63,8 \pm 5,1$	$48,2 \pm 5,7$
глюкоза, ммоль/л	$4,3 \pm 1,0$	$3,2 \pm 0,9$	$3,8 \pm 0,6$
лактат, ммоль/л	$6,4 \pm 2,1$	$5,01 \pm 1,3$	$4,8 \pm 0,9$
ВЕ, ммоль/л	$-8,2 \pm 2,5$	$-7,6 \pm 2,0$	$-7,2 \pm 1,6$
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	$16,5 \pm 1,8$	$16,7 \pm 1,3$	$16,9 \pm 1,2$

Таким образом, применение комбинированного режима (PIEB+PCEA) в сочетании с низкой концентрацией ропивакаина (1мг/мл) является наиболее оптимальным для благоприятного перинатального исхода, минимизируя влияние на неврологический статус новорожденного и позволяя снизить вероятность развития лактат-ацидоза.

### **3.2.2.7 Влияние режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина на качество обезболивания родов и удовлетворенность рожениц**

В исследуемых подгруппах проведены расчеты оценки качества обезболивания рожениц как внутри каждой подгруппы, так и сравнение между подгруппами. Распределение оценок обезболивания «хорошо» и «отлично» в исследуемых подгруппах, а также объем этих подгрупп представлены в таблице 3.80 и на рисунке 3.97.

Таблица 3.80 Распределение оценок качества обезболивания в исследуемых подгруппах

Подгруппа	Хорошо, n (%)	Отлично, n (%)	Всего, n	p	Post-hoc анализ
2P <sub>1</sub>	18 (51,4)	17 (48,6)	35	0,009	p (2P <sub>1</sub> -2P <sub>2</sub> ) = 0,540
2P <sub>2</sub>	14 (41,2)	20 (58,8)	34		p (2P <sub>1</sub> -2P <sub>3</sub> ) = 0,006
2P <sub>3</sub>	6 (17,1)	29 (82,9)	35		p (2P <sub>2</sub> -2P <sub>3</sub> ) = 0,053
Всего	38 (36,5)	66 (63,5)	104		

\*p(2P<sub>1</sub>-2P<sub>2</sub>) – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – CEI+PCEA; P(2P<sub>1</sub>-2P<sub>3</sub>) – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – PIEB+PCEA; P(2P<sub>2</sub>-2P<sub>3</sub>) – результат сравнения в паре подгрупп CEI+PCEA – PIEB+PCEA.

Сравнительное исследование качества анальгезии родов в 2P<sub>1</sub> (manual bolus), 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2P<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппах показало, что распределение оценок «хорошо» и «отлично» приблизительно сходно в 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппах (см. таблицу 3.80, рисунок 3.97) и отличается в 2P<sub>3</sub> подгруппе, эффект статистически значим для пары 2P<sub>1</sub> – 2P<sub>3</sub> (p=0,006). В 2P<sub>3</sub> подгруппе более 80%

пациенток указали оценку «отлично», тогда как в 2-х других подгруппах оценки «хорошо» и «отлично» распределились примерно пополам между роженицами.

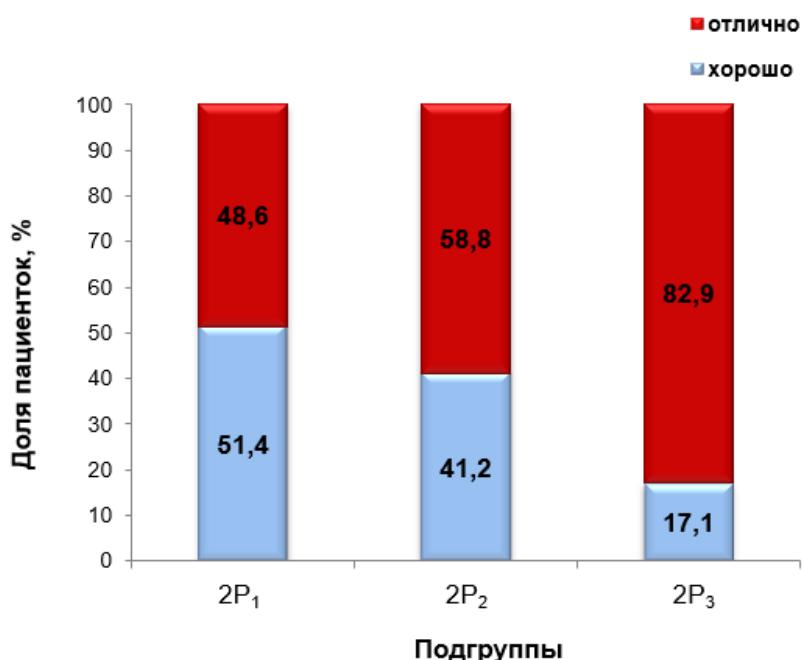


Рисунок 3.97 - Сравнение качества обезболивания «хорошо» и «отлично» между исследуемыми подгруппами,  $p=0,009$

Распределение исходных оценок интенсивности боли до обезболивания было сходно в 2P<sub>2</sub> и 2P<sub>3</sub> подгруппах и статистически значимо различалось между 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппами,  $p=0,007$  (см. таблицу 3.81, рисунок 3.98).

Таблица 3.81 Распределение оценок интенсивности боли до обезболивания между подгруппами

Группа	2 балла, n (%)	3 балла, n (%)	4 балла, n (%)	p	Post-hoc анализ
2P <sub>1</sub>	2 (5,7)	16 (45,7)	17 (48,6)	0,029	$p (2P_1-2P_2) = 0,007$
2P <sub>2</sub>	9 (26,5)	19 (55,9)	6 (17,6)		$p (2P_1-2P_3) = 0,061$
2P <sub>3</sub>	9 (25,7)	15 (42,9)	11 (31,4)		$p (2P_2-2P_3) = 0,402$
Всего	20 (19,2)	50 (48,1)	34 (32,7)		

\*2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная

$p(2P_1-2P_2)$  – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – CEI+PCEA;  $p(2P_1-2P_3)$  – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – PIEB+PCEA;  $p(2P_2-2P_3)$  – результат сравнения в паре подгрупп CEI+PCEA – PIEB+PCEA.

Наибольшая частота исходной оценки интенсивности боли в 4 балла наблюдалась в 2Р<sub>1</sub> подгруппе, составив почти 50%; интенсивность боли, равную 2 баллам, в этой же подгруппе отмечали всего 6% рожениц, тогда как в 2Р<sub>2</sub> и 2Р<sub>3</sub> подгруппах таких женщин было более 25%. Частота оценки интенсивности боли в 3 балла была приблизительно одинакова во всех подгруппах (около 50%) (см. таблицу 3.81, рисунок 3.98).

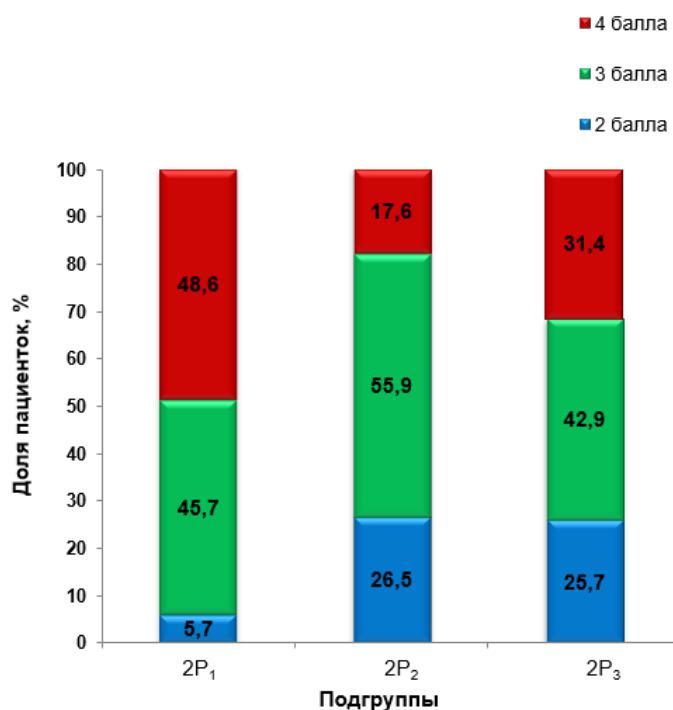


Рисунок 3.98 - Распределение оценок интенсивности боли в исследуемых подгруппах до обезболивания,  $p<0,029$  (2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная)

Распределение оценок интенсивности боли во время обезболивания между исследуемыми подгруппами имело статистически значимое различие,  $p<0,0001$  (см. таблицу 3.82, рисунок 3.99).

Таблица 3.82 Распределение оценок интенсивности боли на фоне обезболивания между подгруппами

Подгруппа	Нет, n (%)	1 балл, n (%)	2 балла, n (%)	p	Post-hoc анализ
2P <sub>1</sub>	2 (5,7)	19 (54,3)	14 (40,0)	<0,0001	p (2P <sub>1</sub> -2P <sub>2</sub> ) = 0,999
2P <sub>2</sub>	2 (5,9)	19 (55,9)	13 (38,2)		p (2P <sub>1</sub> -2P <sub>3</sub> ) < 0,0001
2P <sub>3</sub>	20 (57,1)	14 (40,0)	1 (2,9)		p (2P <sub>2</sub> -2P <sub>3</sub> ) < 0,0001
Всего	24 (23,1)	52 (50,0)	28 (26,9)		

\*нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль  
 $p(2P_1-2P_2)$  – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – CEI+PCEA;  $p(2P_1-2P_3)$  – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – PIEB+PCEA;  $p(2P_2-2P_3)$  – результат сравнения в паре подгрупп CEI+PCEA – PIEB+PCEA.

Распределение оценок боли на фоне длительной эпидуральной анальгезии было очень сходным в 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппах (см. таблицу 3.82, рисунок 3.99). Структура оценок боли на фоне обезболивания в 2P<sub>3</sub> подгруппе очень существенно отличается от таковой в 2-х других подгруппах. Почти 60% рожениц в 2P<sub>3</sub> подгруппе отмечали отсутствие болевых ощущений, еще 40% оценивали интенсивность боли, не превышающую 1 балла, и лишь 3% указывали на интенсивность боли, равную 2 баллам. В 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппах менее 6% пациенток указывали на отсутствие боли на фоне обезболивания, более половины отмечали слабую боль и 40% - умеренную. Указанное различие распределения оценок боли между группами статистически значимо ( $p<0,0001$ ).

Анализ динамики оценок качества обезболивания внутри каждой подгруппы продемонстрировал картину, аналогичную динамике интенсивности боли по ВАШ в подгруппах в зависимости от эпидурального режима: болюсный режим (manual bolus) введения ропивакаина демонстрировал наихудшие субъективные оценки изменения боли на фоне анальгезии, тогда как комбинированный режим PIEB+PCEA (2P<sub>3</sub> подгруппа) – наилучшие результаты по степени удовлетворенности пациенток качеством обезболивания родов.

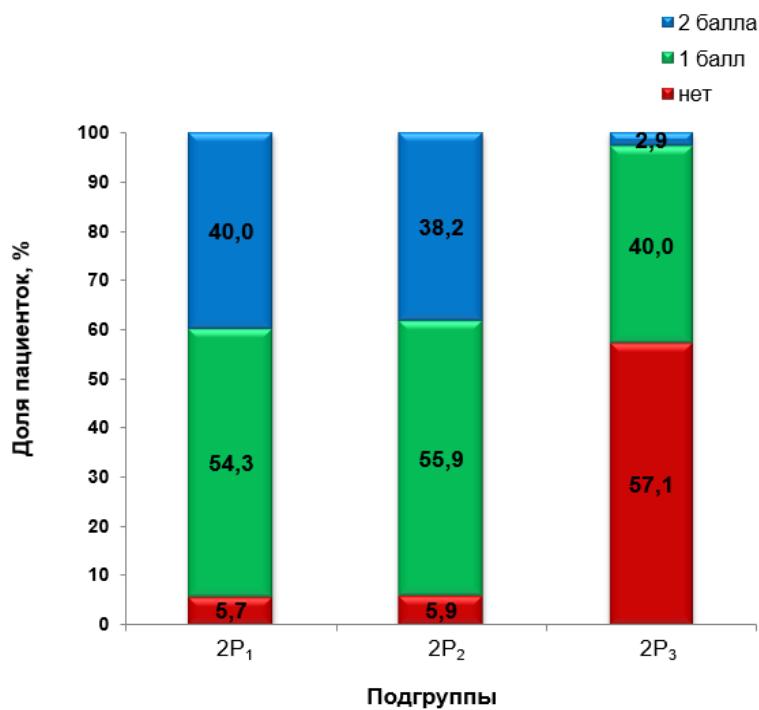


Рисунок 3.99 - Распределение оценок интенсивности боли в исследуемых подгруппах на фоне обезболивания,  $p < 0,0001$  (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль)

В 2P<sub>1</sub>(manual bolus) подгруппе все роженицы, отмечавшие исходно интенсивность боли, равную 4 баллам, на фоне ручного введения болюсов ропивакаина имели интенсивность боли, не превышающую 2-х баллов (35,3%) и 1-го балла (64,7%) (см. таблицу 3.83, рисунок 3.100). У половины пациенток этой подгруппы с исходной болью в 3 балла отмечалось снижение боли до 2-х баллов и только одна роженица указала на купирование боли полностью.

Таблица 3.83 Распределение оценок интенсивности боли в 2P<sub>1</sub> подгруппе на фоне обезболивания в зависимости от исходной оценки боли

Интенсивность боли до обезболивания	Интенсивность боли на фоне обезболивания			p
	нет, n (%)	1 балл, n (%)	2 балла, n (%)	
2 балла	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0,122
3 балла	1 (6,3)	7 (43,8)	8 (50,0)	
4 балла	0 (0,0)	11 (64,7)	6 (35,3)	
Всего	2 (5,7)	19 (54,3)	14 (40,0)	

\*нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная

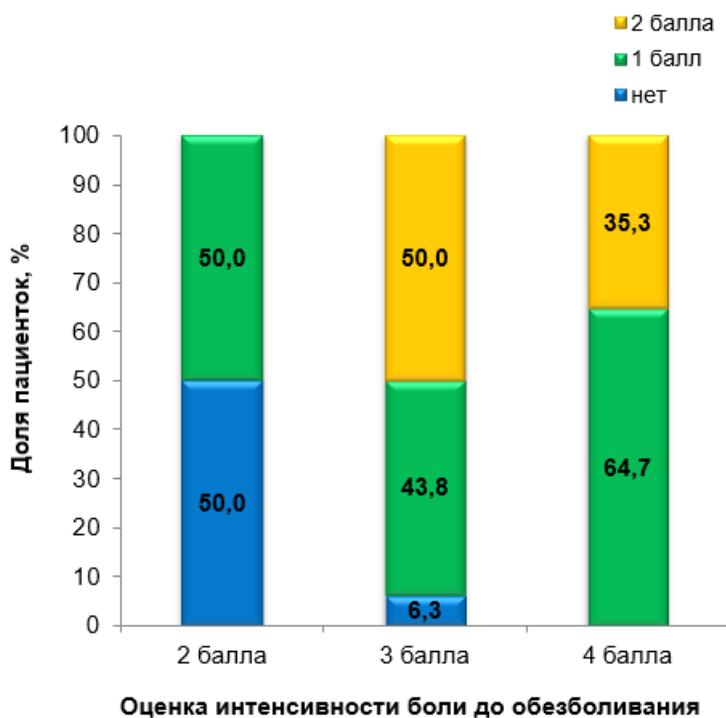


Рисунок 3.100 - Распределение оценок интенсивности боли в 2Р<sub>1</sub> подгруппе на фоне обезболивания в зависимости от исходной оценки боли,  $p=0,122$   
*(нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная)*

В 2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе среди пациенток с исходной оценкой интенсивности боли, равной 3-м и 4-м баллам, наблюдалось сходная картина распределения оценок на фоне обезболивания (см. таблицу 3.84, рисунок 3.101). Однако частота оценок боли, равной 1-му и 2 баллам, у рожениц с исходной оценкой боли в 4 балла, была обратной – более 60% отмечали умеренную боль (2 балла), и только треть пациенток – слабую боль (1 балл) на фоне обезболивания. Среди пациенток с оценкой боли до обезболивания, равной 2 баллам, только одна роженица отмечала отсутствие боли на фоне обезболивания и 1 пациентка оценила боль как умеренную (2 балла). Почти 80% пациенток 2Р<sub>2</sub> подгруппы с исходной оценкой боли, равной 2 баллам, отмечали снижение боли до 1 балла.

Таблица 3.84 Распределение оценок интенсивности боли в 2Р<sub>2</sub> подгруппе на фоне обезболивания в зависимости от исходной оценки боли

Интенсивность боли до обезболивания	Интенсивность боли на фоне обезболивания			p
	нет, n (%)	1 балл, n (%)	2 балла, n (%)	
2 балла	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)	0,229
3 балла	1 (5,3)	10 (52,6)	8 (42,1)	
4 балла	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,7)	
Всего	2 (5,9)	19 (55,9)	13 (38,2)	

\*нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная

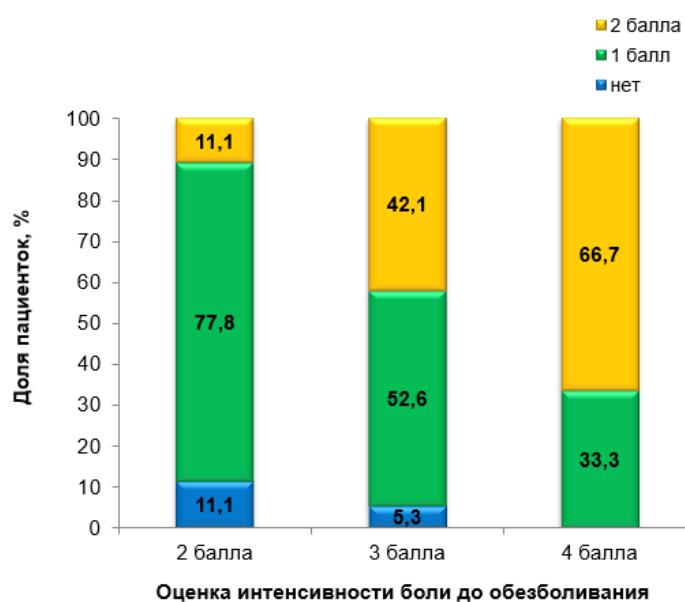


Рисунок 3.101 - Распределение оценок интенсивности боли в 2Р<sub>2</sub> подгруппе на фоне обезболивания в зависимости от исходной оценки боли,  $p=0,229$   
(нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная)

В 2Р<sub>3</sub> подгруппе почти 80% рожениц с исходной оценкой боли, равной 2 баллам, и 60% пациенток, с исходной оценкой боли, равной 3 баллам, отметили отсутствие боли на фоне обезболивания, у остальных наблюдалась боль, равная 1 баллу, умеренной боли (2 балла) не было ни у одной пациентки (см. таблицу 3.85, рисунок 3.102). Среди тех рожениц, кто до обезболивания имел оценку боли, равную 4 баллам, более трети отмечали отсутствие боли на фоне обезболивания,

более половины оценивали боль, равной 1 баллу, и только одна пациентка расценивала боль как умеренную (2 балла).

Таблица 3.85 Распределение оценок интенсивности боли в 2Р<sub>3</sub> подгруппе на фоне обезболивания в зависимости от исходной оценки боли

Интенсивность боли до обезболивания	Интенсивность боли на фоне обезболивания			p
	нет, n (%)	1 балл, n (%)	2 балла, n (%)	
2 балла	7 (77,8)	2 (22,2)	0 (0,0)	
3 балла	9 (60,0)	6 (40,0)	0 (0,0)	
4 балла	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)	
Всего	20 (57,1)	14 (40,0)	1 (2,9)	0,286

\*нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная

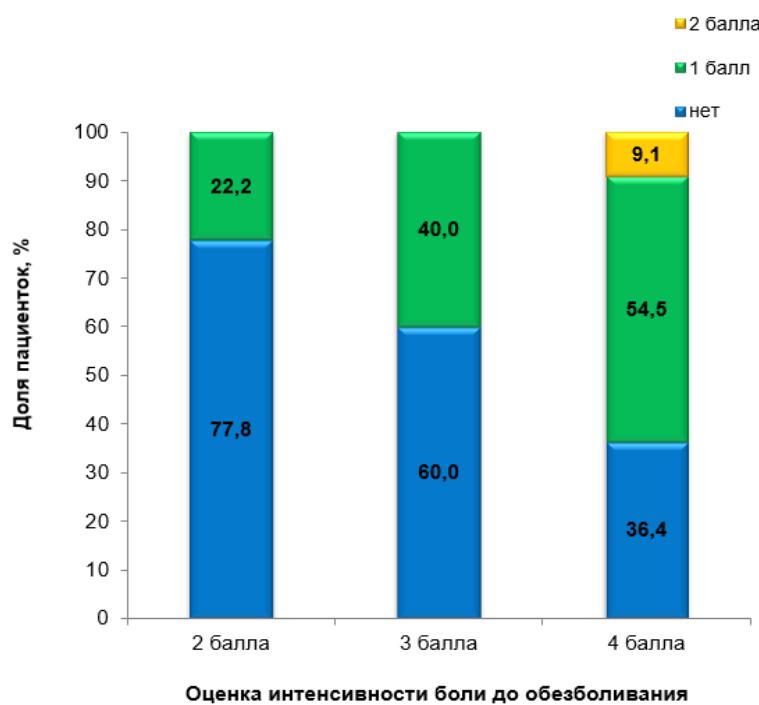


Рисунок 3.102 - Распределение оценок интенсивности боли в 2Р<sub>3</sub> подгруппе на фоне обезболивания в зависимости от исходной оценки боли,  $p=0,286$  (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная)

*Динамика оценок боли между подгруппами при исходной оценке боли, равной 3 баллам*

Сравнение динамики оценок интенсивности боли между подгруппами у пациенток с исходной оценкой боли, равной 3 баллам, показало, что в 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>2</sub> подгруппах распределение оценок боли на фоне обезболивания очень сходно и значимо отличается от распределения в 2Р<sub>3</sub> подгруппе,  $p=0,0002$ . В таблице 3.86 и рисунке 3.103 представлены результаты данного анализа.

Таблица 3.86 Распределение оценок интенсивности боли в подгруппах у пациенток с оценкой боли до обезболивания, равной 3 баллам

Подгруппа	Нет, n (%)	1 балл, n (%)	2 балла, n (%)	p	Post-hoc анализ
2Р <sub>1</sub>	6,3	43,8	50,0	0,0002	$p (2Р_1-2Р_2) = 0,863$
2Р <sub>2</sub>	5,3	52,6	42,1		$p (2Р_1-2Р_3) < 0,0005$
2Р <sub>3</sub>	60,0	40,0	0,0		$p (2Р_2-2Р_3) < 0,0002$
Всего	6,3	43,8	50,0		

\*нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная

$p(2Р_1-2Р_2)$  – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – CEI+PCEA;  $P(2Р_1-2Р_3)$  – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – PIEB+PCEA;  $P(2Р_2-2Р_3)$  – результат сравнения в паре подгрупп CEI+PCEA – PIEB+PCEA.

На рисунке 3.103 наглядно отражено существенное различие динамики боли у пациенток с исходной оценкой боли, равной 3 баллам, между 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>2</sub> подгруппами с одной стороны и 2Р<sub>3</sub> с другой. Так в 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>2</sub> подгруппах отсутствие боли отмечали около 6% пациенток, тогда как в 2Р<sub>3</sub> подгруппе таких пациенток было 60%. Половина или чуть меньше пациенток в 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>2</sub> подгруппах оценивали боль на фоне обезболивания, равную 2 баллам, тогда как в 2Р<sub>3</sub> подгруппе таких пациенток не было, а те роженицы, кто отмечал боль на фоне обезболивания, оценивали ее на 1 балл.

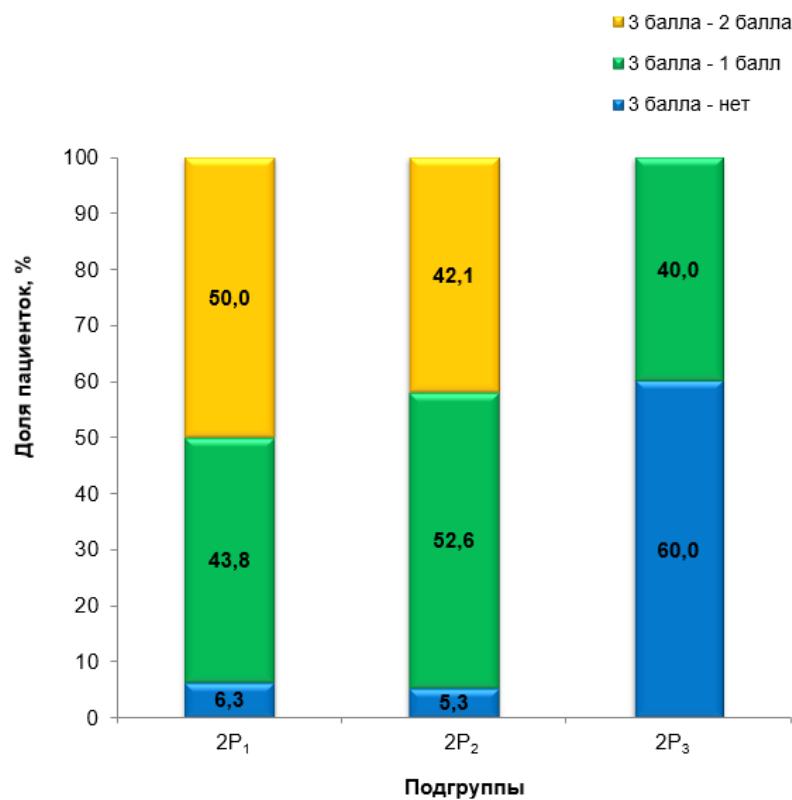


Рисунок 3.103 - Сравнение динамики боли в подгруппах у пациенток с оценкой боли до обезболивания, равной 3 баллам (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль)

*Динамика оценок боли между подгруппами при исходной оценке боли, равной 3 баллам*

Среди пациенток с оценкой боли до обезболивания, равной 4 баллам, сходная динамика оценок боли наблюдалась в 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппах – не зарегистрировано ни одной роженицы с отсутствием болевых ощущений на фоне обезболивания (см. таблицу 3.87, рисунок 3.104). Как представлено в таблице 3.87 и на рисунке 3.104, только в 2P<sub>3</sub> подгруппе пациентки отмечали отсутствие боли на фоне обезболивания (36,7%). Наибольший процент рожениц с оценкой боли, равной 2 баллам на фоне обезболивания, наблюдался в 2P<sub>2</sub> подгруппе (66,7%), наименьший – в 2P<sub>3</sub> подгруппе (9,1%).

Таблица 3.87 Распределение оценок интенсивности боли в подгруппах у пациенток с оценкой боли до обезболивания, равной 4 баллам

Подгруппа	Нет, n (%)	1 балл, n (%)	2 балла, n (%)	p	Post-hoc анализ
$2P_1$	0,0	64,7	35,3	0,013	$p (2P_1-2P_2) = 0,341$
$2P_2$	0,0	33,3	66,7		$p (2P_1-2P_3) = 0,024$
$2P_3$	36,4	54,5	9,1		$p (2P_2-2P_3) = 0,027$
Всего	0,0	64,7	35,3		

\*нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная

$p(2P_1-2P_2)$  – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – CEI+PCEA;  $p(2P_1-2P_3)$  – результат сравнения в паре подгрупп Manual bolus – PIEB+PCEA;  $p(2P_2-2P_3)$  – результат сравнения в паре подгрупп CEI+PCEA – PIEB+PCEA.

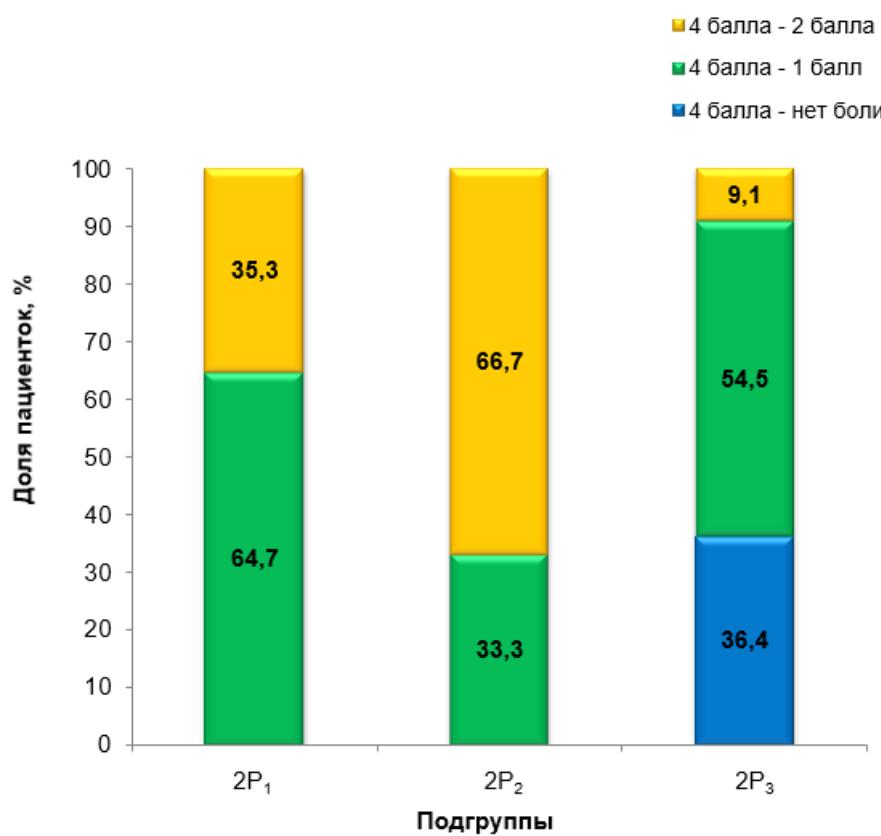


Рисунок 3.104 - Сравнение динамики боли в подгруппах у пациенток с оценкой боли до обезболивания, равной 4 баллам (нет – отсутствие болевых ощущений, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль)

Таким образом, наилучшие результаты материнской удовлетворенности были характерны для подгруппы PIEB+PCEA (2P<sub>3</sub>), чем для CEI+PCEA (2P<sub>2</sub>) подгруппе и ручного болюсного режима (2P<sub>1</sub>). Полученные результаты наглядно иллюстрируют зависимость оценки степени удовлетворенности от применяемого режима эпидуральной анальгезии родов и исходной оценки боли до обезболивания. Инициация эпидурального режима PIEB+PCEA на этапе исходной оценки боли, равной 2 баллам (умеренная боль), позволяет добиться наиболее оптимального анальгетического эффекта.

### **3.2.2.8 Исследование эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением ропивакаина на основании динамики биохимических маркеров ( $\alpha$ -амилаза слюны, NT-proBNp)**

Исследование эффективности режимов эпидуральной анальгезии родов с применением ропивакаина изучено на основе маркера интенсивности боли и стресса (уровень AAC, МЕ/мл) и кардиомаркера NT-proBNp (пг/мл). Динамика указанных маркеров исследовалась только у 50% пациенток (n=18) ввиду сложности забора биологического материала. Анализ динамики указанных маркеров в ходе родов был изучен как внутри, так и между исследуемыми подгруппами.

#### *Анализ динамики NT-proBNp внутри исследуемых подгрупп*

Анализ динамики средней тенденции NT-proBNp в подгруппах и между подгруппами проведен, принимая во внимание медианы, поскольку распределение уровня Na-proBNp статистически значимо отклонялось от нормального закона. Полученные результаты по всем подгруппам представлены в таблице 3.88 и на рисунках 3.105–3.109.

Таблица 3.88 Средние тенденции и вариабельность NT-proBNP внутри каждой подгруппы на всех этапах исследования

Подгруппа	Этап	Mean $\pm$ StD	Медиана	Q1	Q3	Min	Max
2P <sub>1</sub> n=18	до обезб	51,3 $\pm$ 41,9	39,5	20,0	69,1	20,0	178,0
	через 1 час	56,1 $\pm$ 39,3	44,8	22,5	80,3	20,0	154,0
	полное ОМЗ	74,9 $\pm$ 47,8	63,1	37,4	91,9	23,0	196,0
2P <sub>2</sub> n=18	до обезб	32,9 $\pm$ 16,0	26,4	20,0	41,4	20,0	77,0
	через 1 час	49,2 $\pm$ 23,8	47,6	22,4	65,5	20,0	99,9
	полное ОМЗ	63,5 $\pm$ 31,5	57,0	47,5	82,2	21,5	130,0
2P <sub>3</sub> n=18	до обезб	36,1 $\pm$ 19,1	28,8	22,1	44,1	14,2	89,9
	через 1 час	36,3 $\pm$ 30,7	24,8	22,3	34,9	20,0	149,0
	полное ОМЗ	72,2 $\pm$ 35,9	73,3	45,2	93,4	20,0	166,0

Этапы исследования: до обезб – до обезболивания, через 1 час – через 1 час от начала обезболивания, полное ОМЗ – полное открытие маточного зева.

Расшифровка обозначений: Q<sub>1</sub> - 1-й квартиль (25%), Q<sub>3</sub> - 3-й квартиль (75%), min-max – границы интервала между минимальным и максимальным значениями.

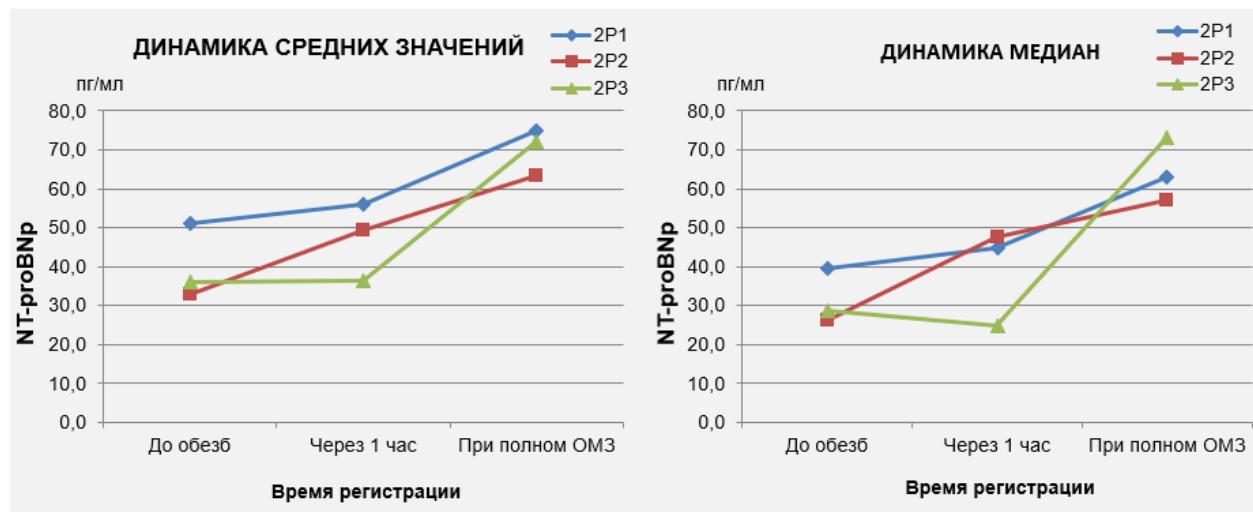


Рисунок 3.105 - Динамика средних значений и медиан уровня NT-proBNP в исследуемых подгруппах (2P<sub>1</sub> – 2P<sub>3</sub>) на протяжении всего периода наблюдения.

(До обезб – уровень NT-proBNP до обезболивания, через 1 ч – через 1 ч после начала обезболивания, Полное ОМЗ – уровень NT-proBNP при полном открытии маточного зева)

В 2P<sub>1</sub> и 2P<sub>2</sub> подгруппах отмечена сходная динамика NT-proBNP: уровень NT-proBNP рожениц возрастает на протяжении всего периода наблюдения, достигая максимальных значений во II периоде родов (см. таблицу 3.88, рисунки 3.105–3.107), эффект статистически значим в обеих подгруппах ( $p<0,0001$ ).

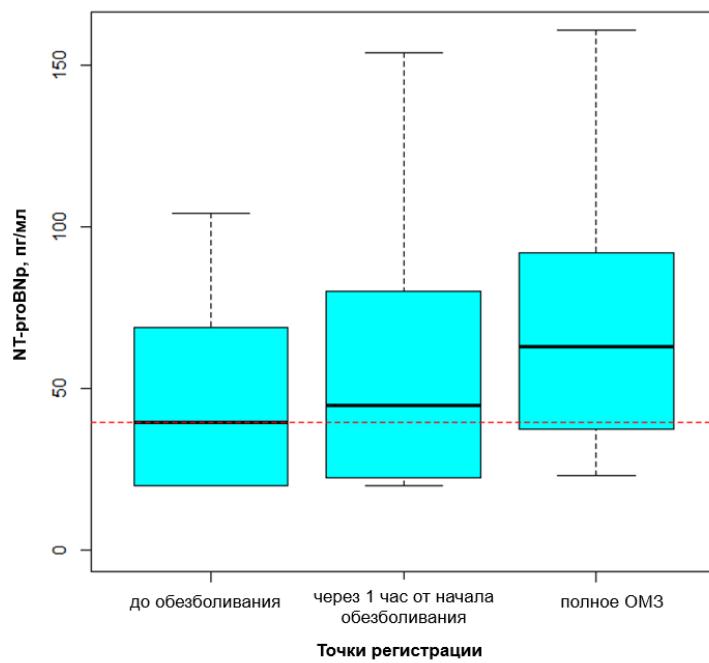


Рисунок 3.106 - Динамика распределения значений NT-proBNP у пациенток в 2Р<sub>1</sub> подгруппе,  $p<0,0001$

(Точки регистрации – уровень NT-proBNP до обезболивания; через 1 ч после начала обезболивания; уровень NT-proBNP при полном открытии маточного зева)

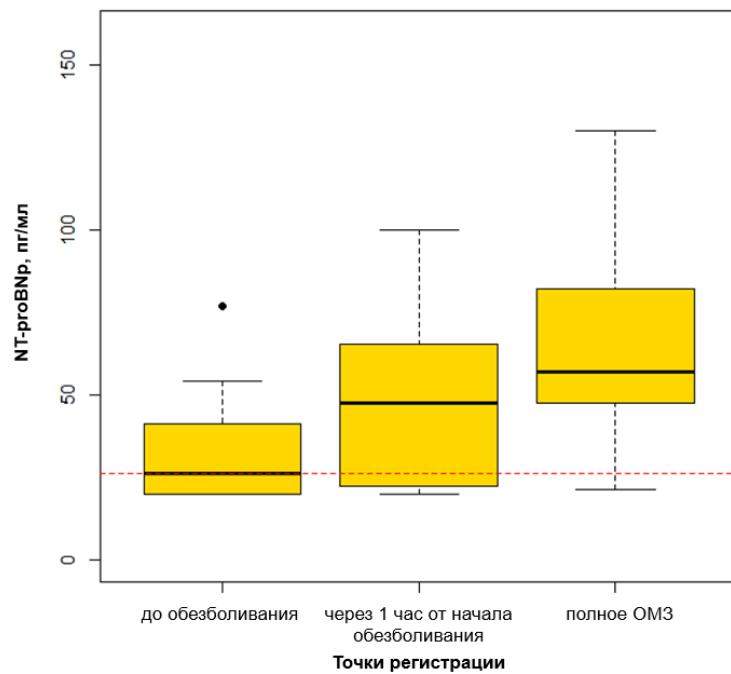


Рисунок 3.107 - Динамика распределения значений NT-proBNP у пациенток в 2Р<sub>2</sub> подгруппе,  $p<0,0001$

(Точки регистрации – уровень NT-proBNP до обезболивания; через 1 ч после начала обезболивания; уровень NT-proBNP при полном открытии маточного зева)

В 2Р<sub>3</sub> подгруппе почти у половины пациенток уровень NT-proBNP через 1 час от начала обезболивания снижается по сравнению с уровнем до обезболивания, а во II периоде родов (точка полного ОМЗ) резко возрастает более чем у 75% рожениц. Различие распределений уровня NT-proBNP в этой подгруппе между этапами через 1 час и при полном ОМЗ статистически значимо,  $p<0,0001$  (см. таблицу 3.88, рисунки 3.105, 3.108).

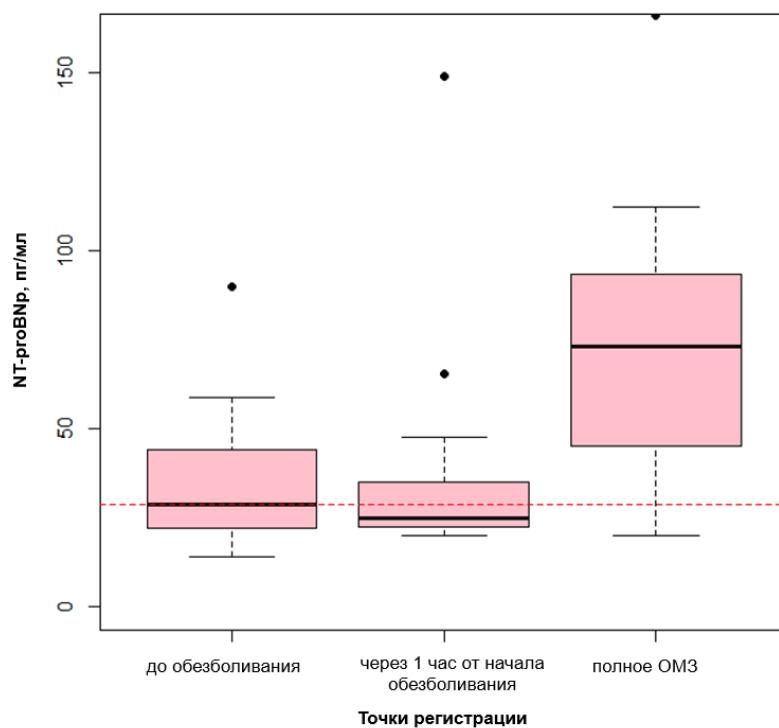


Рисунок 3.108 - Динамика распределения значений NT-proBNP у пациенток в 2Р<sub>3</sub> подгруппе,  $p<0,0001$

(Точки регистрации – уровень NT-proBNP до обезболивания; через 1 ч после начала обезболивания; уровень NT-proBNP при полном открытии маточного зева)

При попарном сравнении уровней NT-proBNP между этапами в каждой подгруппе сходные картины были получены в 2Р<sub>1</sub>(manual bolus) и 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппах – различие распределений NT-proBNP между точками до обезболивания и через 1 час статистически незначимо ( $p=0,296$ ), а различие между этапами до обезболивания и при полном ОМЗ, а также через 1 час после обезболивания и при полном ОМЗ достигают статистической значимости

( $p=0,0003$  и  $p=0,0007$  соответственно). Необходимо отметить, что в  $2P_3$  подгруппе у пациенток наблюдается наименьшая вариабельность уровня NT-proBNP на этапах до и через 1 час от начала обезболивания, однако именно в этой подгруппе отмечались также отдельные наиболее высокие значения этого показателя (см. рисунок 3.108).

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 аналгезии и концентрации ропивакаина.

#### *Анализ динамики AAC внутри исследуемых подгрупп*

Основными временными точками регистрации AAC явились: перед обезболиванием, через 1 от начала обезболивания и до достижения II периода родов (полное ОМЗ). Учитывая трудоемкость процесса и эмоциональную лабильность рожениц, забор слюны осуществлялся только у 50% ( $n=18$ ) пациенток каждой подгруппы. Однако, для более последовательной оценки уровня стресса и эффективности обезболивания в течении всего периода родоразрешения дополнительно производили забор слюны каждый час от начала обезболивания до достижения II периода родов (полное ОМЗ). Поскольку число пациенток в подгруппах сокращалось по мере удаления от начальной временной точки (до обезболивания), то общее количество пациенток в каждой подгруппе также оценивалось на каждом этапе исследования, результаты представлены в таблицах 3.89–3.91. Поскольку в  $2P_1$ (manual bolus) и  $2P_3$  (PIEB+PCEA) подгруппах на этапе через 3 часа от начала обезболивания объем выборки уровня амилазы слюны снижался до критического уровня (1 пациентка и 2 пациентки соответственно), указанные данные не использовались в анализе и при построении графиков. Допустимый объем выборки для показателя амилазы слюны на данном этапе был только в  $2P_3$  (PIEB+PCEA) подгруппе (см. рисунок 3.109).

Таблица 3.89 Средние тенденции и вариабельность AAC в 2Р<sub>1</sub> подгруппе на всех этапах исследования

Этап	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
До обез	18	437,4 ± 269,4	444,4	143,4	662,8	102,4	1017,2
1 час	18	379,3 ± 194,6	381,1	260,0	474,7	36,9	720,9
2 часа	9	523,1 ± 407,8	495,5	210,5	828,0	38,7	1261,2
3 часа	1	86,5	86,5	86,5	86,5	86,5	86,5
Полное ОМЗ	18	464,4 ± 301,5	371,7	262,0	544,9	117,4	1235,7

(Этапы исследования: до обез – до обезболивания, 1 час, 2 часа, 3 часа – через 1, 2, 3 часа от начала обезболивания, полное ОМЗ – полное открытие маточного зева; Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), Min – минимальное значение, Max – максимальное значение)

Таблица 3.90 Средние тенденции и вариабельность AAC в 2Р<sub>2</sub> подгруппе на всех этапах исследования

Этап	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
До о/б	18	359,4 ± 297,4	294,7	114,3	1291,4	191,6	408,0
1 час	15	417,9 ± 260,9	421,3	87,6	936,3	167,8	533,4
2 часа	8	331,2 ± 366,4	222,6	104,7	1218,6	144,6	296,0
3 часа	2	254,3 ± 39,5	254,3	226,3	282,2	226,3	282,2
Полное ОМЗ	18	270,0 ± 90,7	234,4	109,6	444,5	213,9	338,8

Таблица 3.91 Средние тенденции и вариабельность AAC в 2Р<sub>3</sub> подгруппе на всех этапах исследования

Этап	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
До обез	17	302,2 ± 128,0	303,0	105,7	547,7	214,6	350,3
1 час	18	194,0 ± 86,9	170,9	104,3	394,3	134,2	209,9
2 часа	13	157,4 ± 68,7	160,9	65,3	327,3	106,4	187,8
3 часа	6	137,8 ± 35,4	133,5	94,4	188,4	108,9	168,2
Полное ОМЗ	18	145,9 ± 60,3	132,1	72,3	317,1	104,7	188,4

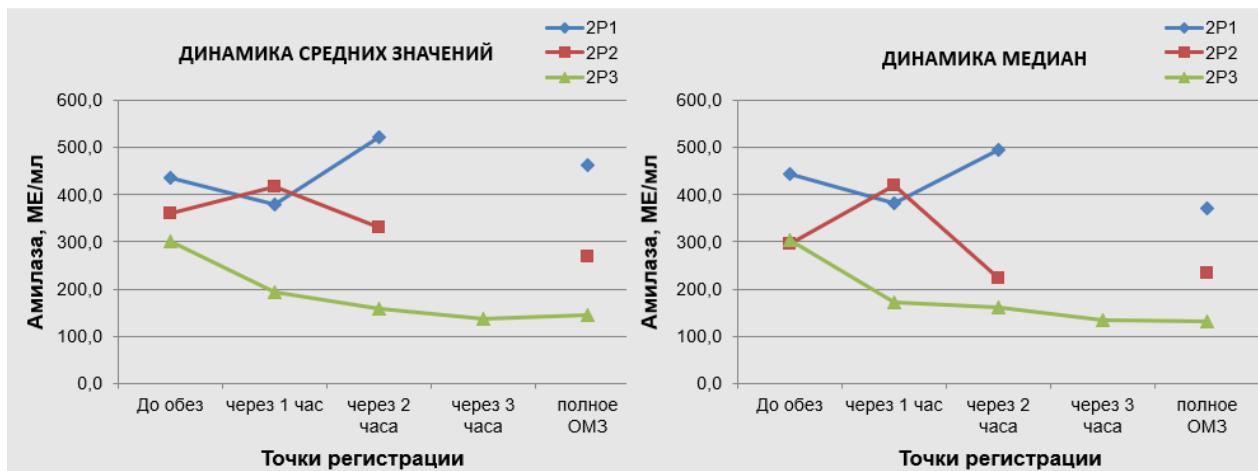


Рисунок 3.109 - Динамика средних значений и медиан уровня ААС в исследуемых подгруппах (2P<sub>1</sub> – 2P<sub>3</sub>) на протяжении всего периода наблюдения; \*Точки регистрации: до обез – до обезболивания, 1 час, 2 часа, 3 часа – через 1, 2, 3 часа от начала обезболивания, полное ОМЗ – полное открытие маточного зева

В 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппе наибольший средний уровень ААС отмечался через 2 часа от начала обезболивания (см. таблицу 3.89, рисунки 3.109, 3.110). Во II периоде родов (этап полного ОМЗ) средний уровень амилазы был чуть ниже, чем до обезболивания, эффект статистически незначим ( $p=0,737$ ). Необходимо, отметить, что распределение уровня ААС в данной подгруппе изменяется нерегулярно - то растет, то снижается от этапа к этапу. Одновременно с этим меняется и вариабельность показателя: она возрастает с ростом медианы и снижается с ее уменьшением.

В 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппе отмечался рост среднего уровня ААС через 1 час от начала обезболивания, однако в последующем его заметное снижение через 2 часа (см. таблицу 3.90, рисунки 3.103, 3.111). К этапу полного ОМЗ средний уровень амилазы в данной подгруппе сохранялся на уровне этапа «через 2 часа», а максимальные значения были несколько выше. Различие распределений уровня ААС между этапами статистически незначимо ( $p=0,861$ ). Однако имеет место статистически значимое различие между распределениями уровня амилазы через 1 час от начала обезболивания и при полном ОМЗ ( $p=0,041$ ).

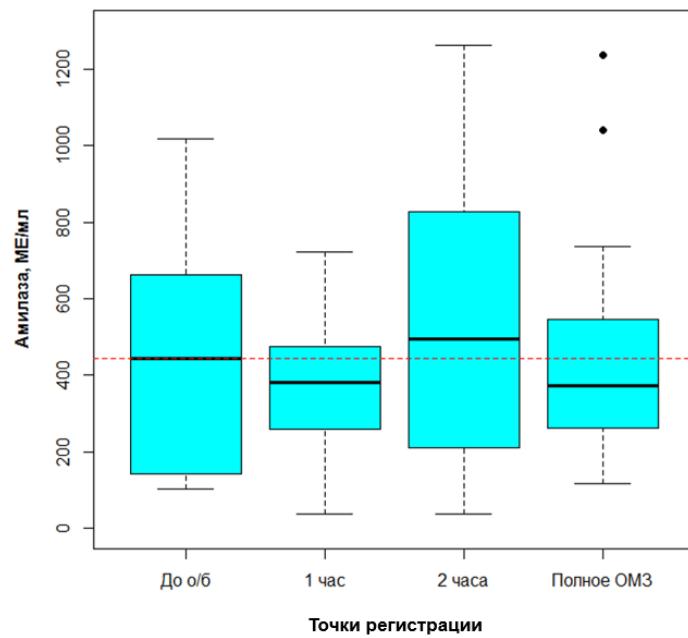


Рисунок 3.110 - Динамика распределения значений AAC у пациенток в 2Р<sub>1</sub> подгруппе,  $p=0,737$

(Этапы исследования: до о/б – AAC до обезболивания; 1 час – AAC через 1 час от начала обезболивания; 2 часа – AAC через 2 часа от начала обезболивания; полное ОМЗ – AAC при полном открытии маточного зева)

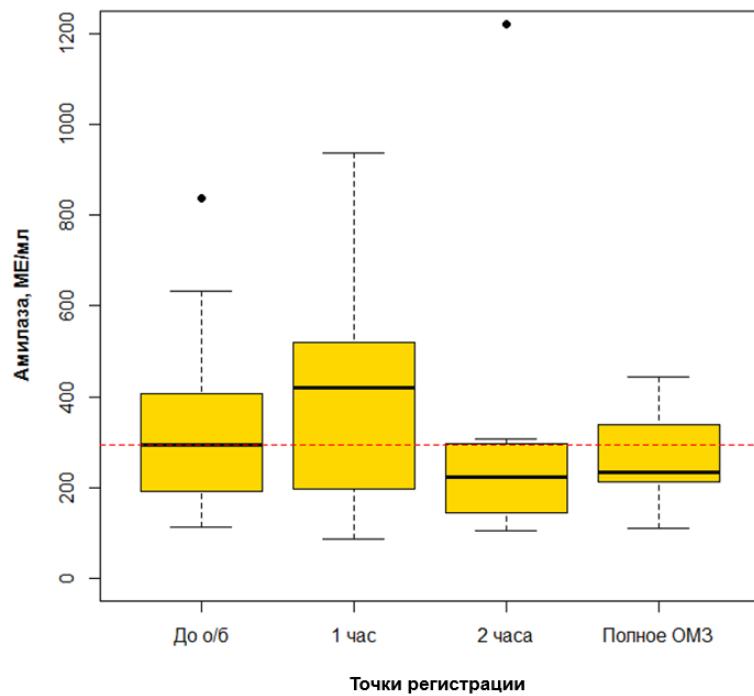


Рисунок 3.111 - Динамика распределения значений AAC у пациенток в 2Р<sub>2</sub> подгруппе,  $p=0,861$

(Этапы исследования: до о/б – AAC до обезболивания; 1 час – AAC через 1 час от начала обезболивания; 2 часа – AAC через 2 часа от начала обезболивания; полное ОМЗ – AAC при полном открытии маточного зева)

Наименьшие колебания уровня ААС наблюдались в 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе (см. таблицу 3.91, рисунки 3.109, 3.112). В этой подгруппе отмечено снижение уровня ААС по отношению к предыдущему этапу на протяжении всего периода наблюдения. Эффект статистически значим ( $p=0,0005$ ). Значения амилазы до обезболивания значимо выше, чем значения этого показателя на последующих этапах наблюдения ( $p=0,0008$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,0007$ , сравнение распределения ААС до обезболивания с этапами через 1 час, 2 часа и при полном ОМЗ соответственно). Также имеет место статистически значимое различие распределения ААС через 1 час с этапами через 2 часа и при полном ОМЗ ( $p=0,039$ ,  $p=0,031$  соответственно).

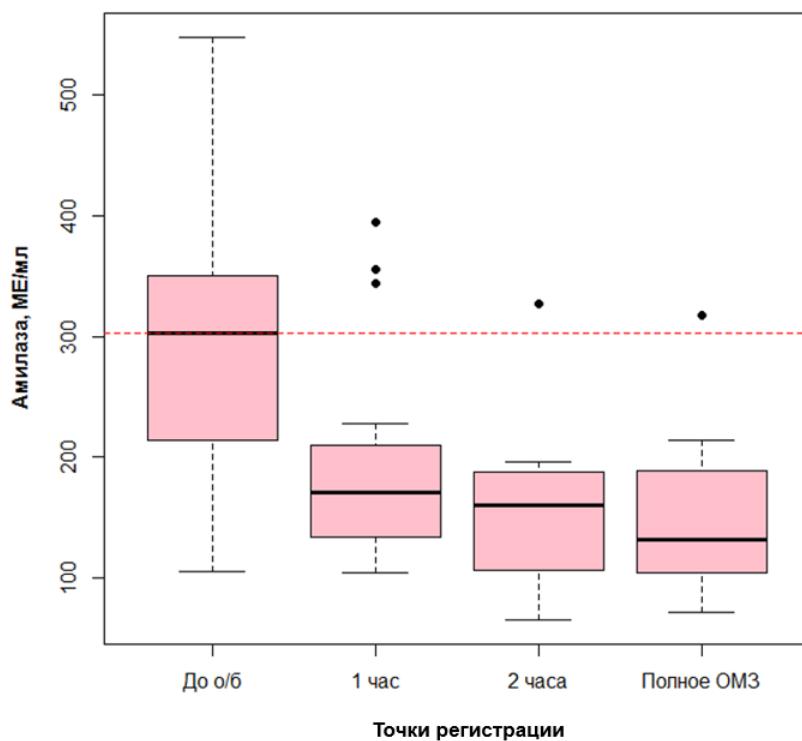


Рисунок 3.112 - Динамика распределения значений ААС у пациенток в 2Р<sub>2</sub> подгруппе,  $p=0,0005$

(Этапы исследования: до о/б – ААС до обезболивания; 1 час – ААС через 1 час от начала обезболивания; 2 часа – ААС через 2 часа от начала обезболивания; полное ОМЗ – ААС при полном открытии маточного зева)

Таким образом, достоверное снижение и наименьшие колебания уровня ААС отмечены только для 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппы, что свидетельствует о снижении уровня стресса на фоне последовательной эффективной анальгезии.

*Анализ динамики NT-proBNP между исследуемыми подгруппами*

Согласно данным, представленным в таблице 3.92, средние тенденции и вариабельность NT-proBNP находились в пределах референсных интервалов в течение всего исследования у пациенток всех подгрупп.

Таблица 3.92 Средние тенденции и вариабельность NT-proBNP между подгруппами на всех этапах исследования

Этап	Подгруппа	n	Mean ± StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
До обезболивания	2Р <sub>1</sub>	18	51,3 ± 41,9	39,5	20,0	69,1	20,0	178,0
	2Р <sub>2</sub>	18	32,9 ± 16,0	26,4	20,0	41,4	20,0	77,0
	2Р <sub>3</sub>	18	36,1 ± 19,1	28,8	22,1	44,1	14,2	89,9
Через 1 час от начала обезболивания	2Р <sub>1</sub>	18	56,1 ± 39,3	44,8	22,5	80,3	20,0	154,0
	2Р <sub>2</sub>	18	49,2 ± 23,8	47,6	22,4	65,5	20,0	99,9
	2Р <sub>3</sub>	18	63,5 ± 31,5	57,0	47,5	82,2	21,5	130,0
Полное ОМЗ	2Р <sub>1</sub>	18	74,9 ± 47,8	63,1	37,4	91,9	23,0	196,0
	2Р <sub>2</sub>	18	63,5 ± 31,5	57,0	47,5	82,2	21,5	130,0
	2Р <sub>3</sub>	18	72,2 ± 35,9	73,3	45,2	93,4	20,0	166,0

Полное ОМЗ – полное открытие маточного зева; Q1 - 1-й квартиль (25%), Q3 - 3-й квартиль (75%), размах – границы интервала между минимальным и максимальным значениями.

Наименьший исходный средний уровень NT-proBNP наблюдался в 2Р<sub>2</sub> подгруппе, наибольший - регистрировался в 2Р<sub>1</sub> подгруппе (см. таблицу 3.92, рисунок 3.113). Тем не менее, межгрупповое различие средних уровней (медиан) и распределений NT-proBNP до обезболивания статистически незначимо (р=0,801 и р=0,475 соответственно).

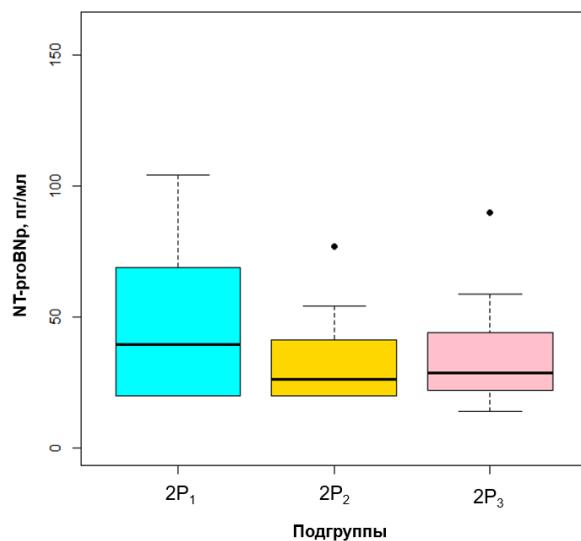


Рисунок 3.113 - Сравнение распределений NT-proBNP между исследуемыми подгруппами до обезболивания,  $p=0,475$

Через 1 час от начала обезболивания отмечено нарастание среднего уровня NT-proBNP во всех подгруппах (см. таблицу 3.92, рисунок 3.114), различие подгрупповых медиан статистически значимо ( $p=0,009$ ), что указывает на различие средних тенденций между подгруппами на данном этапе, но различие между распределениями в целом не достигло статистической значимости (0,144).

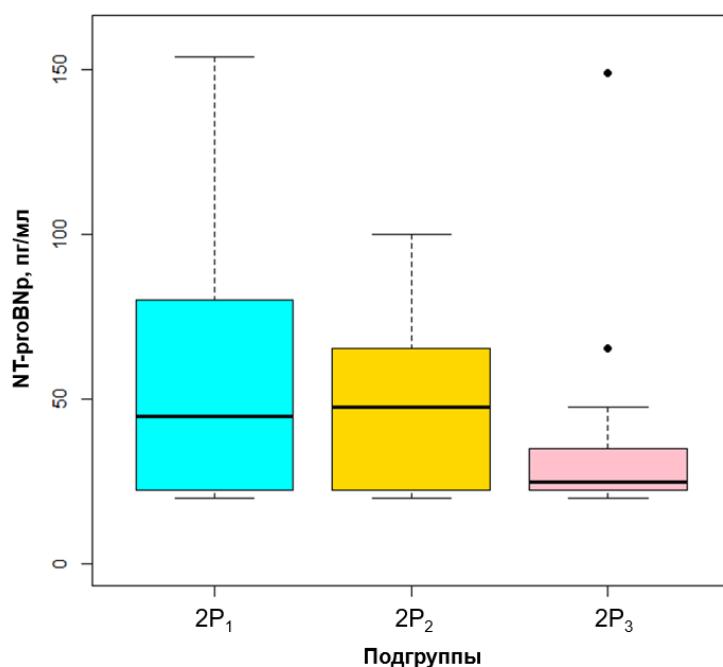


Рисунок 3.114 - Сравнение распределений NT-proBNP между исследуемыми подгруппами через 1 час от начала обезболивания,  $p=0,009$

На этапе полного ОМЗ динамика среднего уровня NT-proBNP показывает дальнейший рост во всех подгруппах, при этом наиболее значимый подъем был характерен для  $2P_3$  подгруппы, в то время как в  $2P_1$  и  $2P_2$  подгруппах его увеличение менее выражено (см. таблицу 3.92, рисунок 3.115). Различие средних уровней (медиан) и распределений вновь не имеют статистической значимости ( $p=0,411$  и  $p=0,797$  соответственно). Необходимо отметить, что несмотря на прогрессивное увеличение уровня NT-proBNP, полученные значения находились в пределах референсных норм.

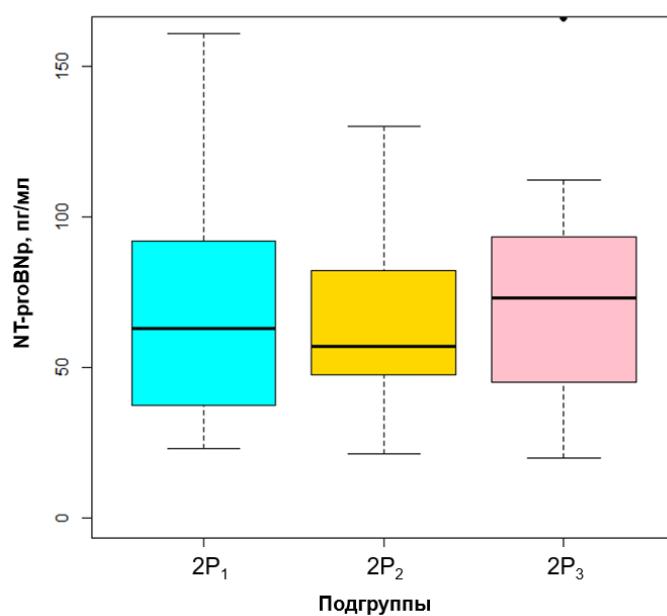


Рисунок 3.115 - Сравнение распределений NT-proBNP между исследуемыми подгруппами при полном открытии маточного зева,  $p=0,797$

Таким образом, наименьшее нарастание NT-proBNP в I периоде родов характерно для  $2P_3$  (PIEB+PCEA) подгруппы, однако во II периоде родов обнаруженная особенность уравнивается между подгруппами: динамика NT-proBNP демонстрирует характерный рост вне зависимости от режима ЭА и концентрации ропивакаина. По всей видимости, в реализацию данного эффекта вносят вклад иные механизмы.

*Анализ динамики ААС между исследуемыми подгруппами*

Результаты межгрупповых различий на каждом этапе исследования представлены в таблицах 3.93–3.101.

До начала обезболивания средние уровни и распределения ААС не имели статистически значимого межгруппового различия ( $p=0,400$  и  $p=0,183$  соответственно). Наибольшая вариабельность уровня ААС до обезболивания наблюдалась в  $2P_1$  подгруппе, которая превышала вариабельность в других подгруппах в 2-3 раза (см. таблицу 3.93, рисунок 3.116).

Таблица 3.93 Средние тенденции и вариабельность ААС в исследуемых подгруппах до начала обезболивания

Подгруппа	n	Mean $\pm$ StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
$2P_1$	18	$437,4 \pm 269,4$	444,4	143,4	662,8	102,4	1017,2
$2P_2$	18	$359,4 \pm 297,4$	294,7	114,3	1291,4	191,6	408,0
$2P_3$	17	$302,2 \pm 128,0$	303,0	105,7	547,7	214,6	350,3

$Q1$  - 1-й квартиль (25%),  $Q3$  - 3-й квартиль (75%), размах – границы интервала между минимальным и максимальным значениями.

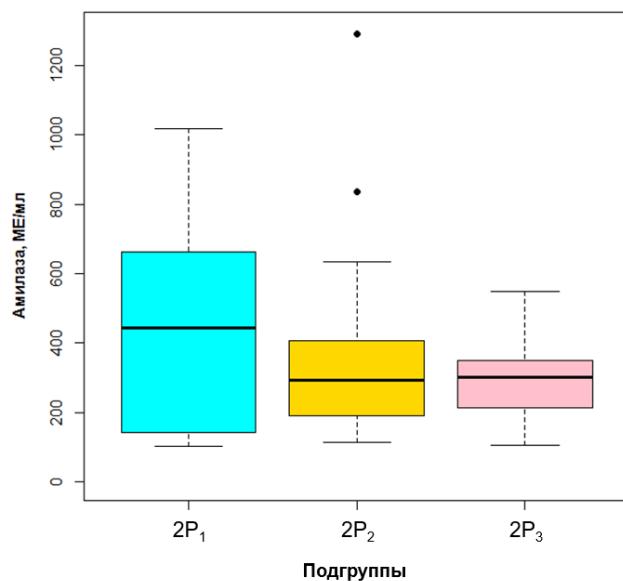


Рисунок 3.116 - Динамика распределения значений ААС между подгруппами до начала обезболивания, межгрупповое различие,  $p=0,183$

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), (см. таблицу 3.94,

рисунок 3.116). При сравнении подгрупп попарно получено статистически значимое различие распределений амилазы между  $2P_3$  и  $2P_1$  подгруппами ( $p=0,005$ ) и  $2P_3$  -  $2P_2$  ( $p=0,012$ ). Таким образом, уже через 1 час от обезболивания средний уровень и вариабельность AAC в  $2P_3$  подгруппе значимо снижались по сравнению с другими подгруппами, что свидетельствовало о меньшей стресс-реакции у рожениц данной подгруппы. При этом указанная тенденция наблюдалась на последующих этапах. Различие между  $2P_1$  и  $2P_2$  подгруппами статистически незначимо ( $p=0,842$ ).

Таблица 3.94 Средние тенденции и вариабельность AAC в исследуемых подгруппах через 1 час от начала обезболивания

Подгруппа	n	Mean $\pm$ StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
$2P_1$	18	$379,3 \pm 194,6$	381,1	260,0	474,7	36,9	720,9
$2P_2$	15	$417,9 \pm 260,9$	421,3	87,6	936,3	167,8	533,4
$2P_3$	18	$194,0 \pm 86,9$	170,9	104,3	394,3	134,2	209,9

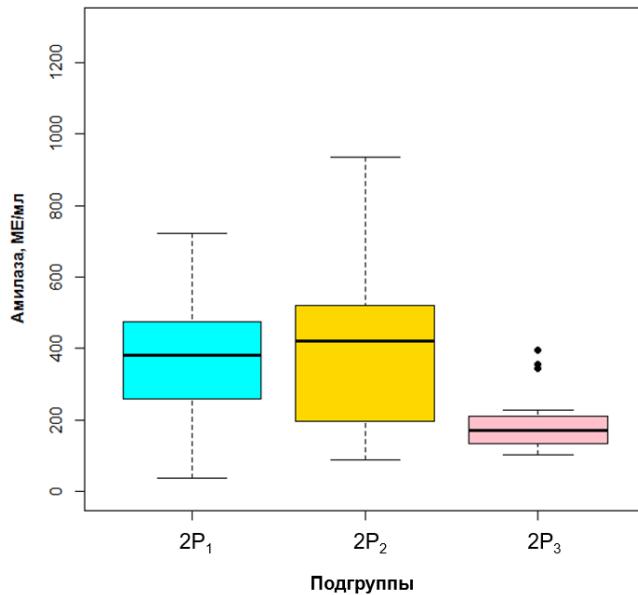


Рисунок 3.117 - Динамика распределения значений AAC между подгруппами через 1 час от начала обезболивания, межгрупповое различие,  $p=0,003$

Через 2 часа от начала обезболивания межгрупповое различие средних тенденций и распределения уровня AAC было очень близко к порогу значимости, но не достигло ее на данной выборке ( $p=0,095$  и  $p=0,058$  соответственно), (см. таблицу 3.95, рисунок 3.117). Статистически значимо различались между

подгруппами только средние значения ( $p=0,027$ ), но это различие надо оценивать, принимая во внимание статистически значимое отклонение распределения ААС от нормального закона. При попарном сравнении подгрупп была получена статистическая значимость для различия распределений между  $2P_1$  и  $2P_3$  подгруппами. В остальных сравниваемых парах различие было статистически незначимым ( $2P_1 - 2P_2$ ,  $p=0,360$ ;  $2P_2 - 2P_3$ ,  $p=0,205$ ).

Таблица 3.95 Средние тенденции и вариабельность ААС в исследуемых подгруппах через 2 часа от начала обезболивания

Подгруппа	n	Mean $\pm$ StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
$2P_1$	9	$523,1 \pm 407,8$	495,5	210,5	828,0	38,7	1261,2
$2P_2$	8	$331,2 \pm 366,4$	222,6	104,7	1218,6	144,6	296,0
$2P_3$	13	$157,4 \pm 68,7$	160,9	65,3	327,3	106,4	187,8

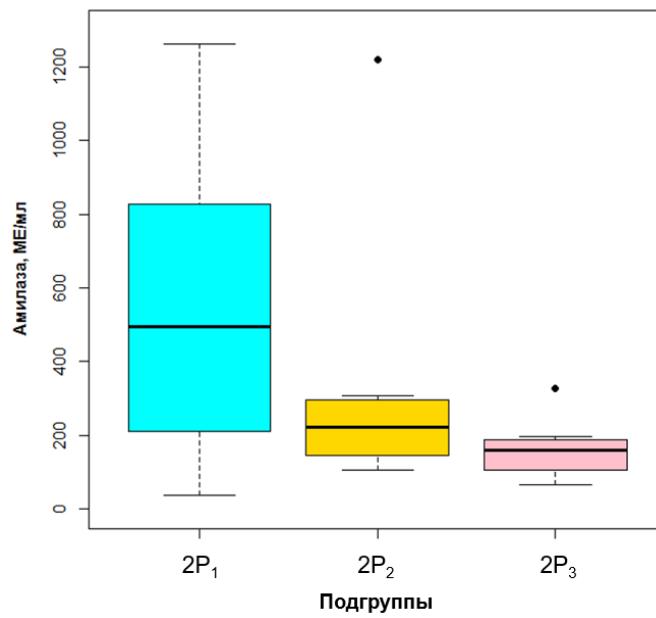


Рисунок 3.118 - Динамика распределения значений ААС между подгруппами через 2 часа от начала обезболивания, межгрупповое различие,  $p=0,058$

Через 3 часа от начала обезболивания сравнивать уровни ААС между подгруппами некорректно ввиду крайне малых объемов выборок во всех подгруппах на этом этапе исследования (см. таблицу 3.96).

Таблица 3.96 Средние тенденции и вариабельность AAC в исследуемых подгруппах через 3 часа от начала обезболивания

Подгруппа	n	Mean $\pm$ StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
2P <sub>1</sub>	1	86,5	86,5	86,5	86,5	86,5	86,5
2P <sub>2</sub>	2	254,3 $\pm$ 39,5	254,3	226,3	282,2	226,3	282,2
2P <sub>3</sub>	6	137,8 $\pm$ 35,4	133,5	94,4	188,4	108,9	168,2

Различия средних уровней и распределений AAC при полном ОМЗ существенны и статистически значимы ( $p<0,0001$  как для медиан, так и для распределений в целом), (см. таблицу 3.97, рисунок 3.118). Наименьший средний уровень и вариабельность значений наблюдалась в 2P<sub>3</sub> подгруппе. При попарном сравнении статистической значимости различия достигали все варианты сравнения: 2P<sub>1</sub> – 2P<sub>2</sub>,  $p=0,023$ ; 2P<sub>1</sub> – 2P<sub>3</sub>,  $p<0,0001$ ; 2P<sub>2</sub> – 2P<sub>3</sub>,  $p<0,0001$ ).

Таблица 3.97 Средние тенденции и вариабельность AAC в исследуемых подгруппах во II периоде родов (полном ОМЗ)

Подгруппа	n	Mean $\pm$ StD	Median	Q1	Q3	Min	Max
2P <sub>1</sub>	18	464,4 $\pm$ 301,5	371,7	262,0	544,9	117,4	1235,7
2P <sub>2</sub>	18	270,0 $\pm$ 90,7	234,4	109,6	444,5	213,9	338,8
2P <sub>3</sub>	18	145,9 $\pm$ 60,3	132,1	72,3	317,1	104,7	188,4

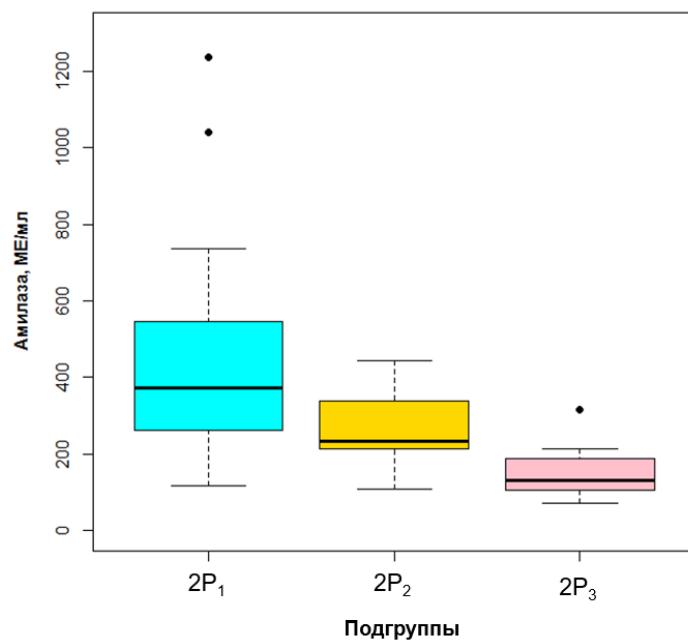


Рисунок 3.119 - Динамика распределения значений AAC между подгруппами во II периоде родов (полном ОМЗ),  $p<0,0001$

Таким образом, комбинированные режимы эпидуральной анальгезии (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) в сочетании с низкой концентрацией ропивакаина благодаря последовательному эффективному обезболиванию позволяют снизить выраженность стресс-реакции роженицы, о чем свидетельствует проведенный анализ динамики AAC в подгруппах.

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

Пациентки были включены в исследование с декабря 2017 года по июнь 2018 года на базе акушерского обсервационного отделения МОНИИАГ; блок-схема исследования представлена на рисунке 2.10. Для определения эффективной комбинации «режим – концентрация артикаина» при обезболивании самопроизвольных родов осуществляли ступенчатое увеличение или снижение концентрации местного анестетика параллельно с изменением режима ЭА (PCEA, PCEA + CEI). В случае двукратной неэффективной эпидуральной анальгезии родов и необходимости перехода на медикаментозный вариант обезболивания (парентеральное введение наркотических анальгетиков), у следующей затем роженицы осуществляли переход на другой режим ЭА и изменяли (увеличивали или уменьшали) концентрацию артикаина (рисунок 2.11). В результате применяемой стратегии в исследование было включено 24 роженицы (метод конвертов). Физические характеристики и исходные акушерские данные представлены во 2-й главе, таблицах 2.22–2.25.

Последовательность распределения пациенток, и реакция на применение определенной комбинации «режим – концентрация артикаина» представлена на рисунке 3.119 и в таблицах 3.102, 3.103. Как представлено на рисунке и таблице 3.102 наибольший процент эффективной анальгезии (77,8%) был характерен для

комбинации PCEA + CEI + артикаин 10 мг/мл, наименьший (0%) – для PCEA + артикаин 5 мг/мл.

Таблица 3.102 Распределение пациенток и эффективность применения определенной комбинации «режим – концентрация артикаина»

Режим – концентрация артикаина	Кол-во пациентов, n	Эффективная анальгезия, n, %
PCEA, артикаин 5 мг/мл	2	0
PCEA, артикаин 10 мг/мл	3	1 (33,3)
PCEA + CEI, артикаин 5 мг/мл	10	7 (70%)
PCEA + CEI, артикаин 10 мг/мл	9	7 (77,8%)

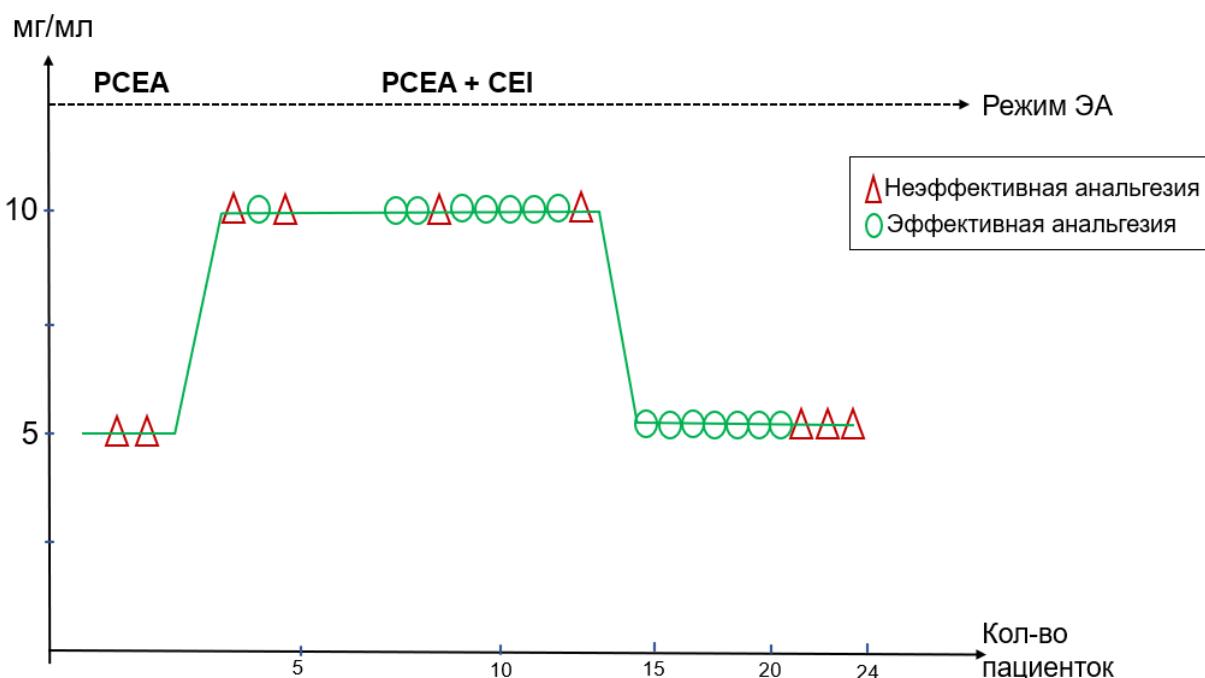


Рисунок 3.120 - Последовательность распределения пациенток и реакция на применение определенной комбинации «режим – концентрация артикаина»

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

Частота развития гипотонии, динамика уровня сенсорного блока и степень моторного блока в каждой подгруппе представлены в таблице 3.103. У 50% пациенток в подгруппе PCEA + CEI+ 5мг/мл артикаин сенсорный блок

регистрировался на уровне Т6; тогда как у 55,6% рожениц подгруппы РСЕА + СЕИ+ 10мг/мл артикаин – на уровне Th7, соответственно; однако гипотензия в исследовании не наблюдалось и ни одна из пациенток не нуждалась в фармакологическом лечении этого осложнения. Наибольшая частота моторного блока (88,9%) была характерна для РСЕА + СЕИ+ 10мг/мл артикаин – подгруппы, у рожениц РСЕА + СЕИ+ 5мг/мл артикаин – подгруппы моторный блок встречался в 60%; тогда как в подгруппах с болюсным режимом отсутствовал (см. таблицу 3.103).

Таблица 3.103 Уровень сенсорного блока, частота развития гипотензии и степень моторного блока в исследуемых подгруппах

Показатель	РСЕА артикаин 5 мг/мл (n=2)	РСЕА артикаин 10 мг/мл (n=3)	РСЕА + СЕИ артикаин 10 мг/мл (n=9)	РСЕА + СЕИ артикаин 5 мг/мл (n=10)
Наивысший уровень сенсорного блока (n, %)				
Th6	1 (50%)		2 (22,2%)	5 (50%)
Th7	1 (50%)	2 (66%)	5 (55,6%)	4 (40%)
Th8			2 (22,2%)	1 (10%)
Th9		1 (33%)		
Степень моторного блока (n, %)				
0	2 (100%)	3 (100%)	1 (11,1%)	4 (40%)
1			8 (88,9%)	6 (60%)
Гипотензия, (n, %)	0	0	0	0
применение вазопрессоров	0	0	0	0

*Гипотензию определяли, как снижение при систолическом артериальном давлении >20% от исходного уровня в любое время в течение периода исследования.*

*Степень моторного блока: 0 баллов - движения во всех суставах сохранены, мышечная слабость нижних конечностей отсутствует, возможна вертикализации пациентки; 1 балл – сохранены движения во всех суставах, однако отмечается мышечная слабость нижних конечностей, что препятствует вертикализации пациентки.*

Результаты исследования динамики оценок интенсивности боли по ВАШ у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА в комбинации с 5мг/мл артикаина, показали кратковременный эффект анальгетический эффект в течении 30 минут от введения первого болюса препарата, однако в дальнейшем обезболивание крайне неэффективно, что подтверждается высокими значениями ВАШ и потребовало потенцирования обезболивания путем парентерального введения наркотических анальгетиков и бензодиазепинов (см. таблицу 3.104). При этом необходимо отметить, что общая продолжительность родов не превышала 470 минут, а длительность эпидурального введения артикаина 230 минут. Акушерские и анестезиологические исходы представлены в таблицах 3.105–3.107.

Таблица 3.104 Динамика значений ВАШ, уровень сенсорного блока и степень моторного блока у пациенток подгруппы РСЕА в комбинации с 5мг/мл артикаина

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Номер пациента	
	№1	№2
ВАШ (исходный уровень)	95	40
ВАШ15	35	20
ВАШ30	40	15
ВАШ45	50	40
ВАШ60	80	60
ВАШ90	80	80
ВАШ120	80	80
Применение медикаментозного обезболивания	+	+
Наивысший уровень сенсорного блока (n, %)	Th6	Th7
Степень моторного блока	0	0

(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)

Таблица 3.105 Продолжительность родов у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА в комбинации с 5мг/мл артикаина

Номер пациента	Продолжительность родов			
	Общая	I период	II период (от полного открытия до рождения ребенка)	III период
№1	470	420	40	10
№2	420	325	90	5

Таблица 3.106 Акушерские исходы у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА в комбинации с 5мг/мл артикаина

Номер пациента	Интервал от начала родовой деятельности до начала анальгезии, мин	Время от последнего введения местного анестетика до рождения ребенка, мин	Степень раскрытия шейки матки к началу обезболивания, см	Средняя скорость открытия маточного зева, см/ч
№1	140	100	3	2
№2	80	110	3	2

Таблица 3.107 Анестезиологические исходы у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА в комбинации с 5мг/мл артикаина

Номер пациента	Общая доза артикаина, мг	Переход на медикаментозное обезболивание
№1	200	тримеперидин 20 мг в/в диазепам 10 мг в/м
№2	300	тримеперидин 20 мг в/в диазепам 10 мг в/м

Исследование динамики оценок интенсивности боли по ВАШ у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА в комбинации с 10мг/мл артикаина, подтвердило более выраженный анальгетический эффект применения указанной концентрации артикаина, однако изменение интенсивности боли

носило скачкообразный характер, ограниченный временем действия введённой дозы местного анестетика и характерный для болюсных режимов введения (см. таблицу 3.108). При этом, необходимо отметить, что достаточный анальгетический эффект в ответ на введение очередного болюса артикаина наблюдался во всех 3-х случаях на протяжении 90 минут. Однако в последующем эффективность анальгезии резко снизилась, несмотря на введение дополнительных доз местного анестетика, что послужило причиной дополнительного введения наркотических анальгетиков и бензодиазепинов.

Таблица 3.108 Динамика значений ВАШ, уровень сенсорного блока и степень моторного блока у пациенток подгруппы РСЕА в комбинации с 10мг/мл артикаина

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Номер пациента		
	№1 (неэффективная анальгезия)	№2 (эффективная анальгезия)	№3 (неэффективная анальгезия)
ВАШ (исходный уровень)	80	50	60
ВАШ15	10	10	40
ВАШ30	30	10	20
ВАШ45	80	10	25
ВАШ60	45	50	25
ВАШ90	45	30	60
ВАШ120	60	--	45
ВАШ180	--	--	70
ВАШ полное открытие	--	60	--
Применение медикаментозного обезболивания	+	--	+
Наивысший уровень сенсорного блока (n, %)	Th7	Th7	Th9
Степень моторного блока	0	0	0

Нужно отметить, что только у пациентки №2 проводимая эпидуральная анальгезия была эффективна и не потребовала потенцирования обезболивания введением тримеперидина и диазепама по сравнению с 2-мя другими роженицами. По всей видимости, это связано с относительно непродолжительными родами и коротким периодом экспозиции артикаина во 2-м случае – 190 минут (см. таблицы 3.109, 3.110).

Моторный блок был минимальным, либо отсутствовал у всех пациенток, несмотря на применение более высоких доз артикаина (см. таблицы 3.108, 3.111).

Таблица 3.109 Продолжительность родов у пациенток, для обезболивания родов которых применяли режим РСЕА в комбинации с 10мг/мл артикаина

Номер пациента	Продолжительность родов			
	Общая	I период	II период (от полного открытия до рождения ребенка)	III период
№1	660	560	80	10
№2	420	345	70	5
№3	625	500	120	5

Таблица 3.110 Акушерские исходы у пациенток, для обезболивания родов которых применяли режим РСЕА в комбинации с 10мг/мл артикаина

Номер пациента	Интервал от начала родовой деятельности до начала анальгезии, мин	Время от последнего введения местного анестетика до рождения ребенка, мин	Степень раскрытия шейки матки к началу обезболивания, см	Средняя скорость открытия маточного зева, см/ч
№1	240	200	3	1,2
№2	160	70	3	3
№3	240	180	3	1,6

Таблица 3.111 Аnestезиологические исходы у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА в комбинации с 10мг/мл артикаина

Номер пациента	Общая доза артикаина, мг	Переход на медикаментозное обезболивание
№1	300	тримеперидин 20 мг в/в диазепам 10 мг в/м
№2	300	--
№3	500	тримеперидин 20 мг в/в диазепам 10 мг в/м

Подгруппа пациенток, для обезболивания которых применяли комбинированный режим РСЕА+СЕI в сочетании с 10мг/мл артикаина, состояла из 9 рожениц. У 2-х рожениц используемый режим эпидуральной анальгезии и концентрация артикаина продемонстрировали свою недостаточную эффективность в течении периода родоразрешения, что послужило причиной потенцирования обезболивания введением наркотического анальгетика тримеперидина (см. таблицы 3.112, 3.115).

Анализ интенсивности боли по ВАШ у остальных 7 рожениц показал эффективную последовательную анальгезию на протяжении 90 минут, далее в период от 90 до 180 минут анальгетический эффект снижался, соответствуя оценке «умеренная боль» и был минимален во II периоде родов - оценки боли по ВАШ соответствовали категории «сильная боль» (см. таблицу 3.112). Уровень сенсорного блока, как и ожидалось, был выше, чем при болясных режимах эпидурального введения и достигал уровня Th6, нестабильности гемодинамических показателей и необходимости в применении вазопрессоров не было (см. таблицу 3.103). Моторный блок отмечался у 8 (88,9%) рожениц (см. таблицу 3.112).

Таблица 3.112 Динамика средних значений и стандартных отклонений оценки интенсивности боли по ВАШ на каждом этапе регистрации, уровня сенсорного блока и степени моторного блока у пациенток подгруппы РСЕА+СЕИ в комбинации с 10мг/мл артикаина

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Роженицы с эффективной анальгезией, (n=7), M±σ	№ пациента с неэффективной анальгезией	
		№1	№2
ВАШ (исходный уровень)	72,1 ± 12,5	70	100
ВАШ15	23,6 ± 10,9	35	10
ВАШ30	20 ± 11,6	35	20
ВАШ45	25,7 ± 12,9	40	10
ВАШ60	23,3 ± 12,5	40	40
ВАШ90	30 ± 10,4	60	25
ВАШ120	41,7 ± 9,0	50	50
ВАШ180	40 ± 0	--	--
ВАШ полное открытие	55,7 ± 9,0	70	70
Применение медикаментозного обезболивания	--	+	+
Наивысший уровень сенсорного блока (n, %)	Th6	Th6	Th7
Степень моторного блока, n			
0	1		
1	6	1	1

Таблица 3.113 Продолжительность родов у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА+СЕИ в комбинации с 10мг/мл артикаина

Качество анальгезии	Продолжительность родов			
	Общая	I период	II период (от полного открытия до рождения ребенка)	III период
Роженицы с эффективной анальгезией, M±σ	421,1 ± 68,2	351,4 ± 60,6	60 ± 10,7	5 ± 0

## Продолжение таблицы 3.113

Качество анальгезии	Продолжительность родов			
	Общая	I период	II период (от полного открытия до рождения ребенка)	III период
№1 (неэффективная анальгезия)	545	420	120	5
№2 (неэффективная анальгезия)	405	320	80	5

Акушерские и анестезиологические результаты у пациенток подгруппы РСЕА+СЕИ+10мг/мл артикаина представлены в таблицах 3.113–3.115. Обращает внимание, что общая продолжительность родов у рожениц с эффективной анальгезией не превышала 420 минут, интервал от начала родовой деятельности до начала анальгезии составил 150 минут, при этом эпидуральная анальгезия проводилась не более 180 минут.

Таблица 3.114 Акушерские исходы у пациенток, для обезболивания родов которых применяли режим РСЕА+СЕИ в комбинации с 10мг/мл артикаина

Качество анальгезии	Интервал от начала родовой деятельности до начала анальгезии, мин	Время от последнего введения местного анестетика до рождения ребенка, мин	Степень раскрытия шейки матки к началу обезболивания, см	Средняя скорость открытия маточного зева, см/ч
Роженицы с эффективной анальгезией, $M \pm \sigma$	$150 \pm 41,7$	$60 \pm 23,3$	$2,6 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,3$
№1 (неэффективная анальгезия)	240	90	4	3
№2 (неэффективная анальгезия)	135	60	4	3

Таблица 3.115 Аnestезиологические исходы у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА+СЕI в комбинации с 10мг/мл артикаина

Номер пациента	Общая доза артикаина, мг	Переход на медикаментозное обезболивание
Роженицы с эффективной анальгезией, $M \pm \sigma$	$507,1 \pm 178,4$	--
№1 (неэффективная анальгезия)	470	тримеперидин 20 мг в/в
№2 (неэффективная анальгезия)	520	тримеперидин 20 мг в/в

Подгруппа пациенток, для обезболивания которых применяли комбинированный режим РСЕА+СЕI в сочетании с 5 мг/мл артикаина, представлена 10-ю роженицами (см. таблицы 3.102, 3.103). У 3-х рожениц используемый режим эпидуральной анальгезии был неэффективен уже спустя 60 минут от начала обезболивания, что послужило причиной перехода на медикаментозное обезболивание введением наркотического анальгетика тримеперидина, либо сочетания тримеперидина с диазепамом (см. таблицы 3.116, 3.119).

Анализ интенсивности боли по ВАШ у остальных 7 рожениц показал эффективную последовательную анальгезию на протяжении 90 минут от начала обезболивания, затем анальгетический эффект снижался, соответствуя оценке «умеренная боль» на этапе «120 минут от начала анальгезии» и оценке «сильная боль» во II периоде (см. таблицу 3.116). Однако с учетом непродолжительного II периода родов ( $61,4 \pm 11,2$ ) от дополнительного введения наркотических анальгетиков решено было отказаться. Уровень сенсорного блока достигал уровня Th6 у всех пациенток, тем не менее нестабильности гемодинамических показателей и необходимости в применении вазопрессоров не отмечено (см. таблицы 3.103, 3.116). Моторный блок отмечался у 6 (60%) рожениц (см. таблицы 3.103, 3.116).

Таблица 3.116 Динамика средних значений и стандартных отклонений оценки интенсивности боли по ВАШ на каждом этапе регистрации, уровня сенсорного блока и степени моторного блока у пациенток подгруппы РСЕА+СЕИ в комбинации с 5мг/мл артикаина

Этап регистрации оценки боли по ВАШ	Роженицы с эффективной анальгезией, (n=7), M±σ	Роженицы с неэффективной анальгезией, (n=3), M±σ
ВАШ (исходный уровень)	72,9±11,6	70±16,3
ВАШ15	20±8,9	16,7±9,4
ВАШ30	15,7±7,6	18,3±8,5
ВАШ45	26,4±9,1	28,3±14,3
ВАШ60	25,7±11,7	33,3±12,5
ВАШ90	26±13,9	40±0
ВАШ120	42,5±4,3	52,7±7,5
ВАШ полное открытие	52,9±10,3	63,3±4,7
Применение медикаментозного обезболивания	нет	да
Наивысший уровень сенсорного блока (n, %)	Th6	Th6
Степень моторного блока, n		
0	4	
1	3	3

Таблица 3.117 Продолжительность родов у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА+СЕИ в комбинации с 5мг/мл артикаина

Качество анальгезии	Продолжительность родов			
	Общая	I период	II период (от полного открытия до рождения ребенка)	III период
Роженицы с эффективной анальгезией, M±σ	380,7 ± 35,1	319,3 ± 38,8	61,4 ± 11,2	5,7 ± 1,7
Роженицы с неэффективной анальгезией, M±σ	528,3 ± 43,7	470 ± 17,8	76,7 ± 12,5	6,7 ± 2,4

Таблица 3.118 Акушерские исходы у пациенток, для обезболивания родов которых применяли режим РСЕА+СЕІ в комбинации с 5мг/мл артикаина

Качество анальгезии	Интервал от начала родовой деятельности до начала анальгезии, мин	Время от последнего введения местного анестетика до рождения ребенка, мин	Степень раскрытия шейки матки к началу обезболивания, см	Средняя скорость открытия маточного зева, см/ч
Роженицы с эффективной анальгезией, $M \pm \sigma$	$163,6 \pm 49,3$	$47,9 \pm 17,7$	$2,9 \pm 0,3$	$4 \pm 0$
Роженицы с неэффективной анальгезией, $M \pm \sigma$	$120 \pm 16,3$	$123,3 \pm 4,7$	$2,5 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,5$

Акушерские и анестезиологические результаты у пациенток подгруппы РСЕА+СЕІ+5мг/мл артикаина представлены в таблицах 3.2.3.16 – 3.2.3.18. Необходимо отметить, что общая продолжительность родов у рожениц с эффективной анальгезией не превышала 380 минут, при этом эпидуральная анальгезия проводилась не более 120 минут.

Таблица 3.119 Анестезиологические исходы у пациенток, для обезболивания которых применяли режим РСЕА+СЕІ в комбинации с 5мг/мл артикаина

Номер пациента	Общая доза артикаина, мг	Переход на медикаментозное обезболивание
Роженицы с эффективной анальгезией, $M \pm \sigma$	$355 \pm 80,2$	--
Роженицы с неэффективной анальгезией, $M \pm \sigma$	$400 \pm 40,8$	тимеперидин 20 мг в/в // тимеперидин 20 мг в/в диазепам 10 мг в/м

Таким образом, проведенный анализ полученных результатов продемонстрировал, что применение болюсного режима введения артикаина сопровождается кратковременным анальгетическим эффектом, ограниченным

временем действия введённой дозы местного анестетика, с последующим снижением его эффективности при дополнительном введении, что требует обязательного применения наркотических анальгетиков для достижения эффективного обезболивания родов. Комбинированный режим эпидуральной анестезии (РСЕА+СЕI) с применением 5мг/мл артикаина может обеспечивать последовательную и эффективную анальгезию I периода родов на протяжении не более 120 минут, при этом частота развития моторного блока может достигать 60%. С учетом полученной низкой эффективности артикаина от его дальнейшего применения решено отказаться, исследование остановлено.

### **3.2.3.1 Исследование влияния режима эпидуральной анестезии и концентрации артикаина на перинатальные исходы**

С зависимости от эпидурального режима и концентрации артикаина учетом проведено обследование 24-х новорожденных, у матерей которых для обезболивания самопроизвольных родов применялся артикаин. Согласно данным, представленным в таблице 3.120, состояние у большей части детей (87,5%) при рождении расценивалось удовлетворительным, оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. Частота осложнений беременности и родов у матерей, оказывающих отрицательное влияние на состояние новорожденного в первые минуты жизни (нарушения функции ФПК, хроническая внутриутробная гипоксия плода, обвитие пуповиной, слабость родовой деятельности) составила 45,8%. В состоянии гипоксии и умеренной асфиксии, которая была обусловлена осложнениями беременности и родов у матерей, родились 3 (12,5%) ребенка, ЗВУР и недостаточность питания, связанная с развитием ФПН, выявлялись с частотой 16,7%. У двух новорожденных (8,3%) отмечались проявления аспирационного синдрома, с купированием симптоматики к концу 1-х суток жизни. Симптомы церебральной депрессии в раннем неонатальном периоде отмечались у 4 (16,7%) новорожденных. Внутриутробная инфекция в виде неуточненной перинатальной инфекции, неонатальной инфекции кожных покровов, врожденного

конъюнктивита и дакриоцистита была диагностирована в 4 (16,7%) наблюдениях. Геморрагические нарушения, включающие кровоизлияния в кожу, являлись самым частым патологическим состоянием у этого контингента новорожденных, выявляясь с частотой 25%. У одного ребенка была диагностирована гемолитическая болезнь по системе АВО, потребовавшая проведения фототерапии. Проявления родовой травмы в виде перелома ключицы и пареза Эрба отмечались у 2(8,3%) детей. У 5 (20,8%) новорожденных имели место врожденные пороки развития в виде пиелоэктазии, врожденной одиночной кисты почки (по два наблюдения соответственно) и паравентрикулярной кисты головного мозга (в одном наблюдении) (см. таблицу 3.120).

Таблица 3.120 Перинатальные исходы при проведении эпидуральной анальгезии родов с применением артикаина

Показатель	n/%
Шкала Апгар 8-9 баллов	21(87,5)
Профиль раздражения-угнетения (по Пальчику)	-0,57-0
ЗВУР и недостаточность питания	4(16,7)
Осложнения беременности и родов	11(45,8)
Гипоксия и асфиксия при рождении	3(12,5)
Аспирационный синдром	2(8,3)
Церебральная депрессия	4(16,7)
Внутриутробная инфекция (ВУИ)	4(16,7)
Геморрагические нарушения	6(25,0)
Гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) по АВО-системе	1 (4,2)
Родовая травма	2(8,3)
Врожденные пороки развития	5(20,8)
Переведены на этапное лечение	2(8,3)

Оценка неврологического статуса новорожденных при рождении согласно профилю угнетения-раздражения составила от -0,57 до 0, что характеризовало состояние от умеренного угнетения до баланса угнетения и раздражения (см. таблицу 3.120).

В конце раннего неонатального периода 2(8,3%) ребенка были переведены в профильные неонатальные отделения. Показаниями для перевода явились необходимость продолжения лечения под контролем профильных специалистов

при парезе Эрба в одном наблюдении и врожденном дакриоцистите - в другом наблюдении (см. таблицу 3.120).

При проведении нейросонографии в первые 2-е суток жизни у 22 новорожденных патологические изменения были выявлены в двух наблюдениях (9,1%). У одного ребенка после перенесенной умеренной асфиксии при рождении отмечалось повышение резистентности мозговых сосудов с нормализацией эхографических показателей к 3-м суткам жизни. У второго ребенка была выявлена паравентрикулярная киста головного мозга.

Таблица 3.121 Показатели нейросонографии у новорожденных при проведении эпидуральной анальгезии родов с применением артикаина

Показатель	n/%
Норма	20 (90,9)
Повышение резистентности мозговых сосудов	1 (4,5)
Паравентрикулярная киста головного мозга	1 (4,5)

Полученные показатели кислотно-основного (КОС) и газового состава крови артерии и вены пуповины при рождении детей представлены в таблицах 3.122, 3.123.

Как видно из таблиц 3.122, 3.123, показатели кислотно-основного и газового состава артериальной и венозной крови пуповины соответствуют компенсированному метаболическому ацидозу, однако, как правило, он носит транзиторный характер. При этом признаков внутриутробной гипоксии не отмечено, о чем свидетельствует нормальный уровень фетального гемоглобина (HbF).

Таблица 3.122 Показатели кислотно-основного и газового состава артериальной крови (пуповина) у младенцев сразу после рождения при проведении эпидуральной анальгезии родов с применением артикаина

Показатель	$M \pm \sigma$ (n=20)
pH	$7,29 \pm 0,08$
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$44,7 \pm 9,6$
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$18,07 \pm 9,3$
глюкоза, ммоль/л	$4,5 \pm 1,0$
лактат, ммоль/л	$3,4 \pm 1,3$
BE, ммоль/л	$-4,1 \pm 2,5$
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	$18,99 \pm 2,4$

Таблица 3.123 Показатели кислотно-основного и газового состава венозной крови (пуповина) у младенцев сразу после рождения при проведении эпидуральной анальгезии родов с применением артикаина

Показатель	$M \pm \sigma$ (n=20)
pH	$7,36 \pm 0,09$
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$33,04 \pm 10,5$
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$27,9 \pm 6,1$
глюкоза, ммоль/л	$5,1 \pm 1,0$
лактат, ммоль/л	$3,39 \pm 1,4$
BE, ммоль/л	$-3,8 \pm 4,3$
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	$19,1 \pm 2,4$
FHbF, %	$91,4 \pm 4,9$

Анализ показателей кислотно-основного и газового состава капиллярной крови демонстрирует картину субкомпенсированного смешанного ацидоза, однако полученные данные могут быть расценены как норма на 5-й минуте жизни младенца (см. таблицу 3.124).

Таблица 3.124 Показатели кислотно-основного и газового состава крови (капилляр) на 5 минуте жизни у младенцев при проведении эпидуральной анальгезии родов с применением артикаина

Показатель	$M \pm \sigma$ (n=20)
pH	$7,20 \pm 0,07$
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$51,3 \pm 7,2$
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	$39,5 \pm 11,8$
глюкоза, ммоль/л	$4,2 \pm 0,9$
лактат, ммоль/л	$4,7 \pm 1,5$
BE, ммоль/л	$-6,7 \pm 2,8$
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	$16,9 \pm 2,1$

Таким образом, учитывая данные анамнеза, результаты клинико-лабораторного обследования новорожденных и исходы к концу раннего неонатального периода, можно сделать заключение о связи патологических состояний у новорожденных с осложнениями беременности и родов у матерей и об отсутствии негативного влияния различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением артикаина на состояние здоровья новорожденного.

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### **4.1 Обсуждение результатов исследования по применению ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов**

Разработка методики ингаляционной седоанальгезии севофлураном началась в 2016 году с аудита описанных методик, применяемых за рубежом и возможности их повторения в акушерском стационаре на территории РФ. Первой предложенной методикой была технология прерывистого ингаляционного введения севофлурана за 60 секунд до начала схватки с помощью стандартной лицевой маски [238]. Севофлуран в концентрации 2-3 об% на испарителе добавляли к кислород-воздушной смеси до достижения целевой концентрации анестетика на выдохе 1-1,5 об%. При внеочередном маточном сокращении концентрация севофлурана на испарителе увеличивалась анестезиологом до 4-5 об% в течение трех последовательных вдохов, а затем снижалась до 2 об% для достижения необходимой концентрации анестетика на выдохе 1-1,5 об%. К сожалению, авторам метода так и не удалось подобрать эффективную концентрацию анестетика, а его большой расход лимитировал применение предложенного метода. У 4-х рожениц вследствие применения высоких концентраций севофлурана отмечено чрезмерное угнетение сознания.

В дальнейшем, для определения эффективной концентрации севофлурана при обезболивании самопроизвольных родов был предложен метод Диксона [239] - пошагового увеличения или снижения концентрации ингаляционного анестетика с каждой схваткой. Роженица начинала ингаляции кислород-воздушной смеси с первой схваткой, а затем добавляемая концентрация севофлурана на испарителе увеличивалась на 0,2 об% для каждого последующего сокращения до достижения максимальной концентрации севофлурана 1,4 об%. Если роженица испытывала трудности с пониманием вопроса и его оценкой по визуально-аналоговой шкале,

это фиксировалось как «чрезмерная седация» и концентрация севофлурана снижалась на 0,2 об% для следующей схватки [27]. Таким образом, концентрация севофлурана на вдохе 0,8 об%, соответствующая 0,3 МАС или МАС awake для данного ингаляционного анестетика, была определена как эффективная для обезболивания самопроизвольных родов.

Среди основных недостатков этого метода необходимо отметить невозможность полноценного контроля концентрации анестетика на протяжении периода ингаляции. Достижение фиксированной концентрации севофлурана на вдохе с помощью мини-испарителя является проблемой, поскольку интенсивное (форсированное) дыхание, а также изменение температуры окружающей среды уже на 5<sup>0</sup> С изменяет концентрацию анестетика в дыхательном контуре [240]. Возникает необходимость регулирования медицинским персоналом (анестезиолог, анестезистка, акушерка) ритма дыхания роженицы во время каждой схватки. Основным осложнением у рожениц являлась чрезмерная седация при достижении концентрации севофлурана на мини-испарителе 1,2 об%.

В последующем для подтверждения эффективности подобранной концентрации севофлурана для обезболивания самопроизвольных родов проведено сравнительное исследование концентрации севофлурана на вдохе 0,8 об% и смеси энтонокса (закись азота: кислород = 50%:50%) для ингаляционной анальгезии в первом периоде родов [28]. В данном способе применялся дискретный режим введения ингаляционной смеси от начала до пика схватки. Основным недостатком метода является невозможность достижения стабильной концентрации ингаляционных анестетиков во время родов вследствие прерывистого характера применения этой методики, которая следует за прерывистой болью у роженицы. По этическим соображениям, в случае недостижения эффективного обезболивания роженице предоставлялась возможность пропустить этап «невдыхания».

Таким образом, анализируя немногочисленные работы, посвященные применению ингаляционной седоанальгезии при самопроизвольных родах на основе севофлурана, необходимо отметить, что все исследователи применяли

только дискретный режим введения анестетика, а применение высоких концентраций севофлурана в родах может отрицательно сказаться на организме матери, плода и новорожденного, а также на перинатальных и акушерских исходах.

В качестве прототипа нами выбран способ обезболивания самопроизвольных родов, который предполагал ингаляционную седоанальгезию севофлураном с прерывистым (дискретным) введением данного анестетика [241]. Однако, отсутствие на Российском рынке медицинской аппаратуры наркозных аппаратов прерывистого потока с клапанной системой подачи анестетика, вынуждено привело к использованию у рожениц стандартной лицевой маски при постоянном потоке севофлуран-кислородной смеси. Результатом апробации применения способа-прототипа явилось невозможность достичь стабильной эффективной концентрации анестетика на вдохе (МАКawake), а также значимое загрязнение воздуха предродовой и родовой палат.

В последующем оптимизация способа-прототипа ингаляционной седоанальгезии севофлураном велась в двух направлениях: разработка специального фильтра для очистки воздуха от продуктов распада галогенсодержащего ингаляционного анестетика, и разработка специальной лицевой маски со встроенным клапаном для подачи газовой смеси.

Экспериментальное исследование с применением фотокаталитической технологии для очистки воздуха родильного зала от продуктов распада ингаляционного анестетика севофлурана проведено совместно с группой исследователей под руководством с.н.с. И.Л. Балихина (Институт проблем химической физики РАН, 142432, Московская обл., Черноголовка, просп. Академика Семенова, 1; Научный центр РАН в Черноголовке (142432, Московская обл., Черноголовка, ул. Лесная, д. 9).

Разработка лицевой маски со встроенным клапаном для подачи севофлуран-кислородной смеси велась сотрудниками конструкторского бюро Гришакова (рисунок 4.1) [ИП Гришаков Сергей Юрьевич ОГРНИП 316774600221831, <https://grishakovsj.wixsite.com/kbgrishakova>].

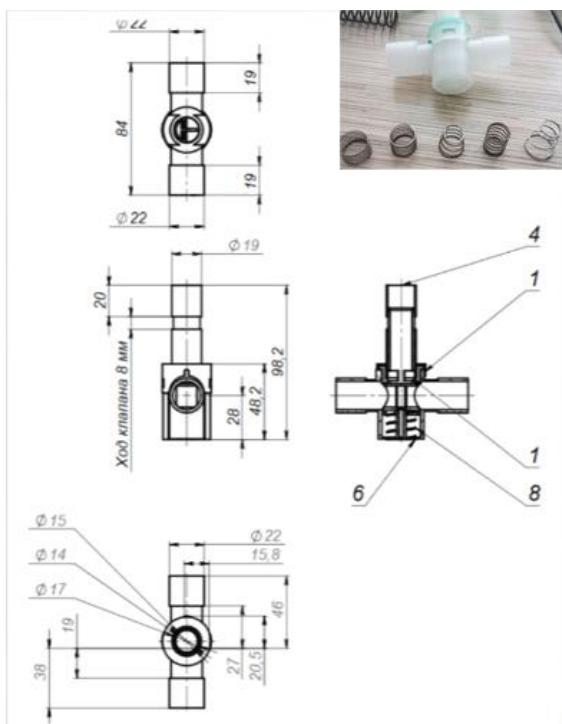


Рисунок 4.1 - Схема клапана для лицевой маски

Однако собственный опыт применения прерывистого введения севофлурана продемонстрировал низкое качество и неэффективность проводимой седоанальгезии, что послужило причиной отказа от разработки лицевой маски с клапанной системой подачи анестетика. Невозможность достичь необходимой стабильной эффективной концентрации ингаляционного анестетика на вдохе приводило к необходимости либо потенцирования ингаляционной седоанальгезии парентеральным введением наркотических анальгетиков, либо переходом на эпидуральную анальгезию родов, и являлось отклонением от протокола и причиной исключения роженицы из исследования (n=12).

В качестве альтернативного эффективного варианта обезболивания самопроизвольных родов нами разработана методика постоянного введения кислород-севофлурановой смеси (на схватку-вне схватки), с предварительным этапом индукции-насыщения севофлураном до достижения целевых значений МАС и последующим переходом в стадию поддержания седоанальгезии.

Технический результат, достигаемый при осуществлении изобретения, заключался в обеспечении адекватного обезболивания самопроизвольных родов,

профилактике осложнений, обусловленных высокими дозами анестетика из-за отсутствия объективного контроля над величинами упомянутых доз, а также значительным снижением потерь анестетика за счет оригинального режима ингаляции севофлурана с учетом периода родов, характера родовой деятельности путем постоянного введения ингаляционного анестетика и применения герметичной лицевой маски для неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [242]. Поскольку маска закрывала нос и рот, она гарантировала эффективную ингаляцию, даже если роженица дышала ртом. Возможность индивидуального регулирования формы и размера маски позволяло добиться оптимальной герметичности. Предложенный способ ингаляционной седоанальгезии севофлураном позволил получить «относительно стабильную» концентрацию анестетика на вдохе во время ингаляции севофлуран-кислородной смеси. Благодаря постоянному режиму введения анестетика и применению лицевой маски для неинвазивной ИВЛ нам удалось полуоткрытый контур приблизить к полузакрытому, что позволило уменьшить поток кислорода на этапе поддержания седоанальгезии до 3-4 л/мин, тем самым снизив расход анестетика и загрязнение воздуха родильного зала. Дополнительное применение рециркулятора с двухступенчатой схемой фотокаталитической очистки и обеззараживания воздуха на примере рециркулятора «ТИОКРАФТ» позволило минимизировать поступление продуктов распада ингаляционного анестетика в окружающую среду и избежать токсического воздействия на организм медицинского персонала [216]. Обычными продуктами полного окисления летучих органических соединений в воздухе являются вода и углекислый газ, однако в молекуле севофлурана  $(CF_3)_2\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$  помимо атомов углерода, кислорода и водорода содержится семь атомов фтора, которые в результате окисления могут образовать небезопасные для здоровья человека фторсодержащие соединения. Данные научной литературы подтверждают эффективность использования метода фотокаталитического окисления различных органических соединений на основе диоксида титана ( $\text{TiO}_2$ ) для инактивации вредных продуктов распада [243, 244]. Необходимо помнить о том, что

выделяющиеся галогенсодержащие анестетики тяжелее воздуха и кумулируются в нижних слоях помещения, поэтому работа рециркулятора должна быть построена таким образом, чтобы обеспечивать забор воздушных масс из нижних слоев.

Эффективность разработанного способа ингаляционной седоанальгезии подтверждается динамикой объективных маркеров стресса и боли, а также их взаимосвязью с оценкой боли по ВАШ. Нам было важно проследить тренды указанных маркеров для подтверждения или опровержения эффективности предложенного способа, поскольку данные, полученные только с помощью ВАШ, достаточно субъективны и подвержены влиянию сопутствующих факторов.

Недавние исследования показали, что уровень ААС, секретируемый в результате активации  $\beta$ -адренергических рецепторов, является маркером интенсивности стресс-реакции у беременных [245, 246]. Результатом стресс-реакции вследствие эндогенной активации симпатической нервной системы, является увеличение выработки вязкой слюны малого объема (Garrett, 1999), что было подтверждено в нашем исследовании. Для определения уровня ААС с указанными свойствами потребовалась особая методика с разведением, апробированная в более ранних работах [246, 247].

Причиной использования уровня SP для объективной оценки эффективности проводимого обезболивания явились доказательства его роли в регуляции порога болевого воздействия и устойчивости к стрессу. Ранее считалось, что трансмиссия вещества Р происходит, главным образом, посредством развития гиперальгезии, ассоциированной с нейропатическими или воспалительными состояниями [248], однако, как показали последующие исследования на мышах с дефицитом вещества Р, его введение способствует возникновению болевых ощущений, вызванной травмой тканей [249]. Исходные значения SP [1,44-1240] характеризовались широким диапазоном показателей, что, возможно, может указывать на различную восприимчивость рожениц к уровню боли и способности переносить болевые ощущения. Соответственно, можно предположить, чем выше исходный уровень SP, тем выше порог болевой чувствительности и наоборот. Однако, данное предположение требует

дальнейшего изучения корреляции полученных показателей SP у каждой роженицы с уровнем боли, определенным с помощью объективных методов оценки, например, альгезиметрии.

Можно предположить, что причиной полученных нами различий в индивидуальной динамике исследуемых показателей (AAC, SP, оценка боли по ВАШ) является то, что они оценивают интенсивность боли и стресса с различных сторон и различными путями. SP наиболее сильно очищена от «примесей» стресса и влияния вегетативной нервной системы, вероятно, это индикатор интенсивности исключительно болевого синдрома. Показано, что повреждение тканей механическими и термическими стимулами приводит к резкому возрастанию концентрации SP в задних рогах спинного мозга [245], формируя длительный возбуждающий постсинаптический потенциал [250, 251]. Тогда как два других маркера отражают не только интенсивность боли, но и уровень стресса, а также в некоторой степени психологический тип пациентки в целом [252]. Известно, что AAC исследовалась как маркер обычного стресса, не обусловленного болью, и ее уровень был выше, например, в выборке волонтеров перед сложным экзаменом, по сравнению с ситуацией покоя [253]. N.Rohleider и соавт (2009) показали, что средние уровни AAC значимо коррелировали с вербальной оценкой тревоги на каждом этапе забора проб у беременных [254]. С увеличением интенсивности боли (ВАШ) отмечался рост концентрации амилазы с последующим ее снижением после достижения точки истощения. В оценке интенсивности боли по ВАШ также можно предположить наличие стрессового, а также субъективного компонентов. Именно это отражают сравнительные диаграммы динамики различных статистических метрик всех трех маркеров (см. рисунки 3.4, 3.6).

Таким образом, ингаляционная седоанальгезия, купируя «истинный» болевой синдром (неизменное снижение SP после обезболивания), не в полной мере влияет на стрессовый компонент, что после временного снижения обуславливает повторный рост как значения AAC, так и оценки боли по ВАШ по мере приближения процесса родов к завершению. N.Van der Gucht с соавт. (2015)

показали, что страх боли имеет высокую корреляцию с уровнем боли во время первого периода родов, тогда как опасения относительно результатов родов для себя и ребенка влияют на уровень боли во время второго периода [99]. Соответственно, повторный рост указанных маркеров может быть связан с естественным возрастанием уровня стресса на финальном этапе родов на фоне непродолжительного, динамично протекающего II периода ( $22,5 \pm 15,5'$ ). Дополнительным фактором может являться, и индивидуальная скорость реакции каждой роженицы в зависимости от доминирования того или иного отдела вегетативной нервной системы [253].

Полученные клинические и биохимические результаты исследований свидетельствуют, что даже при достижении стабильной «целевой» концентрации ингаляционного анестетика, ингаляционная седоанальгезия севофлураном обеспечивает умеренный седоанальгетический эффект и может не соответствовать ожиданиям определенных категорий рожениц: роженицы с биологической неготовностью организма к родам, с аномалиями родовой деятельности, юные первородящие. Как показала проведенная нами рандомизация, для этих групп женщин стоит рассмотреть альтернативные варианты анальгезии или комбинацию с иным вариантом обезболивания.

Отдельным важным этапом являлось проведение правильно продуманной «психопрофилактики» при подготовке к проведению ингаляционной седоанальгезии, которая позволяла упорядочить эмоциональные сдвиги и психомоторные реакции женщины, тем самым обеспечив ровное, спокойное течение седоанальгезии. При проведении психопрофилактики важно было выяснить нет ли у женщины каких-либо сомнений, опасений за ребенка, страха перед «лицевой маской» и запахом ингаляционного анестетика. Преодоление этих страхов и сомнений создавало благоприятный фон для последующего проведения седоанальгезии севофлураном, особенно у первородящих женщин. В связи с этим, психологическая готовность женщины к родам и умение воспринимать информацию являлось еще одним из обязательных условий для проведения

ингаляций. Вследствие этого, часть женщин с лабильной психикой и психологической незрелостью также были исключены из исследования.

В соответствии с проведенной рандомизацией были выделены четкие показания и противопоказания, определяющие возможность успешного проведения ингаляционной седоанальгезии севофлураном для обезболивания самопроизвольных родов (таблица 4.1).

Таблица 4.1 Показания и противопоказания для проведения ингаляционной седоанальгезии севофлураном

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

Таким образом, разработанная методика ингаляционной седоанальгезии севофлураном может эффективно применяться в акушерской практике у

определенной категории рожениц (при соблюдении показаний и противопоказаний к ее проведению). Предложенный вариант ингаляционной седоанальгезии продемонстрировал не только свою эффективность для обезболивания первого периода самопроизвольных родов, но и безопасность для матери и плода. Субанестетические дозы севофлурана (MACawake), вводимые роженицам постоянно при самопроизвольных родах, позволяют добиться эффективной седоанальгезии за небольшой (15') срок, а отсутствие влияния на физиологию схваток дает возможность начать ингаляционную седоанальгезию севофлураном в любой момент. 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. Регулярный паттерн дыхания, применение лицевой маски для неинвазивной ИВЛ и непрерывный режим введения ингаляционного анестетика позволяет установить стабильную концентрацию севофлурана на вдохе в течение ингаляции, снизить потери анестетика и обеспечить достаточное обезболивание при самопроизвольных родах.

Представленная динамика уровня AAC и SP у рожениц в условиях ингаляционной седоанальгезии, а также взаимосвязь полученных значений с оценкой боли по ВАШ подтверждает возможность применения указанных маркеров для объективной оценки уровня стресса и эффективности обезболивания родов. Эффективность ингаляционной седоанальгезии севофлураном подтверждается достоверным снижением SP как индикатора болевого синдрома более, чем в два раза у большинства рожениц на протяжении всего периода ингаляции. Однако, обезболивание, купируя истинный болевой синдром, недостаточно влияет на стрессовую составляющую, что подтверждается временным снижением уровня AAC и оценки боли по ВАШ с повторным ростом значений по мере приближения процесса родов к окончанию.

Для очистки воздуха акушерского и анестезиолого-реанимационных стационаров от паров галогенсодержащих органических соединений

рекомендована двухступенчатая схема устройства, включающая в себя блок фотокаталитического окисления и установленный вслед за ним блок химического поглощения HF. Применительно к условиям акушерского родового бокса устройство должно представлять собой рециркулятор 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.

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, парентеральное введение наркотических анальгетиков).

## **4.2 Исследование эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов**

### **4.2.1 Обсуждение результатов исследования эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с использованием местного анестетика левобупивакаина (подгруппа 2Л)**

Анализ эффективности применения различных режимов (ручной болюс, РСЕА, СЕI+РСЕА, РIEB+РСЕА) эпидуральной анальгезии родов с применением левобупивакаина показал, что динамика средних значений интенсивности боли по ВАШ на протяжении всего периода наблюдения напрямую зависела от применяемого режима длительной эпидуральной анальгезии. В случае применения режима ручных болюсов (2Л<sub>1</sub> подгруппа) и высокой концентрации левобупивакаина (2,5 мл/мл) динамика оценок боли по ВАШ имела разнонаправленный характер, определявшиеся, в первую очередь, длительностью действия болюсной дозы и возможностью ее повторного введения, что несомненно повышало нагрузку на анестезиолога. Время действия препарата характеризовалось в среднем самыми низкими оценками боли по ВАШ, что

объясняется введением более концентрированного раствора левобупивакаина. Однако, по мере окончания действия местного анестетика отмечалась регрессия сенсорного блока, что клинически проявлялось возникновением прорывных болей и более высокими оценками боли по ВАШ.

Схожую динамику оценок интенсивности боли по ВАШ демонстрировало и применение у рожениц режима РСЕА (2Л<sub>2</sub> подгруппа). 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), длительность действия которого в среднем составляет не более 90 минут. Дополнительным фактором, влияющим на эффективность проводимой анальгезии, является своевременность начала применения и паритет в совокупности с биологической готовностью организма к родам. Значительный процент первородящих женщин (74%) в сочетании с поздним началом применения эпидуральной анальгезии (43%) обуславливает гетерогенность 2Л<sub>2</sub> подгруппы, и как следствие, высокие оценки по ВАШ. Данная комбинация признаков по всей видимости требовала увеличения либо объемов нагрузочной дозы и РСЕА-болюса левобупивакаина, либо частоты его введения для достижения эффективной анальгезии. Однако, с учетом выбранных настроек (локаут-интервал 30 минут), введение дополнительных программированных доз было ограничено; в противном случае увеличение объема или частоты введения неизбежно приводило к увеличению случаев моторного блока, в том числе во II периоде, поэтому от изменения настроек режима решено было отказаться.

В 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах применялись комбинированные режимы эпидуральной анальгезии в виде непрерывной инфузии (СЕI) или программируемого болюсного введения (PIEB) левобупивакаина с возможностью дополнительного введения болюса местного анестетика (РСЕА) по желанию пациентки, что обеспечивало более последовательную анальгезию (стабильный уровень сенсорного блока) с меньшей частотой прорывных болей. Следовательно, оценки боли по ВАШ более низкие. Тем не менее, необходимо отметить, что несмотря на применение более концентрированного

левобупивакаина у пациенток 2Л<sub>3</sub> подгруппы (1,25 мг/мл) тренды средних значений оценок по ВАШ в I периоде родов между 2Л<sub>3</sub>, 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппами очень схожи. Данная особенность наводит на мысль о нецелесообразности использования концентрированных растворов местных анестетиков в ущерб моторной функции роженицы.

Таким образом, проведенный анализ полученных данных продемонстрировал, что комбинированные режимы эпидуральной анальгезии (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) обеспечивают наиболее стабильную, последовательную и эффективную анальгезию I периода родов, чем болясные варианты введения местного анестетика (ручные или PCEA). Однако, необходимо отметить, что наибольшее среднее снижение интенсивности боли как в I, так и во II периоде родов среди комбинированных режимов эпидуральной анальгезии (CEI+PCEA, PIEB+PCEA) было достигнуто в 2Л<sub>5</sub> подгруппе (PIEB+PCEA, левобупивакаин 0,625 мг/мл) как в абсолютных, так и в относительных единицах.

Несмотря на широкое распространение эпидуральной анальгезии родов, в научной литературе не утихают дебаты о наиболее оптимальном режиме обезболивания, позволяющим провести эффективную анальгезию не только первого, но и, что особенно важно, второго периода родов с минимизацией моторного блока. Появление методики PCEA более 30-ти лет назад значительно улучшило качество обезболивания родов и уровень удовлетворенности матерей, снизив при этом нагрузку на медицинский персонал [255]. Однако, высокая частота прорывных болей диктовала необходимость комбинации метода с фоновой эпидуральной инфузией, что, несомненно, повышало эффективность проводимой анальгезии, одновременно с этим увеличивая частоту моторного блока и риск оперативного родоразрешения [255, 256]. При этом вопрос снижения рисков при применении низких концентраций местных анестетиков для комбинированных режимов эпидуральной анальгезии остается открытым [185]. Основной акцент научных публикаций по акушерской анестезиологии за последние 5-7 лет сделан на применении нового режима эпидурального введения – программированного интермиттирующего эпидурального боляса (PIEB) [13,

186, 257, 258], демонстрирующего определенные преимущества перед традиционными режимами эпидуральной анальгезии. В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Jiqian Xu и соавт. (2019) подчеркивается, что именно этот эпидуральный режим в сочетании с РСЕА-болюсами является наиболее перспективным для обезболивания самопроизвольных родов ввиду своих несомненных преимуществ в сравнении с постоянной эпидуральной инфузией: меньшей частоты прорывных болей и, как следствие, лучшего качества анальгезии, снижение частоты развития моторного блока и риска инструментального родоразрешения, снижения потребления местного анестетика и улучшения удовлетворенности матерей [13].

Надо отметить, что данных результатов удалось достичь за счет особого скоростного режима введения местного анестетика. Исследованиями подтверждено, что скорость введения препарата значимо влияет на его зону распространения [259, 260]. Более высокая скорость введения PIEB-болюса (100мл/час помпой Micrel Evolution против 15 мл/час при режиме постоянной инфузии) обеспечивала более широкое распространение эквивалентных доз местного анестетика и охват большего количества сегментов [256], что подтверждается динамикой уровня сенсорного блока. Ueda K с соавт (2005) показали, что техника последовательных эпидуральных болюсов обеспечивала более высокий эпидуральный блок по сравнению с эквивалентной дозой, вводимой в виде непрерывной инфузии. Среднее количество заблокированных сегментов составило 19,5 в группе PIEB против 11,5 в группе СЕИ ( $p < 0,001$ ).

Собственные данные исследования динамики уровня сенсорного блока, совпадают с полученными ранее: верхний уровень был значимо выше в 2Л<sub>5</sub> подгруппе (медиана сенсорного блока Th5 при PIEB режиме против Th8 при СЕИ), при этом за счет комбинации с РСЕА-режимом с относительно коротким локаут-интервалом (10'), уровень сенсорного блока поддерживался стабильно высоким на протяжении всего исследования, что и обеспечило эффективную анальгезию в первом и втором периодах родов. Необходимо подчеркнуть, что осложнений обезболивания в виде эпизодов нестабильной гемодинамики и потребности в

введении вазопрессоров для коррекции гипотонии отмечено не было. Также надо указать, что мы не проводили рутинную пред- и пост-инфузию кристаллоидными растворами при выполнении эпидуральной анальгезии родов.

Тем не менее, на сегодняшний день в доступной литературе не существует четких рекомендаций как в отношении настроек режима PIEB (скорость, оптимальный объем и интервал между введениями), так и выбора оптимальной концентрации местных анестетиков и их сочетания с адьювантами. Пилотные исследования подбора оптимального временного интервала между программируемыми болюсами [261] и объема болюса для бупивакаина [262] подтвердили 40-минутный интервал и объем в 11 мл как наиболее предпочтительный для эффективной анальгезии. Однако, авторы подчеркнули, что указанные настройки являются рекомендательными и могут варьироваться в зависимости от конкретных условий.

В нашем исследовании для работы с новым режимом PIEB+PCEA за основу взята схема университета Стенфорда [14], апробированная авторами с 2012 по 2014 гг. Авторы указывают, что начало применения PIEB-режима в Стенфордском университете сопровождалось отчетами о недостаточной анальгезии родов, приведшими к изменению настроек режима: PIEB болюс был увеличен до 9 мл, интервал между введениями снижен до 45', а время до первого PIEB-болюса уменьшили до 30'. Также претерпели изменения настройки PCEA – локаут-интервал был снижен с 15 до 10'. Таким образом, окончательные настройки PIEB режима соответствовали объему болюса левобупивакаина (0,625мг/мл) в 9 мл, PIEB интервалу в 45'; а режим PCEA поддерживался болюсами по 10мл каждые 10'. При этом, инициация анальгезии обеспечивалась нагрузочной дозой более концентрированного раствора местного анестетика, вводимого болюсно однократно, с последующим переходом на программируемое введение с использованием низкой концентрации анестетика для поддержания анальгезии.

Методика ступенчатого снижения концентрации левобупивакаина для определения наиболее оптимального соотношения «режим – концентрация

анестетика» позволила нам на собственном опыте оценить преимущества применения низких концентраций местных анестетиков (ропивакаин  $\leq 0.17\%$ ; левобупивакаин  $\leq 0.1\%$ ). Эффективность анальгезии при применении низко концентрированного левобупивакаина ( $2\text{L}_4$  и  $2\text{L}_5$ ) была сопоставима или превосходила подгруппы ( $2\text{L}_1$ ,  $2\text{L}_2$ ,  $2\text{L}_3$ ) с более концентрированным раствором указанного местного анестетика. Данные мета-анализов [181, 263] также демонстрируют равное или лучшее качество обезболивания при применении больших объемов низко концентрированных местных анестетиков на фоне снижения частоты моторного блока и инструментальных родов, случаев острой задержки мочи, а также возможности вертикализации рожениц и способности передвигаться в течении родов. Влияние двигательной активности и вертикального положения на исходы родов остаются дискутабельными, тем не менее, данные литературы показывают, что ходьба и вертикальное положение в первом периоде сокращают продолжительность родов, риск кесарева сечения, потребность в эпидуральной анальгезии и не связаны с негативными последствиями для матери и плода [264].

Применение высоких концентраций левобупивакаина ( $2,5\text{мг}/\text{мл}$ ,  $1,25\text{ мг}/\text{мл}$ ) неизбежно сопровождалось значимой частотой развития моторного блока в  $2\text{L}_1$  и  $2\text{L}_2$  подгруппах. Его развитие способствовало релаксации и угнетению рефлекса с мышц тазового дна, удлинению периода изгнания в указанных подгруппах, что диктовало необходимость прекращения длительной эпидуральной анальгезии на этапе полного открытия шейки матки. Как следствие, уровень моторного блока на этапе потуг стремился к «0», однако сопровождался неадекватным обезболиванием либо полным его отсутствием. Схожая тенденция отмечена и в  $2\text{L}_3$  подгруппе, сочетающей в себе комбинированный режим обезболивания (PCEA+CEI) с левобупивакаином  $1,25\text{ мг}/\text{мл}$ . Несмотря на применение более низкой концентрации местного анестетика, чем в  $2\text{L}_1$  подгруппе, относительная частота моторного блока в  $2\text{L}_3$  подгруппе достигала 40%, клинически проявлялась уже со 2-го часа от начала введения анестетика и устойчиво прогрессируя к этапу полного ОМЗ. С целью предотвращения негативного влияния моторного блока на

акушерские исходы, на данном этапе эпидуральная анальгезия также прекращалась. Использование низкой концентрации местного анестетика (0,625 мг/мл) в сочетании с постоянной эпидуральной инфузией (2Л<sub>4</sub> подгруппа), к сожалению, сопровождалось схожими результатами, с той лишь существенной разницей, что развитие моторного блока отмечалось значимо позже, к 240-й минуте.

На этом фоне применение режима PIEB+PCEA (2Л<sub>5</sub> подгруппа) в сочетании с низкой концентрацией левобупивакаина (0,625 мг/мл) продемонстрировало наилучшие результаты: частота развития моторного блока не превышала 10% как в первом, так и втором периодах родов и носила транзиторный характер, не влияя на динамику родов. Указанные преимущества (PIEB) объясняются введением большого объема местного анестетика и давлением, возникающим в эпидуральном пространстве за счет высокой скорости (100-250 мл/ч в зависимости от настроек помпы). Результатом этого является более равномерная диффузия и широкое внутриэпидуральное распространение местного анестетика со снижением его интраневральной концентрации, достаточной для блокирования тонких сенсорных волокон [265]. В случае непрерывной инфузии, как правило, экстраневральная концентрация поддерживается постоянно и превышает интраневральную, в результате чего суммарная внутриневральная концентрация прогрессивно увеличивается с течением времени и может достигать порогового значения для развития моторного блока, даже при применении низких концентраций местных анестетиков [266].

Сравнительное исследование (COMET) показало снижение частоты инструментальных родов при применении низко-концентрированной эпидуральной инфузии (0,1% бупивакаин) по сравнению с более высокой концентрацией (0,25% бупивакаина) [267]. Более поздние мета-анализы P. Sultan (2013) и T. Wang (2017) подтвердили ранее полученные результаты, продемонстрировав убедительные доказательства снижения частоты вакуум-экстракции плода или наложения акушерских щипцов при применении низких концентраций местных анестетиков [181, 263]. Увеличение частоты оперативных

родов при применении высоких концентраций местных анестетиков, может быть связано с ухудшением рефлекса Фергюсона-Харриса или рефлекса изгнания плода вследствие моторного блока, увеличивая продолжительность II периода родов и потенциально повышая риски оперативного родоразрешения. Так, по данным нашего исследования, особенно выделялась продолжительность II периода родов либо у пациенток 2Л<sub>3</sub> подгруппы, получающих комбинированный режим СЕI+РСЕА в сочетании с левобупивакаином 1,25 мг/мл, либо у рожениц 2Л<sub>1</sub> подгруппы, для обезболивания которых применялся левобупивакаин в высокой концентрации (2,5 мг/мл).

Таким образом, применение высоких концентраций местных анестетиков для обезболивания родов диктует необходимость ограничения их введения во II периоде с целью минимизации моторного блока и снижения рисков оперативного абдоминального или влагалищного родоразрешения. К сожалению, подобная тактика неизбежно влечет за собой ухудшение качества обезболивания, либо его полное отсутствие во II периоде родов, что было характерно для рожениц 2Л<sub>1</sub>, 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгрупп нашего исследования.

Напротив, использование низких концентраций местных анестетиков в виде высокоскоростных болясов является наиболее оправданной стратегией на сегодняшний день [268, 269]. Согласно нашим данным применение режима РIEВ сопровождалось наименьшей частотой развития моторного блока как в I, так и II периодах родов по сравнению с продленной эпидуральной инфузией, что позволило продолжить введение анестетика в течении всего периода изгнания вплоть до рождения ребенка, обеспечив качественную анальгезию, не влияя на его продолжительность. Проведенное исследование не выявило статистически значимых различий по частоте оперативных родов (кесарева сечения и вакуум-экстракции плода) между подгруппами, предполагая, что результаты ограничены малым объемом выборки и требуют в будущем продолжения исследования с большей выборкой для проверки наших выводов.

Особый интерес представляют данные, полученные при анализе общей дозы израсходованного анестетика между подгруппами. Результаты исследования

демонстрируют, что общее количество левобупивакаина было сопоставимо между 2Л<sub>5</sub> и 2Л<sub>1</sub> подгруппами, однако частота моторного блока в PIEB подгруппе была в 8 раз ниже. Полученный результат доказывает, что оптимально выбранная эпидуральная тактика позволяет добиться не только эффективного обезболивания и минимизации моторного блока на протяжении всего периода родоразрешения, но и оптимизировать акушерские и анестезиологические исходы (исключить влияние на продолжительность второго периода родов, снижение расхода местного анестетика, а также возможность проведения эффективной анальгезии вплоть до окончания родов).

Анализ влияния режима эпидуральной анальгезии и концентрации левобупивакаина на перинатальные исходы также продемонстрировал определенные преимущества при применении низкой концентрации местного анестетика (2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппы). Несмотря на сходные показатели газового состава крови детей при рождении между подгруппами, обращает на себя внимание значительное снижение уровня лактата артерии и вены пуповины при использовании комбинированных режимов эпидуральной анальгезии в сочетании с низкой концентрацией левобупивакаина. Наименьшие показатели уровня лактата отмечены для 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгрупп. Данное обстоятельство свидетельствует в пользу меньшего накопления ионизированной формы местного анестетика в плазме и тканях плода (синдром «ионной ловушки») [270], несмотря на сопоставимый общий расход левобупивакаина между 2Л<sub>1</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппами. На наш взгляд основным объяснением полученного результата служит применение низкой концентрации местного анестетика и «растянутое» по времени его введение по сравнению с использованием высоких концентраций левобупивакаина болюсным быстрым режимом (2Л<sub>1</sub> подгруппа). Конечно, нельзя исключать влияние на метаболизм плода и его внутриутробного состояния, течения I и II периодов родов, а также акушерской тактики. Тем не менее, несмотря на наибольший процент внутриутробного инфицирования в 2Л<sub>5</sub> подгруппе, показатели кислотно-основного (КОС) и газового состава крови артерии и вены пуповины детей при рождении, а также данные неврологического

профиля и нейросонографии свидетельствуют о бережном родоразрешении на фоне РИЕВ-режима эпидуральной анальгезии и благоприятном течении раннего неонатального периода.

Часть исследования, оценивающая качество обезболивания родов и удовлетворенность роженицы, показало, что во всех исследуемых подгруппах обезболивание позволило снизить интенсивность боли, независимо от примененного метода и исходного уровня боли. Наибольшее количество пациенток оценило качество обезболивания на «отлично» в 2Л<sub>5</sub> (РИЕВ + РСЕА) подгруппе. Полученные результаты наглядно показывают зависимость оценки интенсивности боли от режима эпидуральной анальгезии и оценки боли до обезболивания, но зависимость от последнего фактора сложна и далеко не всегда линейна. Как показывают результаты при более интенсивной боли эффективность определенного метода анальгезии может быть выше и оценка боли во время обезболивания ниже, чем при более низкой оценке боли в случае применения того же метода. Так, метод обезболивания, применявший в 2Л<sub>3</sub> подгруппе, был почти одинаково эффективен как у пациенток с исходной болью, равной 3 баллам (сильная боль), так и у пациенток с исходной болью, равной 4 баллам (очень сильная боль) – почти все пациентки отмечали боль во время обезболивания, не превышавшую 1 балл (слабая боль). Метод, применявшийся в 2Л<sub>1</sub> подгруппе, был более успешен среди пациенток с болью до обезболивания, равной 4 баллам (почти 90% отметили снижение боли до 1 балла или полное отсутствие боли), тогда как среди пациенток с исходной болью, равной 3 баллам в этой подгруппе менее половины отмечали снижение боли до 1 балла или ее отсутствие, а более чем у половины боль снизилась только на 1 балл (до 2-х баллов – умеренная боль). Метод обезболивания, применявшийся в 2Л<sub>5</sub> подгруппе, почти у всех пациенток с исходной болью, равной 3 балла, снизил интенсивность боли до 0 или 1 балла. При исходной боли, равной 4 балла, у половины пациенток данный метод снизил боль до 2-х баллов, у остальных до 0 или 1 балла. Таким образом, для наиболее эффективного снижения боли при выборе применяемого режима эпидуральной анальгезии следует учитывать исходную оценку интенсивности

боли в каждой конкретной клинической ситуации. Для получения оптимального эффекта PIEB-режима стоит рассмотреть возможность начала обезболивания до достижения очень сильной боли (4 балла).

Хорошо известно, что родоразрешение представляет собой состояние «острого» стресса, при котором ведущими звеньями в цепи патогенетических нарушений являются страх, напряженность психоэмоционального состояния, боль, которые в совокупности приводят к катехоламинемии. Состояние «острого» стресса, возникающее при родоразрешении в результате сложного и субъективного взаимодействия множества физиологических и психосоциальных факторов, приводит к мобилизации энергетических ресурсов и формированию структурной основы долговременной адаптации, приспособливающей организм к трудоемкому процессу родов [271]. Динамика уровня  $\alpha$ -амилазы слюны, являясь индикатором интенсивности стресс-реакции у беременных [245], может наглядно демонстрировать степень активации работы стресс-системы, ее вариабельность, а также возможную потерю реактивности при истощении стресс-лимитирующих систем. Можно предположить, что эффективность применяемого метода обезболивания родов вносит свой вклад в поддержание функциональной устойчивости общего адаптационного синдрома в родах, препятствуя трансформации в стадию истощения с декомпенсацией витальных функций.

Оценка эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов на основании динамики AAC продемонстрировала, что комбинированные режимы эпидуральной анальгезии (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) в сочетании с низкой концентрацией левобупивакaina позволяли стабилизировать симпатоадреналовую систему, снизив выраженность клинических проявлений стресс-реакции роженицы, а также стабилизировать гемодинамику на протяжении всего периода родоразрешения в отличие от болюсных вариантов введения местного анестетика (manual bolus или PCEA), где была отмечена наибольшая вариабельность показателей.

Однако, стресс при самопроизвольном родоразрешении — это многогранный феномен, на формирование которого помимо болевого

компонента, оказывает влияние большое разнообразие индивидуальных эмоциональных, мотивационных, социокультурных и концептуальных факторов. Значительными компонентами стресса, связанного с родами наряду со страхом боли, могут быть страх потери контроля, ощущение брошенности, опасение нанесения травмы себе или ребенку. Дополнительно, стресс может быть вызван действиями лиц, окружающих рожениц, или факторами окружающей среды, такими как, шум или непонимание происходящего [272]. С этих позиций, не стоит ожидать стойкого значимого снижения уровня ААС даже при проведении эффективной последовательной анальгезии родов, особенно во II периоде, что подтверждается полученными нами результатами. Во всех подгруппах исследования ко II периоду родов отмечалось достоверное повышение уровня ААС, связанное как с неэффективностью обезболивания (1-я, 2-я и 3-я группы), так и усилением психоэмоционального напряжения (4-я и 5-я группы), связанного с финальной частью родоразрешения.

Негативные эмоции, психическое напряжение у рожениц с выраженными болезненными ощущениями во время схваток оказывают значительное влияние на систему кровообращения, при этом наблюдается нарушение тонуса и эластичности сосудов, их проницаемости, микроциркуляторные расстройства, уменьшение ОЦК, снижение интенсивности периферического кровотока. Стероидные гормоны, биогенные амины, ренин-ангиотензиновая система способствуют увеличению объема внеклеточной жидкости, изменяющих системную гемодинамику. Кроме того, анатомо-физиологические особенности беременности изменяют характер гемодинамических реакций в ответ на воздействие различных медикаментозных средств и методов обезболивания родов, особенно при наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Как следствие, особое значение приобретает проблема оценки состояния напряжения компенсаторных механизмов ССС роженицы по мере прогрессирования процесса родов, а также степень влияния различных режимов эпидуральной анальгезии на состояние гемодинамики в условиях ее скомпрометированности, особенно у пациенток с кардиальной патологией. С этих

позиций, изучение динамики N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) позволило оценить эффективность различных режимов эпидуральной анальгезии родов и их участие в регуляции степени напряжения компенсаторных механизмов ССС роженицы [273, 274].

Предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его N-терминальный компонент (NT-proBNP) - биомаркеры, играющие важную роль в диагностике, прогнозе и стратификации риска сердечной недостаточности вне беременности [275, 276]. Секретируемые преимущественно кардиомиоцитами левого желудочка в ответ на повышенное напряжение стенки левого желудочка, они увеличивают диурез и натрийурез, снижая тонус сосудов [277]. Побочным продуктом продуцирования BNP является биологически неактивный NT-proBNP [278], польза определения которого заключается в его более длительном периоде полужизни, составляющем 60–90', по сравнению с 20' для BNP [278], а также с возможно более высокой чувствительностью к проявлению признаков дисфункции левого желудочка [279].

В акушерской практике BNP и NT-proBNP могут иметь диагностическое значение при прогрессировании уже известной кардиомиопатии, либо формирования перипартальной кардиомиопатии беременных или для проведения диф/диагностики при появлении острой одышки у послеродовых пациенток [280].

Анализ доступной литературы показал ограниченное количество работ по применению NT-proBNP в качестве маркера сердечной недостаточности на фоне прогрессирования беременности и в послеродовом периоде [281, 282, 283]. Нами обнаружена лишь одна работа, посвященная исследованию данного биомаркера на фоне родоразрешения, однако она включает только одну точку исследования активной фазы родов и не учитывает возможность влияния обезболивания на динамику NT-proBNP [284].

Основная цель текущего исследования заключалась в оценке возможности применения NT-proBNP в качестве маркера степени напряжения ССС на фоне родоразрешения и эпидуральной анальгезии родов. Необходимо отметить, что средние тенденции и вариабельность полученных значений NT-proBNP

находились в пределах нормальных референсных интервалов на протяжении всего исследования у пациенток всех подгрупп. Наибольший исходный средний уровень значений NT-проБНр наблюдался в 2Л<sub>1</sub> подгруппе, что, видимо связано с превалированием сердечно-сосудистой патологии у пациенток данной группы (22,9%) по сравнению с другими. Наименьшие средние значения показателя регистрировались в 2Л<sub>3</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгруппах, при этом в 2Л<sub>5</sub> группе сердечно-сосудистая патология в большей степени была представлена нарушением ритма и проводимости. Тем не менее, основная линия тренда показывает рост значений NT-проБНр во всех подгруппах по мере приближения процесса родов к финалу вне зависимости от режима эпидуральной анестезии. Необходимо отметить, что к этапу полного ОМЗ возрастает не только средний уровень NT-проБНР, но и вариабельность его значений во всех 5-ти подгруппах. Именно на этом этапе у отдельных пациенток регистрируются крайне высокие значения, которые формально могут рассматриваться, как выбросы, однако то, что они присутствуют во всех группах на одном и том же этапе наблюдения, наводит на предположение, что это не артефакты измерения, а отражения каких-то особенностей у малого числа пациенток.

По всей видимости, данный феномен реализуется за счет повышения напряжения и сократительной способности миокарда на фоне возрастающих по силе и интенсивности маточных сокращений. С каждым сокращением матки во время родов венозный возврат к сердцу увеличивается на 20%, соответственно, вызванное гиперволемией растяжение предсердий и желудочков приводит к выбросу ANP, BNP и NT-проБНр в кровоток [285]. Так, Ozer O.F. с соавт (2017) подтвердили нарастание уровня NT-проБНР в плазме в пределах референсных значений у родильниц уже через 15 минут после родов по сравнению с активной фазой родов [284], что может быть объяснено гемодинамическими изменениями, такими как увеличение ОЦК вследствие сокращения объема матки и устранения обструкции нижней полой вены. J.M. Burlingame с соавт. (2017) показали увеличение уровней BNP//NT-проБНР, не превышающих верхние границы нормы, в течение 48 часов после родов у большинства исследуемых здоровых женщин.

Объемы левого предсердия и левого желудочка также увеличивались в течение 48 часов после родов без признаков измененной диастолической функции ( $p=0,002$ ) [283]. Таким образом, данные литературы подтверждают «линейность» зависимости плазменного уровня NT-proBNP от объема левых отделов сердца, что может быть экстраполировано на физиологический диапазон значений этого показателя.

Дополнительным потенциальным механизмом, участвующим в высвобождении натрийуретических пептидов, может быть повышение уровня окситоцина. Ozer O.F. с соавт (2017) обнаружили достоверную корреляцию ( $p < 0,01$ ) между уровнями окситоцина и NT-proANP в активной фазе и через 15 минут после родов. Было высказано предположение, что эффект окситоцина на ССС реализуется посредством его влияния на высвобождение натрийуретических пептидов, а также, частично, за счет его натрийуретического эффекта [284]. Следовательно, повышение уровня окситоцина, как физиологически, так и фармакологически, во время родов может отвечать за повышенные уровни натрийуретических пептидов и играть роль в модуляции ССС у рожениц во время родов, помимо стимулирования сокращений матки [286].

Не менее значимым компонентом, принимающим участие в реализации полученных результатов, является эффективность применяемого режима эпидуральной анальгезии. Избыток катехоламинов, возникающий вследствие недостаточного или неэффективного обезболивания, может индуцировать активацию перекисного окисления липидов в миокарде, что приводит к повреждению мембран миоцитов, нарушению транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  и сократительной функции сердца с развитием очаговых контрактурных повреждений миокардиальных клеток [287], что лабораторно будет проявляться в увеличении величины NT-proBNP. Соответственно, подгруппы с болюсным режимом введения местного анестетика ( $2\text{L}_1$  и  $2\text{L}_2$ ), демонстрирующие скачкообразную динамику интенсивности боли по ВАШ по мере прогрессирования родов, обнаруживали более выраженный рост значений NT-proBNP от этапа к этапу.

Наиболее существенный подъем средних уровней NT-proBNP у рожениц всех исследуемых групп наблюдался во II периоде родов. Особенно выраженный скачок был характерен для 2Л<sub>1</sub>, 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгрупп, тогда как для рожениц 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгрупп отмечено менее значимое его увеличение. Очевидно, что прекращение эпидуральной анальгезии во II периоде родов (этапе полного ОМЗ) в 2Л<sub>1</sub>, 2Л<sub>2</sub> и 2Л<sub>3</sub> подгруппах вследствие высокой частоты моторного блока приводило к реверсии гемодинамических эффектов поясничной симпатэктомии, клинически проявляясь дополнительным увеличением ОПСС и СВ на фоне каждого маточного сокращения. Тогда как у рожениц 2Л<sub>4</sub> и 2Л<sub>5</sub> подгрупп эпидуральная анальгезия родов была продолжена. В свою очередь, необходимо также учитывать эффекты экзогенного окситоцина на ССС роженицы, вводимая доза которого, как правило, увеличивается во II периоде родов для поддержания достаточной силы маточных сокращений. Вследствие этого подъем средних уровней NT-proBNP во II периоде отмечен у пациенток всех исследуемых групп.

В то время как в предыдущих небольших исследованиях сообщалось о связи NT-proBNP с высоким ИМТ [288], в нашем исследовании корреляции NT-proBNP с увеличением индекса массы тела получено не было, нарушения жирового обмена одинаково часто встречалось во всех подгруппах. Мы также не оценивали влияние приема Валсальвы (потуги с задержкой дыхания при глубоком вдохе) на величину NT-proBNP, поскольку период наблюдения ограничивался только достижением полного ОМЗ. Гемодинамические сдвиги, возникающие в ходе дозированного натуживания, изучены недостаточно. Вместе с тем, можно предположить, что многообразие гемодинамических сдвигов в условиях дозированного повышения внутригрудного давления, будет приводить к дальнейшему увеличению величины NT-proBNP.

Таким образом, анализ полученных результатов применения различных режимов эпидуральной анальгезии (ручной болюс, РСЕА, СЕI+РСЕА, РИЕВ+РСЕА) параллельно со ступенчатым снижением концентрации левобупивакаина показал, что комбинированный режим РИЕВ+РСЕА в сочетании низкой концентрацией левобупивакаина (0,625 мг/мл) с указанными настройками

имеет наибольшую практическую пользу для роженицы. Применение PIEB режима значительно улучшало качество обезболивания I и, что особенно важно, II периода родов. Хотя расход левобупивакаина в 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппе был сопоставим с эпидуральной анальгезией в режиме ручных болюсов, частота развития моторного блока не превышала 10% и носила транзиторный характер, не влияя на динамику родов. Наибольшая удовлетворенность пациенток качеством обезболивания также была характерна для 2Л<sub>5</sub> (PIEB) подгруппы. Оценка эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов на основании динамики биохимических маркеров ( $\alpha$ -амилаза слюны, NT-proBNP) также продемонстрировала, что комбинированные режимы эпидуральной анальгезии (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) в сочетании с низкой концентрацией левобупивакаина позволяют стабилизировать симпатоадреналовую систему, снизив выраженность клинических проявлений стресс-реакции роженицы и препятствуя декомпенсации центральной и периферической гемодинамики по мере приближения процесса родов к финалу. Полученные результаты позволяют рекомендовать данное сочетание в качестве базовой методики для обезболивания самопроизвольных родов.

#### **4.2.2 Обсуждение результатов исследования эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением местного анестетика ропивакаина (подгруппа 2Р)**

Проведенный анализ эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением ропивакаина наглядно продемонстрировал зависимость средних значений боли по ВАШ от применяемого эпидурального режима. Необходимо отметить, что использование высокой концентрации ропивакаина (2 мг/мл) в сочетании с его ручным болюсным введением (2Р<sub>1</sub> подгруппа) закономерно сопровождалось статистически более высокими

значениями боли по ВАШ по сравнению с комбинированными эпидуральными режимами на протяжении всего периода родоразрешения. При этом, динамика интенсивности боли носила скачкообразный характер, определявшийся длительностью действия болясной дозы и ее периодическим повторным введением. Период действия боляса ропивакаина характеризовался закономерным снижением средних значений ВАШ, однако по мере окончания действия препарата параллельно с регрессией сенсорного блока отмечалась и снижение анальгетического эффекта, клинически реализуясь прорывными болями и высокими оценками боли по ВАШ. Наряду с этим, стоит подчеркнуть, что скачкообразным колебаниям были подвержены не только единичные измерения интенсивности боли, но и центральная тенденция, отраженная медианой, а также вариабельность оценки боли на каждом этапе исследования.

Анализ полученных результатов продемонстрировал отсутствие эффективного обезболивания во II периоде родов у рожениц 2Р<sub>1</sub> подгруппы (наиболее высокие оценки по ВАШ среди подгрупп), что объясняется прекращением эпидуральной анальгезии методикой ручного болясного введения ропивакаина по достижению полного открытия шейки матки в связи с высокой частотой развития моторного блока, значимой релаксацией мышц тазового дна и угнетения рефлекса изгнания.

Использование комбинированных эпидуральных режимов (2Р<sub>2</sub> (CEI+PCEA) и 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппы) в сочетании с низкой концентрацией ропивакаина (1 мг/мл), позволило добиться значимо более низких средних оценок боли по ВАШ как в первом, так и во втором периодах родов. Полученный анальгетический эффект отличался стабильностью и наименьшей вариабельностью значений ВАШ. Лучшие результаты по купированию болевого синдрома в родах были характерны для рожениц, обезболивание которых осуществлялось посредством PIEB+PCEA (2Р<sub>3</sub>) режима: вариабельность оценок интенсивности боли была наименьшая среди всех подгрупп и, что особенно важно, оптимального обезболивания удалось добиться и во втором как наиболее болезненном периоде родов. Различие в оценках боли на этапе потуг в пользу

PIEB+PCEA ( $2P_3$ ) режима было статистически значимо по сравнению с CEI+PCEA ( $2P_2$ ) режимом. Несмотря на самый высокий процент первородящих женщин в этой подгруппе (74,3%), полученные данные указывают на стабильность оценки интенсивности боли и возможность ее обобщения и прогнозирования у широкой популяции пациенток, получающих данный режим анальгезии.

Программированный интермиттирующий эпидуральный болюс (PIEB) и постоянная эпидуральная инфузия (CEI) являются двумя основными нейроаксиальными техниками обезболивания родов, и их различные подходы к введению местного анестетика определяют различия в материнских и перинатальных исходах. Скорость введения и давление, создаваемое при этом в эпидуральном пространстве, также оказывают влияние на эпидуральное распространение местного анестетика. Теоретически, интермиттирующие болюсы, вводимые под более высоким скоростью и давлением, должны способствовать более широкой и равномерной эпидуральной дисперсии раствора анестетика [14, 289, 290]. Экспериментально, применение PIEB-болюсов подтвердило более широкое зону распространения раствора по сравнению с непрерывной инфузией, несмотря на эквивалентные дозы местного анестетика [291]. Исследования *in vitro* [259] подтвердили, что при постоянной скорости 10,5 мл/ч большая часть раствора препарата вытекает только через проксимальное отверстие эпидурального катетера; в случае использования болюсного введения, отток раствора происходит с участием и проксимального, и дистального отверстий катетера, что позволяет предположить более широкие границы распространения вводимого препарата [292, 293]. В нашем исследовании мы также обнаружили, что PIEB-режим обеспечивал эквивалентный (в I периоде), или лучший анальгетический эффект (во II периоде) по сравнению с CEI – режимом: оценка боли по ВАШ на протяжении 240 минут была сопоставима между подгруппами, а на этапе потуг в PIEB-подгруппе ( $2P_3$ ) даже ниже, чем в CEI-подгруппе ( $2P_2$ ). По всей видимости, достаточный анальгетический эффект реализовывался за счет более широкого распространения раствора ропивакaina в

каудально-ростральном и право- и лево боковом направлениях, клинически проявляясь отсутствием случаев одностороннего или мозаичного блока, а также достоверно более высоким уровнем сенсорного блока (медиана сенсорного блока Th5) по сравнению с ручными болюсами (медиана сенсорного блока не выше Th9) и CEI - режимом (медиана сенсорного блока не выше Th6). При этом, сочетание с РСЕА-болясами и коротким локаут-интервалом (10'), поддерживало неизменно высоким средний уровень сенсорного блока при PIEB-режиме на протяжении всего исследования, включая II период родов, обеспечивая эффективную анальгезию всего процесса родоразрешения.

Важный вывод этого исследования также заключался в том, что PIEB-режим приводил к меньшей частоте моторного блока в течение родоразрешения по сравнению с CEI-режимом и с ручными болюсами. Распределение оценок моторного блока «0/1» балл было стабильным и неизменным в 2Р<sub>3</sub> подгруппе, преимущественно равным «0» баллов, на протяжении всего периода наблюдения, включая II период родов. Кроме того, шкала, которую мы использовали, была более чувствительна и повышала вероятность диагностики легких степеней моторного блока у рожениц, чем классическая шкала Bromage. Применение высокой концентрации ропивакаина (2 мг/мл) (2Р<sub>1</sub> подгруппа) закономерно приводило к увеличению случаев моторного блока в подгруппе (более 60% через 120 минут от начала ЭА), что диктовало необходимость в ограничении введения болюсов ропивакаина по достижении полного открытия шейки матки. Соответственно, частота моторного блока во II периоде родов у рожениц 2Р<sub>1</sub> подгруппы стремилась к «0», однако качество обезболивания резко ухудшалось. Основные опасения, связанные с развитием моторного блока, ассоциированы с потенциальным увеличением частоты инструментальных родов через естественные родовые пути за счет снижения тонуса мышц тазового дна и затруднения внутренней ротации головки плода.

Особый интерес представляла разница в частоте развития моторного блока между комбинированными эпидуральными режимами в сочетании с низкой концентрацией ропивакаина. В I периоде родов мышечная слабость в ногах

(1 балл) при CEI-режиме ( $2P_2$  подгруппа) регистрировалась у каждой четвертой роженицы уже спустя 150 минут от введения нагрузочной дозы ропивакаина в отличие от PIEB-режима (25% vs 0%), достигая 84,6% в подгруппе к 210 минуте обезболивания. Во II периоде родов частота моторного блока снижалась до 12,9% при CEI-режиме ( $2P_2$ ) против 2,9% в PIEB ( $2P_3$ ) подгруппе, по всей видимости за счет меньшей частоты введения PCEA-болюса. Необходимо отметить, что более ранние исследования, сравнивающие PIEB vs CEI режимы, не демонстрировали каких-либо различий в моторном блоке или способе родоразрешения [294, 295]. Мы заметили, что моторный блок имел тенденцию развиваться через несколько часов от начала обезболивания, поэтому предположили, что причина в отсутствии различий в частоте моторного блока в предыдущих исследованиях, вероятно, была связана с недостаточным временем наблюдения. В свою очередь, в нашем исследовании время наблюдения составило 270 минут в I периоде и полный II период родов.

Несмотря на достоверно больший расход местного анестетика по сравнению с ручным болюсным режимом ( $2P_1$ ), мы не обнаружили межгруппового различия по расходу ропивакаина между подгруппами PIEB+PCEA ( $2P_3$ ) и CEI+PCEA ( $2P_2$ ), что согласуется с данными экспериментальных работ, указанных выше [260, 291]. Таким образом, мы предположили, что повышенная частота моторного блока у рожениц с непрерывной эпидуральной инфузией, не может быть объяснена только большей дозой местного анестетика. По всей видимости, причина наблюданного эффекта интермиттирующего болюса по сравнению с постоянной инфузией может быть связана с различиями в распределении раствора местного анестетика в эпидуральном пространстве [266]. Блокада двигательных волокон при введении низко концентрированного ропивакаина посредством периодических болюсов маловероятна, поскольку интраневральная концентрация местного анестетика не достигает порогового значения. Таким образом, применение PIEB+PCEA режима за счет высокой скорости введения болюса, низкой концентрации ропивакаина и

указанных настроек режима позволяет обеспечить достаточное обезболивание родов вплоть до рождения ребенка, минимизировав развитие моторного блока.

Результаты влияния PIEB-режима на продолжительность родов и методы родоразрешения, согласно данным литературы, неоднородны. Так, Sia с соавт (2013) [296], сравнивая CEI-режим (0,1% ропивакаина+2 мг/мл фентанила, вводимый в дозе 5 мл/ч) с PIEB-режимом (5 мл каждые 60 минут), отметили, что время до родов в PIEB-группе было значимо больше, чем в контрольной группе. Основная причина здесь, на наш взгляд, может быть связана с разнородностью сравниваемых групп, а также разницей в исходном акушерском статусе пациенток (биологическая готовность//неготовность организма к родам). В тоже время, данные последних мета-анализов подтверждают сокращение длительности первого и второго периодов родов в условиях PIEB-режима по сравнению с группой непрерывной эпидуральной анальгезии [13, 297]. По всей видимости, более обширный симпатический блок при PIEB-режиме делает шейку матки более рыхлой и мягкой, а головка плода опускается более плавно, делая роды гораздо динамичными.

Результаты нашего исследования подтверждают вышеизложенное мнение. Продолжительность I периода родов была сопоставима между подгруппами с комбинированными эпидуральными режимами (PIEB+PCEA (2P<sub>3</sub>) и CEI+PCEA (2P<sub>2</sub>), тогда как применение высокой концентрации ропивакаина с его ручным болясным введением (2P<sub>1</sub> подгруппа) достоверно приводило к увеличению как первого, так и второго периодов родов. Полученные данные определенно согласуются с концепцией мета-анализов по исследованию влияния концентрации местного анестетика на акушерские исходы [181, 263]. Вместе с тем, сравнение влияния комбинированных режимов обезболивания (PIEB+PCEA//CEI+PCEA) с сопоставимой низкой концентрацией ропивакаина (1мг/мл) на продолжительность потуг выявило достоверное межгрупповое различие в виде сокращения длительности при PIEB-режиме. По всей видимости, остаточный моторный блок мышц тазового дна, неизбежно сопровождающий непрерывную эпидуральную инфузию даже при использовании низкой концентрации местного

анестетика, снижает эффективность потуг, удлиняя их продолжительность. Таким образом, только для PIEB-режима с низкой концентрацией ропивакаина было характерно отсутствие влияния на продолжительность как первого, так и второго периода родов и динамики потуг, в частности. Продолжительность III периода родов и объем кровопотери не носили межгруппового различия, а тенденция в сторону их увеличения было обусловлена исключительно акушерскими причинами, такими как плотное полное или частичное прикрепление плаценты.

Несмотря на данные мета-анализов, мы не получили межгрупповой разницы по частоте оперативного и влагалищного родоразрешения, обосновывая это малой абсолютной частотой этих исходов в подгруппах. Для более определенного ответа на данный вопрос необходимо дальнейшее исследование с существенно большим объемом выборки. Очевидно, что удлинение II периода родов, потенциально повышает риск оперативного родоразрешения и ухудшает акушерские исходы [297]. С этих позиций, предпочтения в пользу PIEB-режима объясняются меньшим влиянием на силу маточных сокращений в сравнении с непрерывной эпидуральной инфузией, и способностью эффективно снижать напряжение мышц тазового дна. Совокупность указанных положительных свойств способствует более гладкому течению родов и повышению удовлетворенности матерей качеством обезболивания [297]. Однако не стоит забывать, о возможности влияния на увеличения частоты абдоминального родоразрешения не только объективных причин, как остро возникшая акушерская патология, но и субъективных мотивов, таких как настойчивое желание женщины, недостаточная квалификация врачебного персонала, а также идеология конкретного родовспомогательного учреждения. С этой точки зрения, указанные случаи должны быть исключены из выборки с целью минимизации ложных результатов. В нашем исследовании, основными показаниями для экстренного кесарева сечения, явились острые гипоксия на фоне ХВГП и вследствие обвития пуповиной шеи плода для 2P<sub>1</sub> (manual bolus) подгруппы; дистоция шейки матки и вторичная слабость родовой деятельности для 2P<sub>2</sub> (CEI+PCEA) подгруппы; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и дистоция

шейки матки для 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппы. Показаниями для наложения плановых акушерских щипцов в 2Р<sub>3</sub> подгруппе была декомпенсированная сердечно-сосудистая (ВПС: ушивание устья левой коронарной артерии. Аневризмэктомия по поводу синдрома Бланда (Bland) — Уайта (White) — Гарланда (Garland), частичный рецидив. Желудочковые нарушения ритма V градации по Lown) и дыхательная патология (ХОБЛ, GOLD III стадия, среднетяжелое течение. Гипоплазия правого легкого. Грубые фиброзные изменения правого легкого. Викарная эмфизема левого легкого. Двусторонний плеврит. Вторичная легочная гипертензия. Аневризма легочной артерии. Легочное сердце. ДН 2ст).

Оценивая влияние различных эпидуральных режимов и концентрации ропивакаина на перинатальные исходы по сумме данных оценки неврологического статуса, шкалы Апгар, результатов НСГ и кислотно-основного и газового состава венозной, артериальной и капиллярной пробы нами выявлена корреляция между клиническими и лабораторными признаками «синдрома ионной ловушки» и концентрацией ропивакаина и режима его введения [270]. Так, наименьший уровень лактата артериальной и венозной пробы отмечен только в 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе, также, как и наименьшее колебание показателей неврологического профиля, характерное для состояния баланса угнетения и раздражения. При этом показатели шкалы Апгар были сопоставимы между подгруппами. Очевидно, что использование низкой концентрации ропивакаина и длительное, но при этом болюсное его введение приводит к меньшему накоплению ионизированной формы местного анестетика в плазме и тканях плода по сравнению с непрерывной эпидуральной инфузией или использованием высоких концентраций ропивакаина болюсным ручным режимом [270, 298, 299]. Однако, незначительное колебание уровня рН артериальной и венозной новорожденных в 2Р<sub>1</sub> и 2Р<sub>2</sub> подгруппах свидетельствовало о наличии нетяжелого лактат-ацидоза, который у большинства носил транзиторный характер. Нейроповеденческие исследования доношенных новорожденных после регионарной анестезии показали умеренные нарушения в неврологической и

адаптивной функциях, при этом необходимо отметить, что возникающие изменения купировались в течении 24-48 часов [300].

Анализ качества обезболивания родов и удовлетворенности рожениц показал более высокую оценку материнской удовлетворенности в подгруппе PIEB+PCEA (2P<sub>3</sub>), чем в CEI+PCEA (2P<sub>2</sub>) подгруппе и ручного болюсного режима (2P<sub>1</sub>). Полученный результат закономерно следует из доказанных преимуществ PIEB-режима: лучшее качество обезболивания, минимальный моторный блок, а также отсутствие влияния на акушерские и перинатальные исходы. Однако, необходимо учитывать зависимость субъективной оценки степени удовлетворенности не только от применяемого эпидурального режима, но и исходной оценки боли до обезболивания. Чем раньше начата эпидуральная анальгезия родов, тем более эффективнее она будет: при исходной оценке боли, равной 2 баллам (умеренная боль), старт PIEB-режима позволял добиться наиболее оптимального анальгетического эффекта. Таким образом, основной вектор полученных результатов смещается в пользу применения ранней эпидуральной анальгезии как наиболее предпочтительного. Мы намеренно не использовали вербальную оценочную шкалу или ВАШ для оценки удовлетворенности матерей качеством обезболивания родов для исключения путаницы с результатами эффективности анальгезии в зависимости от применяемого режима, оцененными по ВАШ [13, 294].

Подтверждено, что негативные эмоции и состояние «острого» стресса у рожениц коррелируют со степенью интенсивности боли в родах [245]. Изучение уровня AAC как маркера интенсивности стресс-реакции показало достоверное снижение и наименьшую вариабельность значений AAC у пациенток PIEB+PCEA (2P<sub>3</sub>) подгруппы уже через 1 час от начала обезболивания по сравнению с результатами, полученными в CEI+PCEA (2P<sub>2</sub>) подгруппе и ручного болюсного режима (2P<sub>1</sub>). При этом указанная тенденция сохранялась на протяжении первого и, что особенно важно, второго периода родов. Необходимо отметить, что средний уровень AAC в CEI+PCEA (2P<sub>2</sub>) подгруппе был значимо ниже, чем в подгруппе ручного болюсного режима (2P<sub>1</sub>), однако не достигал значений,

регистрируемых у пациенток с PIEB-режимом. Несомненно, комбинация эпидуральных техник (CEI+PCEA) обеспечивает более адекватное последовательное обезболивание, чем однокомпонентные болясные методики. Однако купирование только болевого стресса не позволяет добиться устойчивого снижения общей стресс-реакции рожениц с учетом ее многофакторного сочетания.

Очевидно, стабилизация эмоционального фона и значимое снижение общей стресс-реакции в PIEB+PCEA (2P<sub>3</sub>) подгруппе удалось достичь за счет как эффективного обезболивания, так и минимального моторного блока, характерного для PIEB-режима, что позволяло роженицам не только спокойно переносить болезненные маточные сокращения, но и давало возможность вертикализации и самостоятельного удовлетворения своих потребностей. Особенно важным оказался этот аспект во II периоде родов, где адекватное обезболивание на фоне эффективных потуг позволяло роженицам рационально сконцентрироваться на финальном этапе родов в отсутствии эмоциональной лабильности, страха перед болью и потерей контроля, что реализовалось в дальнейшем снижении уровня AAC у пациенток PIEB+PCEA (2P<sub>3</sub>) подгруппы.

Таким образом, динамика уровня AAC наглядно продемонстрировала корреляцию с клиническими эффектами применяемого эпидурального режима. Как показали результаты исследования, не только эффективное обезболивание, но и минимизация моторного блока вносят вклад в формирование эмоциональной устойчивости и повышения удовлетворенности пациенток в родах. Использование эпидурального PIEB-режима достоверно лимитировало клинические и лабораторные проявления стресс-реакции, обеспечивая структурную основу долговременной адаптации рожениц.

Применение кардиомаркера NT-proBNP для оценки степени напряжения ССС при родоразрешении показало рост значений во всех подгруппах по мере приближения процесса родов к финалу вне зависимости от исходного уровня, режима эпидуральной анальгезии и концентрации ропивакаина. Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что наименьшее увеличение уровня NT-proBNP в I

периоде родов было характерно только для рожениц РIEB+PCEA (2Р<sub>3</sub>) подгруппы. Однако, во II периоде родов (полное ОМЗ) выявленная особенность сглаживается между подгруппами: динамика NT-proBNP демонстрирует характерный рост вне зависимости от режима и концентрации ропивакаина.

Совершенно очевидно, что выбор эпидуральной техники и концентрация местного анестетика не являются основными факторами, влияющими на увеличение уровня NT-proBNP в процессе родоразрешения. И это вполне естественно, если учитывать, механизм выработки натриуретических пептидов [275, 276]. Влияние эффективности обезболивания на величину NT-proBNP носит лишь опосредованный характер, по всей видимости, реализующийся за счет изменения уровня катехоламинов, а также прямых гемодинамических эффектов при реверсии поясничной симпатэктомии в случае прекращения эпидуральной анальгезии во II периоде родов по тем или иным причинам (как правило, высокой частоты моторного блока). Первопричинами нарастания уровня NT-proBNP, по данным ряда авторов, являются повышение напряжения и сократительной способности миокарда на фоне возрастающих по силе и частоте маточных сокращений [284, 285], а также увеличение уровня окситоцина посредством его влияния на выработку натриуретических пептидов [286]. Однако, исследования данной области акушерской физиологии малочисленны и носят лишь исследовательский характер.

Таким образом, динамика уровня NT-proBNP не продемонстрировала прямой корреляции с эпидуральным режимом, концентрацией ропивакаина и эффективностью полученной анальгезии. Важным выводом данной части исследования является отсутствие превышения верхней референсной нормы полученных средних тенденций NT-proBNP в течении всего периода наблюдения у пациенток всех подгрупп.

Определенно, применение РIEB-режима для обезболивания самопроизвольных родов сопровождается рядом преимуществ, описанными выше, в сравнении с традиционными режимами эпидуральной анальгезии. Возможность настройки параметров РIEB-режима позволяет минимизировать

осложнения эпидуральной анальгезии, при этом улучшить контроль над болью и повысить удовлетворенность пациенток качеством обезболивания и ведения родов.

Однако в клинической практике наблюдаются значительные различия среди параметров инфузионных помп, поддерживающих PIEB-режим, а в рандомизированных исследованиях нет единого мнения относительно доз, объемов болюсов и интервалов их введения при использовании ропивакаина. Частота PIEB-болюса варьирует от 15 до 60 минут [301, 302]. Оптимальный объем PIEB-болюса также изучен недостаточно, и в доступных клинических исследованиях объемы варьируют в диапазоне от 2,5 до 10 мл раствора ропивакаина и наркотического анальгетика в качестве адьюванта [294, 302]. Наконец, нет единства мнений и об оптимальном объеме РСЕА-болюса и длительности интервала блокировки в зависимости от используемого местного анестетика.

Выбор параметров режима PIEB+РСЕА//PIEB влияет на безопасность (риск развития гипотензии и моторного блока) и удовлетворенность пациенток. При выборе настроек PIEB требуется соблюдение тонкого баланса, поскольку у каждой крайности есть свои недостатки. Небольшой объем PIEB-болюса с коротким интервалом введения может быть связан с аналогичными недостатками, упомянутыми выше для непрерывной эпидуральной инфузии, в то время как болюс большого объема с более длительным интервалом ассоциируется с появлением прорывной боли и снижением удовлетворенности рожениц [303]. Более длительные интервалы между PIEB-болюсами могут приводить к большему расходу местных анестетиков за счет РСЕА-болюсов или врачебных ручных болюсов для коррекции недостаточного контроля боли. Соответственно, больший расход местного анестетика может способствовать внезапному снижению артериального давления или усилению моторного блока [304].

К сожалению, многие исследования настроек PIEB-режима опираются только на оценки боли на основе одномерных шкал, таких как визуальные аналоговые или вербальные оценочные шкалы (NRS). К сожалению, подобный

выбор игнорирует многомерный характер боли в родах и может быть связан с более низким уровнем валидности [305]. Кроме того, многие из вышеупомянутых исследований оценивали одну или две настройки PIEB-режима, тогда как больший интерес представляет совместное изучение трех основных параметров PIEB и возможность их оптимизации с целью повышения контроля боли и удовлетворенности пациентов, а также для снижения врачебной нагрузки. Для решения этой проблемы, группа исследователей Allana Munro (IWK Health Centre, Canada), Ronald George (IWK Health Centre, Canada) и Pantelis Andreou (Dalhousie University, Canada) разработали новый подход к определению оптимальных параметров PIEB-режима, оцениваемый по трем предопределенным результатам: удовлетворенность матери, потребность во врачебных болюсах и соотношения, запрошенных к доставленным PCEA-дозам. Используя анализ поверхности отклика (Response Surface Methodology) был создан алгоритм, определивший оптимальные настройки PIEB-режима с использованием низко концентрированного ропивакаина [14]. Указанные настройки были проанализированы в нашем исследовании и по результатам исследования экстраполированы в повседневную практику.

Таким образом, проведенный анализ полученных данных продемонстрировал, что комбинированные режимы эпидуральной анальгезии (CEI+PCEA, 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 режима. Хотя расход ропивакаина в 2P<sub>3</sub> (PIEB) подгруппе был сопоставим с 2P<sub>2</sub> (CEI) подгруппой, частота развития моторного блока не превышала 11,8% и носила транзиторный характер, не оказывая влияния на динамику родов. Мы не получили межгрупповой разницы по частоте оперативного и влагалищного родоразрешения между подгруппами, обосновывая это малой абсолютной частотой указанных

исходов в подгруппах, что требует проведение дальнейшего исследования с увеличением объема выборки.

Оценивая влияние различных эпидуральных режимов и концентрации ропивакаина на перинатальные исходы показано, что наименьший уровень лактата артериальной и венозной пробы отмечен только в 2Р<sub>3</sub> (PIEB+PCEA) подгруппе, также, как и наименьшее колебание показателей неврологического профиля, характерное для состояния баланса угнетения и раздражения. При этом показатели шкалы Апгар были сопоставимы между подгруппами. Наибольшая удовлетворенность пациенток качеством обезболивания также была характерна для 2Р<sub>3</sub> (PIEB) подгруппы. Оценка эффективности различных режимов эпидуральной анальгезии родов на основании динамики ААС также продемонстрировала, что только комбинированный режим эпидуральной анальгезии (PCEA+PIEB) в сочетании с низкой концентрацией ропивакаина достоверно снижал клинические и лабораторные проявления стресс-реакции рожениц за счет как эффективного обезболивания, так и минимизации моторного блока, обеспечивая структурную основу долговременной адаптации пациенток. Полученные результаты позволяют рекомендовать сочетание эпидурального PIEB+PCEA-режима с указанными настройками и низкой концентрации ропивакаина (1мг/мл) в качестве базовой методики для обезболивания самопроизвольных родов.

#### **4.2.3 Обсуждение результатов исследования эффективности и безопасности применения различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением местного анестетика артикаина (подгруппа 2А)**

Широкое применение эпидуральной анальгезии родов предъявляет особые требования к выбору местного анестетика, позволяющего обеспечить не только эффективное, но и быстрое обезболивание I и II периодов родов с минимизацией осложнений и побочных реакций эпидуральной анальгезии. Артикаин не является препаратом первой линии для обезболивания родов, однако его несомненные

преимущества как короткий латентный период и непродолжительный моторный блок делают его потенциально подходящим для применения в качестве базисного местного анестетика. Дизайн подбора эффективной комбинации «режим – концентрация артикаина» для обезболивания самопроизвольных родов заключался в последовательном увеличении либо снижении его концентрации по аналогии с методом Диксона параллельно с изменением эпидурального режима (РСЕА, РСЕА + СЕI). Двукратная неэффективная эпидуральная анальгезия и применение наркотических анальгетиков требовали изменения одного из двух условий (концентрация или режим) тестирования. С учетом современной тенденции применения больших объемов низкоконцентрированных растворов местных анестетиков тестовыми концентрациями артикаина выбраны 10 мг/мл и 5 мг/мл.

Анализ полученных результатов показал быстрое развитие тахифилаксии в ответ на эпидуральное введение артикаина, клинически проявляющееся в снижении анальгетической эффективности и длительности действия, несмотря на постоянные повторные болюсы препарата. При этом толерантность к введению местного анестетика развивалась от 30 до 120 минут в зависимости от применяемого режима и концентрации. Так, применение комбинации «РСЕА + артикаин 5 мг/мл» обеспечивало кратковременный анальгетический эффект лишь после введения первого болюса РСЕА в течении 30-45 минут с последующим развитием тахифилаксии. В случае использования комбинации «РСЕА + артикаин 10 мг/мл» анальгетический эффект был достигнут за счет введения уже двух последовательных болюсов и длился на протяжении 90 минут, однако очередные повторные введения доз артикаина сопровождались полным отсутствием эффекта. При этом необходимо отметить, что болюсные эпидуральные режимы сопровождались либо полным отсутствием моторного блока (артикаин 5 мг/мл), либо его минимальным проявлением (артикаин 10 мг/мл).

Применение комбинированных эпидуральных режимов демонстрировало наибольшую частоту эффективной последовательной анальгезии в подгруппах. В частности, комбинация «РСЕА + СЕI + артикаин 10 мг/мл» обеспечивала

достаточную анальгезию первых 90 минут с последовательной регрессией эффекта и полным его отсутствием через 3 часа от начала обезболивания. Использование комбинация «РСЕА + СЕИ + артикаин 5 мг/мл» демонстрировало устойчивый анальгетический эффект на протяжении 2-х часов также с последующим развитием тахифилаксии. Несмотря на полученные более обнадеживающие результаты от применения комбинированных режимов, высокая частота развития моторного блока в группах: (88,9% и 60% соответственно) нивелировала полученные преимущества.

Таким образом, основная проблема, ограничивающая применение артикаина для эпидуральной анальгезии родов, заключается в его склонности к развитию тахифилаксии [306, 307]. Причем болюсные варианты и низкая концентрация анестетика более подвержены развитию толерантности, нежели сочетание сложных эпидуральных режимов с высококонцентрированным раствором артикаина. Разногласия, существующие в научной литературе, относительно причин развития острой толерантности к местным анестетикам, к сожалению, не могут точно ответить на вопрос о причинах и механизмах развития этого феномена [308]. Так, Cohen с соавт (1968), провели первое исследование на собаках, показав, что повторные инъекции лидокаина и новокаина приводят к повышению кислотности спинномозговой жидкости, и предположили, что это может нарушать оптимальный доступ лекарств к месту действия [309]. С тех пор тахифилаксия была описана и при блокаде периферических нервов, а теория закисления отошла на второй план [310]. По всей видимости, тахифилаксия не связана ни со структурными (эфирные или амидные), ни с фармакологическими свойствами местных анестетиков (короткого или длительного действия), ни с техникой или способом их введения [311]. Кроме того, противоречивые данные получены относительно клинических проявлений тахифилаксии: из 13-ти клинических исследований систематического обзора, только пять описали признаки тахифилаксии, еще пять исследований - нет, а три - не дали результатов [308].

Добавление адьюванта к раствору местного анестетика, бесспорно, уменьшают системную абсорбцию, пролонгируя сенсорно-моторный блок и увеличивая время до развития тахифилаксии. Однако, использование адреналина в сочетании с местным анестетиком для эпидуральной анестезии у пациенток акушерского профиля может способствовать ишемическому повреждению спинного мозга вследствие снижения его перфузии [312, 313]. Так, Catterberg с соавт (1964), одними из первых описали 11 случаев развития параплегии после эпидуральной анестезии, ассоциированных с введением адреналина как причины вазоспазма и тромбоза питающих артерий спинного мозга [314]. Davies с соавт (1958) и Urguhart-Hay (1969) сообщили об инфаркте спинного мозга после проведения поясничной эпидуральной анестезии [315, 316]. Авторы обоих отчетов полагали, что инфаркт спинномозговой артерии был вызван снижением перфузионного давления в спинномозговой артерии вследствие гипотензии в добавление к вазоконстрикции, вызванной адреналином. Кроме того, Lee с соавт (1985) сообщили, что ишемия спинномозговой артерии в течение 2-3 минут может привести к необратимому повреждению спинного мозга [317].

Тем не менее, два российских исследователя утверждали, что эпидуральная анальгезия с однократным введением 1% артикаина в дозе 1,0–1,2 мг/кг более чем у 1000 здоровых и рожениц высокого риска оказалась высокоэффективной и безопасной для матери и не оказывала негативного влияния на состояние детей при рождении. При этом продолжительность сенсорного блока составила  $86,8 \pm 5,1$  минут [318, 319]. Впрочем, остается только догадываться, что понимают авторы под «высокоэффективной анальгезией», также вызывает интерес длительность II периода родов и как однократной дозы артикаина, пусть и с добавлением эpineфрина, оказалось достаточно для обезболивания всего периода родоразрешения.

Несмотря на столь обнадеживающие результаты по применению артикаина для обезболивания самопроизвольных родов, надо отметить, что работы эти единичны, а наше собственное исследование показало его низкую эффективность по сравнению с другими современными местными анестетиками при аналогичных

эпидуральных режимах введения. От добавления адьювантов с вазоконстрикторными свойствами (эpineфрин) мы намеренно отказались, учитывая неутешительную статистику осложнений, связанных с их применением у акушерских пациенток и, по факту, отсутствием исходных данных о скомпрометированности спинномозгового кровотока у каждой конкретной роженицы. Спектр, имеющихся на сегодняшний день, местных анестетиков средней продолжительности действия (ропивакаин, левобупивакаин) с повышенным профилем безопасности и современные эпидуральные режимы их введения (PIEB+PCEA//PIEB) позволяют заранее добиться эффективной эпидуральной анальгезии с минимальным моторным блоком в течении всего периода родоразрешения в отличии от малопредсказуемого и низкоэффективного артикаина. Следовательно, от его дальнейшего применения для обезболивания родов решено было отказаться. Единственным бесспорным преимуществом использования артикаина явился его короткий латентный период и скорость наступления анальгетического эффекта во всех группах (1-3'), что несомненно, делает его привлекательным для исследований возможных комбинации препарата с другими местными анестетиками с целью ускорения наступления эффекта эпидуральной анальгезии с одновременным улучшением качества обезболивания и уменьшением риска развития тахифилаксии.

Особым аспектом, который необходимо учитывать при применении артикаина во время родоразрешения, является его метаболизм холинэстеразой плазмы и снижение скорости гидролиза у новорожденных. Было обнаружено, что активность холинэстеразы плазмы или более высокая активность бутирилхолинэстеразы (BChE) у здоровых младенцев снижена на 50% по сравнению со здоровыми взрослыми [320]. С одной стороны, это снижение не играет никакой роли [321], однако может быть значимым при наличии у новорожденного (и/или матери) одной или нескольких из 58 возможных известных мутаций в гене бутирилхолинэстеразы (BChE). Наличие подобного дефекта повышает вероятность развития LAST-синдрома при применении артикаина за счет снижения продукции артикаиновой кислоты. Наше

исследование не выявило негативного влияния различных режимов эпидуральной анальгезии родов с применением артикаина на состояние здоровья новорожденного, состояние детей (87,5%) при рождении расценивалось удовлетворительным с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Наряду с этим, ни в одном случае не было зафиксировано клинических проявлений системной токсичности артикаина у рожениц. Вместе с тем, малочисленность набранных групп не позволяет нам с высокой степенью достоверности говорить об отсутствии рисков, связанных с метаболизмом артикаина при наличии дефицита ферментативных систем у матери или плода.

Таким образом, основная проблема, лимитирующая использование артикаина для эпидуральной анальгезии родов, заключается в его склонности к развитию тахифилаксии. Анализ полученных результатов продемонстрировал кратковременный анальгетический эффект болюсных режимов введения артикаина в концентрации 5 мг/мл и 10 мг/мл (через 45 минут и 90 минут, соответственно), ограниченным временем действия введённой дозы местного анестетика, с последующим развитием острой толерантности при повторных болюсах, что диктует необходимость обязательного парентерального введения наркотических анальгетиков для достижения эффективного обезболивания родов. Применение комбинированного эпидурального режима определенно демонстрирует наибольшую частоту эффективной последовательной анальгезии в группах, однако сочетание режима (PCEA+CEI) и артикаина 5мг/мл обеспечивает эффективное обезболивание не более 120 минут, а комбинация режима (PCEA+CEI) и артикаина 10мг/мл показывает устойчивый анальгетический эффект первых 90 минут с последующей регрессией эффекта и полным его отсутствием через 180 минут от начала обезболивания, при этом частота развития моторного блока достигает 60% и 88,7% соответственно.

С учетом полученной низкой эффективности артикаина его дальнейшее применение остановлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате непослушания Евы в Эдемском саду Бог осудил не только ее, но и всех женщин к мучительным родам многих поколений. Ввиду сложившегося религиозного убеждения, а также отчасти заблуждения о формировании более тесной связи между матерью и ребенком при интенсивной боли в родах, можно понять то смирение, с которым многие женщины на протяжении веков рожали без обезболивания. К счастью, в настоящее время божественное осуждение считается суеверием, а обезболивание в родах общепринятой практикой.

Боль в родах, являясь универсальным опытом для женщины, для многих из них оказывается самой сильной болью, которую им приходится испытывать в течении всей жизни [2]. 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 [5, 6]. 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 [4]. Соответственно, возможность управления родовой болью, какой бы сильной она ни была, является одной из основных целей интранатального периода.

На сегодняшний день, арсенал доступных средств и методов для обезболивания родов, включает как фармакологические, так и немедикаментозные варианты. Эпидуральная анальгезия родов остается наиболее эффективным методом контроля боли, считаясь наиболее популярным выбором для большинства женщин, однако не является универсальным решением [322]. Многие женщины стараясь избежать рисков, связанных с инвазивностью процедуры, выбирают иные фармакологические методы для облегчения боли.

Другие предпочитают полностью избегать фармакологического подхода, если это возможно, выбирая вместо этого альтернативные варианты уменьшения боли и страданий. На их выбор могут повлиять многие факторы, включая доступность, возможные побочные эффекты для них самих и их ребенка, а также потенциальное влияние выбранного ими способа обезболивания на течение процесса родов [323]. Так, систематический обзор Lally J с савт (2008) показал, что, в большинстве случаев, женщины неадекватно подготовлены к реальности болевых ощущений в родах, что приводит к сложности осознанного выбора в отношении метода обезболивания [324]. Соответственно, одной из основных задач медицинского персонала и анестезиолога, в частности, 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.

Целью нашего исследования явилась оптимизация материнских и перинатальных исходов при самопроизвольных родах путем разработки и внедрения методики ингаляционной седоанальгезии и современных комбинированных методик эпидуральной анальгезии в практическое акушерство. Для достижения поставленной цели были определены основные задачи.

В основу нашей работы были положены результаты проспективного экспериментального рандомизированного когортного исследования эффективности ингаляционной седоанальгезии севофлураном и различных методик эпидуральной анальгезии параллельно со ступенчатым снижением концентрации местного анестетика для определения оптимального соотношения «режим – концентрация анестетика» для обезболивания самопроизвольных родов.

В первую группу ( $n=33$ ) вошли женщины, которым при естественном родоразрешении с целью обезболивания родового акта применяли предварительно разработанную методику ингаляционной седоанальгезии севофлураном. Во второй группе ( $n=304$ ) женщины родоразрешены самостоятельно в условиях различных режимов длительной эпидуральной анальгезии (Manual bolus, PCEA, CEI+PCEA, PIEB+PCEA) с применением 3-х,

представленных в российском фармакологическом реестре, местных анестетиков: левобупивакаин (n=175), ропивакаин (n=105) и артикаин (n=24). Для изучения эффективности и безопасности применения различных вариантов обезболивания самопроизвольных родов применялся комплексный подход, сочетающий в себе клинические, лабораторные и функциональные методы исследования. Временные точки исследования были определены в зависимости от метода анальгезии.

Разработанная методика ингаляционной седоанальгезии севофлураном предполагает непрерывный режим ингаляции препарата с сохранением спонтанного дыхания роженицы, предварительным этапом индукции-насыщения для достижения целевого уровня MAC с дальнейшим переходом на этап поддержания седоанальгезии, где концентрация севофлурана на вдохе соответствовала MACawake и была определена как эффективная для обезболивания самопроизвольных родов. Достигаемый 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 зала. Использование фотокаталитической системы очистки воздуха обеспечивало инактивацию продуктов распада севофлурана до неядовитых компонентов, исключая возможность токсического влияния на медицинский персонал.

Анализ психосоматического и акушерского статуса позволил выделить группу рожениц, у которых применение ингаляционной седоанальгезии севофлураном позволит получить достаточный клинический эффект при самопроизвольном родоразрешении: психологическая и биологическая готовность организма к родам, предполагаемая продолжительность родов не более 5-6 часов, а также как альтернатива инвазивных методов обезболивания.

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, соответствуя «умеренной» категории боли с уровнем седации по шкале Ramsey II-III, по шкале RASS до (-1) с сохранением гортанно-глоточных рефлексов.

Использование биохимических маркеров стресса (AAC) и боли (SP), а также их корреляция с оценкой боли по ВАШ подтвердило эффективность разработанной методики: уровень SP рожениц снижался более, чем в два раза (на 64%) на протяжении всего периода ингаляции, включая II период родов. Тем не менее, стрессовый компонент, неизбежно сопровождающий процесс родоразрешения, купировался недостаточно: отмечено временное снижение уровня AAC (на 18,8%) и оценки боли по ВАШ с их повторным ростом в периоде изгнания.

Ингаляционное введение седоанальгетических доз севофлурана (MACawake) 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).

Безопасность ингаляционной седоанальгезии севофлураном для плода подтверждается отсутствием клинических и лабораторных признаков внутриутробной гипоксии и нормальным уровнем фетального гемоглобина при рождении ( $90,5 \pm 5,7$ ). Неврологический статус новорожденных соответствовал состоянию баланса угнетения и раздражения (-0,1 до 0).

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, а применение больших объемов низкоконцентрированных растворов местных анестетиков позволяет получить достаточную последовательную анальгезию, значимо снизив развитие моторного блока и осложнения, связанные с его возникновением.

Было показано, что применение болюсных эпидуральных режимов (manual bolus, PCEA) в сочетании с высокой концентрацией местных анестетиков

(левобупивакаин 2,5 мг/мл и 1,25 мг/мл, ропивакаином 2 мг/мл) характеризуется разнонаправленной динамикой оценок боли по ВАШ с высокой частотой прорывных болей, что определяется длительностью действия болюса местного анестетика и технической возможностью его повторного введения. Необходимо подчеркнуть, что использование высоких концентраций местных анестетиков сопровождается значимой частотой развития моторного блока (левобупивакаин 2,5 мг/мл - более 80% к 120-й минуте; левобупивакаин 1,25 мг/мл - до 80% к 150-й минуте и ропивакаин 2 мг/мл - более 60% к 120-й минуте, соответственно), что несет потенциальный риск влияния на динамику родов, угнетая рефлексы с мышц тазового дна, и диктует ограничение длительной эпидуральной анальгезии во втором периоде родов.

Определенно, комбинированный режим эпидуральной анальгезии (CEI+PCEA) с применением низкой концентрации левобупивакаина (0,625 мг/мл) /ропивакаина (1 мг/мл) обеспечивает значимо лучшую последовательную анальгезию I периода родов по сравнению с болюсными эпидуральными вариантами (ручной болюс, PCEA), однако проигрывает по качеству анальгезии второго периода родов в сравнении с PIEB+PCEA режимом в абсолютных и относительных величинах. При этом нет необходимости в применении более высокой концентрации местного анестетика, поскольку качество обезболивания и частота возникновения моторного блока сопоставимы между группами, однако время его до появления уменьшается: к 90-й минуте при концентрации левобупивакаина 1,25 мг/мл и 240-й минуте при концентрации левобупивакаина 0,625 мг/мл.

Применение комбинированного эпидурального режима (PIEB+PCEA) в сочетании с низкой концентрацией левобупивакаина (0,625 мг/мл) / ропивакаина (1 мг/мл) значительно улучшало качество обезболивания первого и, что особенно важно, второго как наиболее болезненного периода родов. Несмотря на то, что расход левобупивакаина был равнозначен с режимом ручных болюсов (manual bolus), а при использовании ропивакаина превышал его в 1,5 раза ( $p<0,0001$ ), частота развития моторного блока не превышала 10% и 11,8%, принимая

преходящий характер. Полученное преимущество позволило нам продолжать эффективное обезболивание не только по достижении полного ОМЗ, но и продолжить его на этапе потуг и раннем послеродовом периоде, обеспечив безболезненный осмотр родовых путей роженицы.

Наибольшая удовлетворенность пациенток качеством обезболивания также была характерна для эпидурального режима (PIEB+PCEA) за счет формирования эмоциональной устойчивости, чувства уверенности и возможности управления качеством своего обезболивания, реализующегося на основе как эффективной анальгезии, так и минимизации моторного блока (возможность вертикализации). Ключевым оказался этот аспект во втором периоде родов, где достаточное обезболивание на фоне сильных потуг позволяло роженицам сконцентрироваться на финальном этапе родового акта при отсутствии эмоциональной лабильности, страха перед болью и потерей контроля. При выборе эпидурального режима следует учитывать исходную оценку интенсивности боли до обезболивания с учетом подтвержденной корреляции оценки боли на фоне анальгезии от исходного уровня боли. Наиболее оптимальный эффект PIEB-режима реализуется при начале обезболивания до достижения категории «очень сильная» боль.

Динамика уровня AAC наглядно продемонстрировала корреляцию с клиническими эффектами применяемого эпидурального режима. Комбинированные эпидуральный режимы (PCEA+CEI, PCEA+PIEB) в сочетании левобупивакаином (0,625 мг/мл)/ропивакаином (1 мг/мл) стабилизировали симпатоадреналовую систему, устойчиво снижая лабораторные и клинические признаки стресс-реакции роженицы по мере окончания родового акта. Использование ропивакаина 1 мг/мл сопровождалось достоверным снижением и наименьшей вариабельностью значений AAC у рожениц ( $p=0,003$ ) уже через 1 час от начала анальгезии до достижения полного ОМЗ ( $p<0,0001$ ) у рожениц, для обезболивания которых применялся PIEB+PCEA режим, по сравнению с ручным болюсным (manual bolus) и CEI+PCEA режимами. Применение левобупивакаина 0,625 мг/мл в сочетании с PIEB+PCEA режимом также характеризовалось статичностью уровня AAC 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 ( $p=0,0001$ ).

Анализ динамики уровня NT-proBNP продемонстрировал рост значений NT-proBNP по мере приближения процесса родов к финалу вне зависимости от режима эпидуральной анальгезии и концентрации местного анестетика. 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)/ропивакаина (1 мг/мл) демонстрировало наименьший уровень и наиболее плотную концентрацию значений около медианы в сравнении с болюсными эпидуральными вариантами в первом периоде родов ( $p=0,002$  и  $p=0,009$ ).

Отсутствие клиническо-лабораторных признаков внутриутробной гипоксии, достаточный уровень фетального гемоглобина при рождении и референсный уровня лактата подтверждают безопасность для плода комбинированных эпидуральных режимов (CEI+PCEA, PIEB+PCEA) в сочетании с левобупивакаином (0,625 мг/мл)/ропивакаином (1 мг/мл). Оценка неврологического статуса новорожденных показала легкое угнетению для режима CEI+PCEA и состояние баланса угнетения-раздражения для PIEB+PCEA режима;

Таким образом, комбинированный режим PIEB+PCEA в сочетании низкой концентрацией левобупивакаина (0,625 мг/мл)/ропивакаина (1 мг/мл) может быть рекомендован как основная методика эпидуральной анальгезии родов.

Исследование эффективности применения артикаина для эпидуральной анальгезии родов показало его низкую эффективность и ярко выраженную

предрасположенность к развитию тахифилаксии. Болюсный эпидуральный режим (PCEA) характеризуется большим сродством к развитию толерантности и неэффективности обезболивания.

Сочетание болюсного эпидурального режима (PCEA) 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.

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.

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

Сочетание режима CEI+PCEA и артикаина в концентрации 10 мг/мл позволило получить средне продолжительный анальгетический эффект (ВАШ от  $23,6 \pm 10,9$  до  $40 \pm 0$  в течение 180 минут), эффект которого нивелируется крайне высокой частотой моторного блока (до 88,7%) и значимо сдерживает его применение для обезболивания самопроизвольных родов.

Таким образом, применение комбинированного режима эпидуральной анальгезии (PIEB+PCEA) в сочетании с низкой концентрацией местных анестетиков (левобупивакаин, ропивакаин) позволяет оптимизировать акушерские и перинатальные исходы без ущерба для качества анальгезии. Применение местного анестетика артикаина не рекомендовано для обезболивания самопроизвольных родов с учетом его низкой эффективности. Разработанная методика ингаляционной седоанальгезии севофлураном может безопасно и эффективно применяться для обезболивания родов при соблюдении показаний и противопоказаний.

## 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  $TiO_2$  в сочетании с известковым поглотителем марки ХП-И по ГОСТ 6755-88), постоянное снижение концентрации  $HF$  и  $CO_2$  и полное исчезновение через  $\sim 450$  мин.
4. Наиболее оптимальным для обезболивания самопроизвольных родов и минимизации моторного блока является комбинированный режим PIEB+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 PIEB+PCEA показал наибольшую эффективность анальгезии первого и второго периодов родов по сравнению с режимом CEI+PCEA, сопровождаясь низкой частотой моторного блока 10% и 11,8% соответственно (согласно разработанной шкале).

6. Эпидуральный режим PIEB+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 PIEB+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 сеофлураном 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 анальгезии;
- 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 1об%;
- 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 путем 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 PIEB+PCEA. Режим PIEB поддерживается введением левобупивакаина 0,0625% по 9,0 мл каждые 45 минут; PCEA осуществляют введением болюсов левобупивакаина 0,0625% - 10,0 мл, локаут интервал – 10 минут. Оптимальная скорость введения болюса (PIEB или PCEA) 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 PIEB+PCEA. Режим PIEB 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.

Особый интерес представляет исследование эффективности транскutanной электронейростимуляции как альтернативного метода обезболивания самопроизвольных родов, а также в комплексе терапии патологического прелиминарного периода.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААС	– альфа-амилаза слюны
АД	– артериальное давление
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ВПС	– врожденный порок сердца
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИМТ	– индекс массы тела
КОС	– кислотно-основное состояние
КС	– кесарево сечение
ЛКС	– лазерокоагуляция сетчатки
МА	– местный анестетик
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
ОАГА	– отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
ОМЗ	– открытие маточного зева
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ООО	– открытое овальное окно
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	– объем циркулирующей крови
СВ	– сердечный выброс
СЗРП	– синдром задержки роста плода
СО	– стандартное отклонение
ССС	– сердечно-сосудистая система
ФК	– функциональный класс
ФПН	– фетоплацентарная недостаточность
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХВГП	– хроническая внутриутробная гипоксия плода

ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭА	– эпидуральная анальгезия
ЭКС	– электрокардиостимулятор
ASA	– American society of anesthesiologists
FDA	– full and drug administration
NT-proBNP	– N-терминальный компонент натрийуретического пептида В-типа
PCEA + CEI	– patient-controlled epidural analgesia + continuous epidural analgesia // пациент-контролируемая эпидуральная анальгезия в комбинации с постоянной эпидуральной инфузией
PCEA	– пациент-контролируемая эпидуральная анальгезия
PIEB	– программированный интермиттирующий эпидуральный болюс
PIEB + PCEA	– programmed intermittent epidural bolus + patient-controlled epidural analgesia // программированный интермиттирующий эпидуральный болюс в комбинации с пациент-контролируемой эпидуральной анальгезией
SP	– субстанция Р

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Analgesia for labour: an evidence-based insight for the obstetrician / D.I. Alleemudder, Y. Kuponiyi, Ch. Kuponiyi [et al.] // The Obstetrician & Gynaecologist. – 2015. – Vol. 17, N 3. – P. 147–155.
2. Melzack, R. The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture) / R. Melzack // Pain. – 1984. – Vol. 19, N 4. – P. 321–337.
3. Landau, R. Pharmacogenetics in obstetric anesthesia / R. Landau, J.C. Kraft // Curr Opin Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 23, N 3. – P. 323–329.
4. Wang, X. Labor pain relief for parturients: We can do better / X. Wang, F. Wang // Saudi J Anaesth. – 2014. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. S4–S5.
5. Sng, B.L. Modern neuraxial labour analgesia / B.L. Sng, S.C. Kwok, A.T. Sia // Curr Opin Anaesthesiol. – 2015. – Vol. 28, N 3. – P. 285–289.
6. Sng, B.L. Maintenance of epidural labour analgesia: The old, the new and the future / B.L. Sng, A.T. Sia // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2017. – Vol. 31, N 1. – P. 15–22.
7. Клинические рекомендации (протоколы лечения) «Нейроаксиальные методы обезболивания родов» / Письмо Министерства здравоохранения РФ от 23 октября 2018 г. № 15-4/10/2-6914 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdravri.ru/wp-content/uploads/2019/07/1.-nejroaksialnye-metody-obezbolivanija-rodov.pdf>.
8. Redshaw, M. Safely Delivered: a National Survey of Women's Experience of Maternity Care 2014 [Электронный ресурс] / M. Redshaw, J. Henderson // Oxford: The National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford. – 2015. – Режим доступа: <https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/reports/Safely-delivered-NMS-202014.pdf>.
9. Smith, L.A. Parenteral opioids for maternal pain management in labour [Электронный ресурс] / L.A. Smith, E. Burns, A. Cuthbert // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 2018, N 6. – CD007396. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007396.pub3>.

10. Effect of pethidine (meperidine) on decreasing the duration of first and second stages of labor / F. Lalooha, A. Barikani, N-B. Hashemian, N. Esmailzadehha // Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility. – 2017. – Vol. 19, N 39. – P. 1–7.
11. A randomized controlled trial comparing use of entonox with pethidine for pain relief in primigravid women during the active phase of labor / N. Mobaraki, M. Yousefian, S. Seifi, M. Sakaki // Anesthesiology and Pain Medicine. – 2016. – Vol. 6, N 4. – P. e37420.
12. Practice Bulletin №177: Obstetric Analgesia and Anesthesia / Committee on Practice Bulletins – Obstetrics // Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 129, N 4. – P. e73–e89.
13. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Programmed Intermittent Bolus and Continuous Infusion as the Background Infusion for Parturient-Controlled Epidural Analgesia / J. Xu, J. Zhou, H. Xiao [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 2583.
14. Implementation of Programmed Intermittent Epidural Bolus for the Maintenance of Labor Analgesia / B. Carvalho, R.B. George, B. Cobb [et al.] // Anesth Analg. – 2016. – Vol. 123, N 4. – P. 965–971.
15. Hoefnagel, A. Anesthetic Complications in Pregnancy / A. Hoefnagel, A. Yu, A. Kaminski // Crit Care Clin. – 2016. – Vol. 32, N 1. – P. 1–28.
16. Effect of neuraxial technique after inadvertent dural puncture on obstetric outcomes and anesthetic complications / D.K. Jagannathan, A.F. Arriaga, K.G. Elterman [et al.] // Int J Obstet Anesth. – 2016. – Vol. 25. – P. 23–29.
17. Temporal Trends in Anesthesia-related Adverse Events in Cesarean Deliveries, New York State, 2003–2012 / J. Guglielminotti, C.A. Wong, R. Landau, G. Li. // Anesthesiology. – 2015. – Vol. 123, N 5. – P. 1013–1023.
18. Arora, S. Self-administered mixture of Entonox and isoflurane in labour / S. Arora, M. Tunstall, J. Ross // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 1992. – Vol. 1, N 4. – P. 199–202.

19. Bergsjo, P. Comparison between nitrous oxide and methoxyflurane for obstetrical analgesia / P. Bergsjo, E. Lindbaek // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 1971. – № 50. – P. 285–290.
20. Inhaled analgesia for pain management in labour (Review) / T. Klomp, M. van Poppel, L. Jones [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 12, N 9. – P. CD009351.
21. Major, V. Concentration of methoxyflurane for obstetric analgesia by self-administered intermittent inhalation / V. Major, M. Rosen, W.W. Mushin // *Br Med J.* – 1967. – № 4. – P. 767–770.
22. Anwari, J.S. Efficacy of the methoxyflurane as bridging analgesia during epidural placement in laboring parturient / J.S. Anwari, L. Khalil, A.S. Terkawi // *Saudi Journal of Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 9, N 4. – P. 370–375.
23. Belfrage, P. Methoxyflurane (Penthrane) or nitrous oxide as agents of analgesia in childbirth? / P. Belfrage, H. Carls, N. Raabe // *Lakartidningen* 1974. – Vol. 71, N 1. – P. 73–74.
24. Methoxyflurane (penthrane) inhalation in labor / L.L. Enrile, J.F. Roux, R. Wilson, T.B. Leherz // *Obstetrics & Gynecology.* – 1973. – N 41. – P. 860–864.
25. Arozenius, S. A comparison of the analgesic effects of methoxyflurane-nitrous oxide and nitrous oxide alone during labour related to the Eysenck personality inventory test / S. Arozenius, B.E. Dahlgren, L. Lindwall, I. Akerlind // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* – 1980. – Vol. 59, N 3. – P. 203–207.
26. Desflurane analgesia for vaginal delivery / T.K. Abboud, F. Swart, J. Zhu [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* – 1995. – N 39. – P. 259–261.
27. Analgesia with sevoflurane during labour: I. Determination of the optimum concentration / S.T. Yeo, A. Holdcroft, S.M. Yentis [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 98, N 1. – P. 105–109.
28. Analgesia with sevoflurane during labour: II. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia / S.T. Yeo, A. Holdcroft, S.M. Yentis [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 98, N 1. – P. 110–115.

29. The Effect of Entonox on Labour Pain Relief among Nulliparous Women: A Randomized Controlled Trial / P. Parsa, N. Saeedzadeh, G. Roshanaei [et al.] // J Clin Diagn Res. – 2017. – Vol. 11, N 3. – P. QC08–QC11.
30. Nitrous oxide in early labour. Safety and analgesic efficacy assessed by double blind, placebo-controlled study / J. Carstoniu, S. Levytam, P. Norman [et al.] // Anesthesiology. – 1994. – Vol. 80, N 1. – P. 30–35.
31. Yentis, S.M. Controversy: the use of Entonox for labour pain should be abandoned / S.M. Yentis // Int J Obstet Anesth. – 2001. – Vol. 10, N 1. – P. 25–27.
32. Maternal Side-Effects of Continuous vs. Intermittent Method of Entonox During Labor: A Randomized Clinical Trial / J. Agah, R. Baghani, Y. Tabaraei, A. Rad // Iran J Pharm Res. – 2016. – Vol. 15, N 2. – P. 641–646.
33. Nitrous oxide for labor analgesia: Utilization and predictors of conversion to neuraxial analgesia / C.D. Sutton, A.J. Butwick, E.T. Riley, B. Carvalho // J Clin Anesth. – 2017. – Vol. 40. – P. 40–45.
34. Sanders, R.D. Biologic effects of nitrous oxide a mechanistic and toxicologic / R.D. Sanders, J. Weimann, M. Maze // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 109. – P. 707–722.
35. Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases / M. Chandrasekhar, P.V. Rekhadevi, N. Sailaja [et al.] // Mutagenesis. – 2006. – № 4. – P. 249–254.
36. Грицан, А.И. Низкоточная ингаляционная анестезия на основе севофлурана в акушерстве : Методические рекомендации / Г.В. Грицан, Е.Н. Сивков, А.И. Колесник. – Красноярск, 2006. – 25 с.
37. Devroe, S. General anesthesia for caesarean section / S. Devroe, M. Van de Velde, S. Rex // Curr Opin Anaesthesiol. – 2015. – Vol. 28, N 3. – P. 240–246.
38. Murdoch, H. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice / H. Murdoch, M. Scrutton, C.H. Laxton // Int J Obstet Anesth. – 2013. – Vol. 22, N 1. – P. 31–35.
39. A Survey on the adequacy of depth of anaesthesia with bispectral index and isolated forearm technique in elective Caesarean section under general anaesthesia

- with sevoflurane / F. Zand, S.M. Hadavi, A. Chohedri, P. Sabetian // Br J Anaesth. – 2014. – Vol. 112, N 5. – P. 871–878.
40. Вальдман, А.В. Центральные механизмы боли / А.В. Вальдман, Ю.Д. Игнатов. – Л.: Наука, 1976. – 194 с.
41. Калюжный, Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности / Л.В. Калюжный. – М.: Медицина, 1984. – 211 с.
42. Melzack, R. From the gate to the neuromatrix / R. Melzack // Pain. – 1999. – Vol. 82, Suppl. – P. S121–S126.
43. Chapman, C.R. Sensory decision theory methods in pain research: A reply to Rollman / C.R. Chapman // Pain. – 1977. – Vol. 3. – P. 295–305.
44. Bonica, J.J. Definitions and taxonomy of pain / J.J. Bonica // The management of pain / ed. J.J. Bonica. – 2<sup>nd</sup> ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. – P. 18–27.
45. Lowe, N.K. The Pain and Discomfort of Labor and Birth / N.K. Lowe // Clinical Issues. – 1996. – Vol. 25, N 1. – P. 82–92.
46. Maternal satisfaction as an outcome criterion in research on labor analgesia: data analysis from the recent literature / Dualé C., Nicolas-Courbon A., Gerbaud L. [et al.] // Clin. J. Pain. – 2015. – Vol. 31, N 3. – P. 235–246.
47. Assessment of pain associated with childbirth: Women's perspectives, preferences and solutions / L.E. Jones, L.Y. Whitburn, M.A. Davey, R. Small // Midwifery. – 2015. – Vol. 31, N 7. – P. 708–712.
48. Carvalho, B. Measuring the labor pain experience: delivery still far off / B. Carvalho, S.E. Cohen // Int J Obstet Anesth. – 2013. – Vol. 22. – P. 6–9.
49. Bundsen, P. Pain relief during delivery. An evaluation of conventional methods / P. Bundsen, L.E. Peterson, U. Selstam // Acta Obstet Gynecol Scand. – 1982. – Vol. 61, N 4. – P. 289–297.
50. Bundsen, P. Subjective results of analgesia during labor — a questionnaire / P. Bundsen // Lakartidningen. – 1975. – Vol. 72, N 3. – P. 129–132.
51. Nettelbladt, P. The significance of reported childbirth pain / P. Nettelbladt, C.F. Fagerström, N. Uddenberg // J Psychosom Res. – 1976. – Vol. 20, N 3. – P. 215–221.

52. Hardy, J.D. Studies on pain: measurements of pain intensity in childbirth / J.D. Hardy, C.T. Javert // *J Clin Invest.* – 1949. – Vol. 28, N 1. – P. 153–162.
53. Melzack, R. The short-form McGill Pain Questionnaire / R. Melzack // *Pain.* – 1987. – Vol. 30, N 2. – P. 191–197.
54. Melzack, R. The McGill pain questionnaire: from description to measurement / R. Melzack // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103, N 1. – P. 199–202.
55. Labour is still painful after prepared childbirth training / R. Melzack, P. Taenzer, P. Feldman, R.A. Kinch // *Can Med Assoc J.* – 1981. – Vol. 125, N 4. – P. 357–363.
56. Melzack, R. Experimental phantom limbs / R. Melzack, P.R. Bromage // *Exp Neurol.* – 1973. – Vol. 39, N 2. – P. 261–269.
57. Mount, B.M. The management of intractable pain in patients with advanced malignant disease / B.M. Mount, R. Melzack, K.J. Mackinnon // *Trans Am Assoc Genitourin Surg.* – 1977. – Vol. 69. – P. 84–91.
58. Melzack, R. Relief of dental pain by ice massage of either hand or the contralateral arm / R. Melzack, K.C. Bentley // *J Can Dent Assoc.* – 1983. – Vol. 49, N 4. – P. 257–260.
59. Melzack, R. Acute pain in an emergency clinic: latency of onset and descriptor patterns related to different injuries / R. Melzack, P.D. Wall, T.C. Ty // *Pain.* – 1982. – Vol. 14, N 1. – P. 33–43.
60. Kaltz, J. The McGill Pain Questionnaire. Development, psychometric properties, and usefulness of the long for, short form and short form-2 / J. Kaltz, R. Melzack // *Handbook of Pain Assessment* / D.C. Turk, R. Melzack, eds. – 3<sup>rd</sup> ed. – New York: The Guilford Press, 2011. – P. 45–66.
61. Carvalho, B. Moving Beyond the 0–10 Scale for Labor Pain Measurement / B. Carvalho, J.M. Mhyre // *Anesth Analg.* – 2016. – Vol. 123, N 6. – P. 1351–1353.
62. Severity of labour pain: influence of physical as well as psychologic variables / R. Melzack, R. Kinch, P. Dobkin [et al.] // *Can Med Assoc J.* – 1984. – Vol. 130. – P. 579.

63. Melzack, R. Low-back pain during labor / R. Melzack, D. Schaffelberg // Am J Obstet Gynecol. – 1987. – Vol. 156. – P. 901–905.
64. How women view postepisiotomy pain / A.E. Reading, C.M. Sledmere, D.N. Cox [et al.] // Br Med J. – 1982. – Vol. 284, N 6311. – P. 243–246.
65. Bonica, J.J. Obstetric Analgesia and Anesthesia / J.J. Bonica // The nature of pain in parturition: Pain Relief and Anesthesia in Obstetrics / A. Van Zundert, G.W. Ostheimer. – New York, Churchill Livingstone, 1996. – P. 32.
66. Melzack, R. Labor pain: effect of maternal position on front and back pain / R. Melzack, E. Belanger, R. Lacroix // J. Pain Sympt. Manag. – 1991. – Vol. 6, N 8. – P. 476–480.
67. Roberts, J. Maternal positions in labor: analysis in relation to comfort and efficiency / J. Roberts, L. Melasanos, C. Mendez-Batter // Birth Defects (Orig. Art. Ser.). – 1981. – Vol. 17. – P. 97–128.
68. The study of predicting role of personality traits in the perception of labor pain / P. Yadollahi, Z. Khalaginia, A. Vedadhir [et al.] // Iran J Nurs Midwifery Res. – 2014. – Vol. 19, N 7, Suppl. 1. – P. S97–S102.
69. The Angle Labor Pain Questionnaire: Reliability, Validity, Sensitivity to Change and Responsiveness during Early Active Labor with out Pain Relief / P. Angle, C. Kurtz-Landy, J. Djordjevic // Clinical Journal of Pain. – 2017. – Vol. 33, N 2. – P. 132–141.
70. Multidimensional evaluation of pain during early and late labor: a comparison of nulliparous and multiparous women / G. Capogna, M. Camorcio, S. Stirparo [et al.] // Int J Obstet Anesth. – 2010. – Vol. 19. – P. 167–170.
71. Lowe, N.K. Critical predictors of sensory and affective pain during four phases of labor / N.K. Lowe // Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology. – 1991. – Vol. 12. – P. 193–208.
72. Melzack, R. Labour pain as a model of acute pain / R. Melzack // Pain. – 1993. – Vol. 53, N 2. – P. 117–120.

73. Correlation between subjective labour pain and uterine contractions: A clinical study / O. Corli, E. Grossi, G. Roma, G.B. Battagliarin // Pain. – 1986. – Vol. 26. – P. 53–60.
74. Brown, A. Maternal experience of musculoskeletal pain during pregnancy and birth outcomes: Significance of lower back and pelvic pain [Электронный ресурс] / A. Brown, R. Johnston // Midwifery. – 2013. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2013.01.002i>.
75. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / X.X. Ding, Y.L. Wu, S.J. Xu [et al.] // J Affect Disord. – 2014. – Vol. 159. – P. 103–110.
76. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: a systematic review / A. Staneva, F. Bogossian, M. Pritchard, A. Wittkowski // Women Birth. – 2015. – Vol. 28. – P. 179–193.
77. The impact of perceived maternal stress and other psychosocial risk factors on pregnancy complications / N. Roy-Matton, J. Moutquin, C. Brown [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2011. – Vol. 33, N 4. – P. 344–352.
78. Anxiety disorders before birth and self-perceived distress during pregnancy: associations with maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes / J. Martini, S. Knappe, K. Beesdo-Baum [et al.] // Early Hum Dev. – 2010. – Vol. 86, N 5. – P. 305–310.
79. Dunkel Schetter, C. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice / C. Dunkel Schetter, L. Tanner // Curr Opin Psychiatry. – 2012. – Vol. 25. – P. 141–148.
80. Brownridge, P. The nature and consequences of childbirth pain / P. Brownridge // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 1995. – Vol. 59. – P. S9–S15.
81. Liou, S.R. Effects of prenatal maternal mental distress on birth outcomes / S.R. Liou, P. Wang, C.Y. Cheng // Women Birth. – 2016. – Vol. 29, N 4. – P. 376–380.

82. Pregnancy-related pelvic girdle pain: guidance for health professionals / Association of Chartered Physiotherapists in Women's Health (ACPWH). [Электронный ресурс]. – 2007. – Режим доступа: [http://www.acpwh.org.uk/docs/ACPWHPGP\\_HP.pdf](http://www.acpwh.org.uk/docs/ACPWHPGP_HP.pdf).
83. Fenwick, L. Maternal positioning to prevent or alleviate dystocia in labour / L. Fenwick, P. Simkin // Clinical Obstetrics and Gynecology. – 1987. – Vol. 30. – P. 83–89.
84. Zwelling, E. Overcoming the challenges: maternal movement and positioning to facilitate labour progress / E. Zwelling // MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing. – 2010. – Vol. 15. – P. 72–78.
85. Golay, J. The squatting position for the second stage of labour: effects on labour and on maternal and fetal well-being / J. Golay, S. Vedam, L. Sorger // Birth. – 1993. – Vol. 20. – P. 73–78.
86. Bianchi, A. Labour support during second stage labour for women with epidurals / A. Bianchi, E. Adams // Nursing for Women's Health. – 2009. – Vol. 13. – P. 38–47.
87. Anim-Somuah, M. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour / M. Anim-Somuah, R.M. Smyth, L. Jones // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – Vol. 12. – P. CD000331.
88. Stewart, D.E. Psychiatric symptoms following attempted natural childbirth / D.E. Stewart // Can. Med. Assoc. J. – 1982. – Vol. 127. – P. 713–716.
89. Blanks, A.M. The role of oxytocin in parturition / A.M. Blanks, S. Thornton // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2003. – Vol. 110. – P. 46–51.
90. Association between preoperative maternal anxiety and neonatal outcomes: a prospective observational study / T. Sahin, E. Gulec, M. Sarac Ahrazoglu, S. Tetiker // J Clin Anesth. – 2016. – Vol. 33. – P. 123–126.
91. Pregnancy anxiety: A systematic review of current scales / R.J. Brunton, R. Dryer, A. Saliba, J. Kohlhoff // J Affect Disord. – 2015. – Vol. 176. – P. 24–34.

92. Floris, L. Association between anxiety and pain in the latent phase of labour upon admission to the maternity hospital: A prospective, descriptive study / L. Floris, O. Irion // *Journal of Health Psychology*. – 2015. – Vol. 20, N 4. – P. 446–455.
93. Epidural labor analgesia is associated with a decreased risk of postpartum depression: a prospective cohort study / T. Ding, D.X. Wang, Y. Qu [et al.] // *Anesth Analg*. – 2014. – Vol. 119. – P. 383–392.
94. Carvalho, B. A prospective observational study evaluating the ability of prelabor psychological tests to predict labor pain, epidural analgesic consumption, and maternal satisfaction / B. Carvalho, M. Zheng, L. Aiono-Le Tagaloa // *Anesth Analg*. – 2014. – Vol. 119. – P. 632–640.
95. Berentson-Shaw, J. Do self-efficacy beliefs predict the primiparous labour and birth experience? A longitudinal study / J. Berentson-Shaw, K. Scott, P. Jose // *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. – 2009. – Vol. 27. – P. 357–373.
96. Ip, W.Y. An educational intervention to improve women's ability to cope with childbirth / W.Y. Ip, C.S. Tang, W.B. Goggins // *J Clin Nurs*. – 2009. – Vol. 18, N 15. – P. 2125–2135.
97. Vollrath, M. Personality and stress / M. Vollrath // *Scandinavian Journal of Psychology*. – 2001. – Vol. 42. – P. 335–347.
98. Wisner, K.L. Double duty: does epidural labor analgesia reduce both pain and postpartum depression? / K.L. Wisner, C.S. Stika, C.T. Clark // *Anesth Analg*. – 2014. – Vol. 119. – P. 219–221.
99. Van der Gucht, N. Women's experiences of coping with pain during childbirth: a critical review of qualitative research / N. Van der Gucht, K. Lewis // *Midwifery*. – 2015. – Vol. 31, N 3. – P. 349–358.
100. Continuous support for women during childbirth / E. Hodnett, S. Gates, G. Hofmeyr [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – Issue 2. – P. CD003766.
101. Janssen, P.A. Womens experience with early labour management at home vs. inhospital: A randomized controlled trial / P.A. Janssen, S.L. Desmarais // *Midwifery* 2013. – Vol. 29, N 3. – P. 190–194.

102. Niven, C. A study of labour pain using the McGill pain questionnaire / C. Niven, K.W. Gijsbers // Social Science and Medicine. – 1984. – Vol. 19. – P. 1347–1351.
103. Arendt, K.W. The 2015 Gerard W. Ostheimer Lecture: What's New in Labor Analgesia and Cesarean Delivery / K.W. Arendt // Anesth Analg. – 2016. – Vol. 122. – P. 1524–1531.
104. Attachment styles, pain, and the consumption of analgesics during labor: a prospective observational study / J.M. Costa-Martins, M. Pereira, H. Martins [et al.] // J Pain. – 2014. – Vol. 15. – P. 304–311.
105. Women's experiences of labour pain and the role of the mind: an exploratory study / L. Whitburn, L. Jones, M. Davey, R. Small // Midwifery. – 2014. – Vol. 30, N 9. – P. 1029–1035.
106. Rachmawati, I. Maternal reflection on labour pain management and influencing factors / I. Rachmawati // British Journal of Midwifery. – 2012. – Vol. 20. – P. 263–270.
107. Pearson, M. Effectiveness of search strategies for qualitative research about barriers and facilitators of program delivery / M. Pearson, T. Moxham, K. Ashton // Evaluation and the Health Professions. – 2011. – Vol. 34. – P. 297–308.
108. Morse, J.M. Home birth and hospital deliveries. A comparison of the perceived painfulness of parturition / J.M. Morse, C. Park // Research in Nursing & Health. – 1988. – Vol. 11. – P. 175–181
109. Padfield, D. Encountering Pain: Hearing, seeing, speaking / D. Padfield, J.M. Zakrzewska. – London: UCL Press, 2021. – 225 p.
110. Tingaker, B.K. Changes in uterine innervation in pregnancy and during labour / B.K. Tingaker, L. Irestedt // Curr Opin Anesthesiol. – 2010. – Vol. 23, N 3. – P. 300–303.
111. Bonica, J.J. Labour pain: Textbook of Pain / J.J. Bonica, H.S. Chadwick; eds. P.D. Wall, R. Melzack. – New York: Churchill Livingstone, 1989. – P. 482–499.
112. Pain evoked by distension of the uterine cervix in women with dysmenorrhea: evidence for central sensitization / L. Arendt-Nielsen, H. Madsen, J. Jarrell [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2014. – Vol. 93, N 8. – P. 741–748.

113. Garfield, R.E. Physiology and electrical activity of uterine contractions / Garfield R.E, Maner W.L. // *Semin Cell Dev Biol.* – 2007. – Vol. 18, N 3. – P. 289–295.
114. Ness, T.J. Visceral Pain – A Review of experimental studies / T.J. Ness, G.F. Gebhart // *Pain.* – 1990. – Vol. 41, N 2. – P. 167–234.
115. Eisenach J. Neurophysiology of labour pain [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: [http://www.esahq.org/~media/ESA/Files/Refresher\\_Courses/2010/Neurophysiology of labour pain \(2010\).ashx](http://www.esahq.org/~media/ESA/Files/Refresher_Courses/2010/Neurophysiology%20of%20labour%20pain%20(2010).ashx).
116. Bonica, J.J. The pain of childbirth / J.J. Bonica, & McDonald J. S. // *The management of pain* / J.J. Bonica (ed.). – 2<sup>nd</sup> ed. – Philadelphia: Lea and Febiger, 1990. – P. 1313–1343.
117. Hector, N. Mitchell Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility / N. Hector, B.F. Aguilar // *Human Reproduction Update.* – 2010. – Vol. 16, N 6. – P. 725–744.
118. Kenneth, L. Brueggemann. Labour pains: giving birth to new mechanisms for the regulation of myometrial contractility / L. Kenneth, L.I. Byron // *J Physiol.* – 2009. – Vol. 587, N 10. – P. 2109–2110.
119. Eltzchig, H.K. Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery / H.K. Eltzchig, E.S. Lieberman, W.R. Camann // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348, N 4. – P. 319–332.
120. Labor, S. The Pain of Labour / S. Labor, S. Maguire // *British Journal of Pain.* – 2008. – Vol. 2, N 2. – P. 15–19.
121. Sandkuhler, J. Learning and memory in pain pathways / J. Sandkuhler // *Pain.* – 2000. – Vol. 88, N 2. – P. 113–118.
122. Blackburn, S.T. Maternal, fetal, & neonatal physiology: A clinical perspective / S.T. Blackburn. – 2<sup>nd</sup> ed. – St. Louis, MO: Elsevier Science, 2003. – 781 p.
123. A novel method to quantify histochemical changes throughout the mediolateral axis of the substantia gelatinosa after spared nerve injury: characterization with TRPV1 and substance P / G. Corder, A. Siegel, A.B. Intondi [et al.] // *J Pain.* – 2010. – Vol. 11, N 4. – P. 388–398.

124. Auvray, M. The sensory-discriminative and affective-motivational aspects of pain / M. Auvray, E. Myin, C. Spence // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2010. –Vol. 34, N 2. – P. 214–223.
125. Yang, Y. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis / Y. Yang, A. Raine // *Psychiatry Research.* – 2009. – Vol. 174, N 2. – P. 81–88.
126. Alvarez, J.A. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review / J.A. Alvarez, E. Emory // *Neuropsychology Review.* – 2006. – Vol. 16, N 1. – P. 17–42.
127. Millan, M.J. The induction of pain: An integrative review / M.J. Millan // *Prog Neurobiol.* – 1999. – Vol. 57, N 1. – P. 1–164.
128. Вейн, А.М. Я. Боль и обезболивание / А.М. Вейн, М.Я. Авруцкий. – М.: Медицина, 1997. – 280 с.
129. Melzack, R. Pain mechanisms: a new theory / R. Melzack, P.D. Wall // *Science.* – 1965. – Vol. 150, N 3699. – P. 971–979.
130. Melzack, R. Pain: An overview / R. Melzack // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, N 1964. – P. 1607–1609.
131. Douglas, S.D. Substance P and sickle cell disease-a marker for pain and novel therapeutic approaches / S.D. Douglas // *Br J Haematol.* – 2016. –Vol. 175, N 2. – P. 187–188.
132. Interaction of calcitonin gene related peptide (CGRP) and substance P (SP) in human skin / T. Schlereth, J. Schukraft, H.H. Krämer-Best [et al.] // *Neuropeptides.* – 2016. – Vol. 59. – P. 57–62.
133. Loyd, D.R. The Role of the Periaqueductal Gray in the Modulation of Pain in Males and Females: Are the Anatomy and Physiology Really that Different? / D.R. Loyd, A.Z. Murphy // *Neural Plasticity.* – 2009. – Vol. 2009. – P. 1–12.
134. Millan, M.J. Descending control of pain / M.J. Millan // *Prog Neurobiol.* – 2002. – Vol. 66, N 6. – P. 355–474.
135. New Labor Pain Treatment Options / V. Kooyalamudi, G. Sidhu, E.M. Cornett [et al.] // *Curr Pain Headache Rep.* – 2016. – Vol. 20, N 2. – P. 11.

136. Ekblom, A. Pain mechanisms: Anatomy and physiology / A. Ekblom, M. Rydh-Rinder // Rawal N. Management of acute and chronic pain. – London (UK): BMJ Books, 1998. – 240 p.
137. beta-Endorphin in obstetric analgesia / T. Oyama, A. Matsuki, T. Taneichi [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1980. – Vol. 137, N 5. – P. 613–616.
138. Palatiniuk, R.J. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents / R.J. Palatiniuk, S.M. Schnider, E.I. Eger // Anesthesiology. – 1974. – Vol. 41, N 1. – P. 82–83.
139. Xin, Q. The analgesic effects of oxytocin in the peripheral and central nervous system / Q. Xin, B. Bai, W. Liu // Neurochemistry International. – 2017. – Vol. 103. – P. 57–64.
140. Successful Pain Management with Epidural Oxytocin / M. Condes-Lara, H. Zayas-Gonzalez, A. Manzano-Garcia [et al.] // CNS Neurosci Ther. – 2016. – Vol. 22, N 6. – P. 532–534.
141. Hobo, S. Oxytocin inhibits the membrane depolarization-induced increase in intracellular calcium in capsaicin sensitive sensory neurons: a peripheral mechanism of analgesic action / S. Hobo, K. Hayashida, J.C. Eisenach // Anesth Analg. – 2012. – Vol. 114. – P. 442–449.
142. Reversal of peripheral nerve injury-induced hypersensitivity in the postpartum period: role of spinal oxytocin / S. Gutierrez, B. Liu, K. Hayashida [et al.] // Anesthesiology. – 2013. – Vol. 118. – P. 152–159.
143. Breton, J.D. Antinociceptive action of oxytocin involves inhibition of potassium channel currents in lamina II neurons of the rat spinal cord / J.D. Breton, P. Poisbeau, P. Darbon // Mol Pain. – 2009. – Vol. 5. – P. 1–12.
144. Oxytocin-induced antinociception in the spinal cord is mediated by a subpopulation of glutamatergic neurons in lamina I-II which amplify GABAergic inhibition / J.D. Breton, P. Veinante, S. Uhl-Bronner [et al.] // Mol Pain. – 2008. – Vol. 4. – P. 19.
145. Hypothalamospinal oxytocinergic antinociception is mediated by GABAergic and opiate neurons that reduce A-delta and C fiber primary afferent excitation of spinal

- cord cells / M. Condes-Lara, G. Rojas-Piloni, G. Martinez-Lorenzana [et al.] // BrainRes. – 2009. – Vol. 1247. – P. 38–49.
146. Direct hypothalamo-autonomic connections / C.B. Saper, A.D. Loewy, L.W. Swanson, W.M. Cowan // Brain Res. – 1976. – Vol. 117, N 2. – P. 305–312.
147. Oxytocin in the rat caudate nucleus influences pain modulation / J. Yang, Y.J. Pan, Y. Zhao [et al.] // Peptides. – 2011. – Vol. 32, N 10. – P. 2104–2107.
148. Central administration of oxytocin reduces hyperalgesia in mice: implication for cannabinoid and opioid systems / R. Russo, G. D'Agostino, G. Mattace Raso [et al.] // Peptides. – 2012. – Vol. 38. – P. 81–88.
149. Yu, S.Q. Involvement of oxytocin in spinal antinociception in rats with inflammation / S.Q. Yu, T. Lundeberg, L.C. Yu // Brain Res. – 2003. – Vol. 983. – P. 13–22.
150. Engle, M.P. Intrathecal oxytocin inhibits visceromotor reflex and spinal neuronal responses to noxious distention of the rat urinary bladder / M.P. Engle, T.J. Ness, M.T. Robbins // Reg Anesth Pain Med. – 2012. – Vol. 37. – P. 515–520.
151. Modulation of GABA-activated currents by oxytocin in rat dorsal root ganglion neurons / Z.J. Tan, J.B. Wei, Z.W. Li [et al.] // Sheng Li Xue Bao. 2000. – Vol. 52. – P. 381–384.
152. Juif, P.E. Neurohormonal effects of oxytocin and vasopressin receptor agonists on spinal pain processing in male rats / P.E. Juif, P. Poisbeau // Pain. 2013. – Vol. 154. – P. 1449–1456.
153. Littleford, J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review / J. Littleford // Can J Anesth. – 2004. – Vol. 51, N 6. – P. 586–609.
154. Caton, D. The history of obstetric anesthesia / D. Caton // Obstetric Anesthesia, Principles and Practice / D.H. Chestnut (ed.). – 2<sup>nd</sup> ed. – New York: Mosby, 1999. – P. 1–13.
155. Maternal carbon dioxide level during labor and its possible effect on fetal cerebral oxygenation: mini review / T. Tomimatsu, A. Kakigano, K. Mimura [et al.] // Obstet Gynaecol Res. – 2013. – Vol. 39, N 1. – P. 1–6.

156. Stress-induced decrease of uterine blood flow in sheep is mediated by alpha 1-adrenergic receptors / M. Dreiling, S. Bischoff, R. Schiffner [et al.] // Stress. – 2016. – Vol. 19, N 5. – P. 547–551.
157. Role of catecholamines in maternal-fetal stress transfer in sheep / F. Rakers, S. Bischoff, R. Schiffner [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 213, N 5. – P. 684–689.
158. Reynolds, F. Labour analgesia and the baby: good news is no news / F. Reynolds // Int J Obstet Anesth. – 2011. – Vol. 20. – P. 38–50.
159. Smith, S.P. Drugs in anaesthesia and intensive care / S.P. Smith, M. Scarth. – 5<sup>th</sup> ed. – Oxford University Press, 2016. – 390 p.
160. A comparison of intramuscular diamorphine and intramuscular pethidine for labour analgesia: a two-centre randomised blinded controlled trial / M.Y.K. Wee, J.P. Tuckey, P.W. Thomas, S. Burnard // BJOG. – 2014. – Vol. 121, N 4. – P. 447–456.
161. A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanil analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women / D. Stocki, I. Matot, S. Einav [et al.] // Anesth Analg. – 2014. – Vol. 118, N 3. – P. 589–97.
162. Markley, J.C. Non-Neuraxial Labor Analgesia: Options / J.C. Markley, M.D. Rollins // Clin Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 60, N 2. – P. 350–364.
163. Phillips, S.N. Parenteral opioid analgesia: Does it still have a role? // S.N. Phillips, R. Fernando, T. Girard // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2017. – Vol. 31, N 1. – P. 3–14.
164. Opioids and immune modulation: More questions than answers / M. Al-Hashimi, S.W.M. Scott, J.P. Thompson, D.G. Lambert // Br J Anaesth. – 2013. – Vol. 111, N 1. – P. 80–88.
165. Therese Dowswell Parenteral opioids for maternal pain management in labour / R. Ullman, L.A. Smith, E. Burns, R. Mori // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Vol. 9. – P. CD007396.

166. Maternal kinetics and transplacental passage of pethidine during labour / G. Tomson, R.I. Garle, B. Thalme [et al.] // Br J Clin Pharmacol. – 1982. – Vol. 13. – P. 653–659.
167. Maternal and neonatal disposition of pethidine in childbirth – a study using quantitative gas chromatography-mass spectrometry / J. Caldwell, L.A. Wakile, L.J. Notarianni [et al.] // Life Sci. – 1978. – Vol. 22. – P. 589–596.
168. Disposition of meperidine and normeperidine following multiple doses during labor. II. Fetus and neonate / B.R. Kuhnert, P.M. Kuhnert, E.H. Philipson, C.D. Syracuse // Am J Obstet Gynecol. – 1985. – Vol. 151. – P. 410–415.
169. Meperidine for uterine dystocia and its effect on duration of labor and neonatal acid-base status: a randomized clinical trial / T.A. El-Refaie, M.M. El-Said, A.A. Shoukry [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2012. – Vol. 38, N 2. – P. 383–289.
170. Intravenous infusion of paracetamol versus intravenous pethidine as an intrapartum analgesic in the first stage of labor / A.E. Elbohoty, H. Abd-Elrazek, M. Abd-El-Gawad [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2012. – Vol. 118, N 1. – P. 7–10.
171. Efficacy and Effects of Parenteral Pethidine or Meptazinol and Regional Analgesia for Pain Relief during Delivery. A Comparative Observational Study / J. Singer, A. Jank, S. Amara [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2016. – Vol. 76, N 9. – P. 964–971.
172. Leong, W.L. A comparison between remifentanil and meperidine for labor analgesia: a systematic review / W.L. Leong, B.L. Sng, A.T. Sia // Anesth Analg. – 2011. – Vol. 113, N 4. – P. 818–825.
173. A comparison of fentanyl with pethidine for pain relief during childbirth: a randomised controlled trial / J. Fleet, I. Belan, M.J. Jones [et al.] // BJOG. – 2015. – Vol. 122, N 7. – P. 983–992.
174. Perinatal outcomes: intravenous patient-controlled fentanyl versus no analgesia in labor / K. Miyakoshi, M. Tanaka, H. Morisaki [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2013. – Vol. 39. – P. 783–789.

175. Maternal Epidural Fentanyl Administered for Labor Analgesia Is Found in Neonatal Urine 24 Hours After Birth / A. Moore, A. el-Bahrawy, R. Hatzakorzian, W. Li-Pi-Shan // Breastfeed Med. – 2016. – Vol. 11, N 1. – P. 40–41.
176. Neonatal safety of maternal fentanyl during labour / M. Kokki, S. Westeren-Punnonen, H. Hautajärvi [et al.] // Br J Anaesth. – 2015. – Vol. 115, N 4. – P. 636–638.
177. Caton, D. Anesthesia for childbirth: controversy and change / D. Caton, M.A. Frölich, T.Y. Euliano // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 186. – P. S25–S30.
178. Kelly, A. The Optimal Pain Management Approach for a Laboring Patient: A Review of Current Literature / A. Kelly, Q. Tran // Cureus. – 2017. – Vol. 9, N 5. – P. e1240.
179. Fetal effects of combined spinal-epidural vs epidural labour analgesia: a prospective, randomised double-blind study / N.P. Patel, N. El-Wahab, R. Fernando [et al.] // Anaesthesia. – 2014. – Vol. 69, N 5. – P. 458–467.
180. Segal, S. The tocolytic effect of catecholamines in the gravid rat uterus / S. Segal, A.N. Csavoy, S. Datta // Anesthesia and Analgesia. – 1998. – Vol. 87: 864–9.
181. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes / P. Sultan, C. Murphy, S. Halpern, B. Carvalho // Can J Anaesth. – 2013. – Vol. 60. – P. 840–854.
182. Gimovsky, A.C. Prolonged second stage in nulliparous with epidurals: a systematic review / A.C. Gimovsky, J. Guarante, V. Berghella // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, N 4. – P. 461–465.
183. Anwar, S. Effect of epidural analgesia on labor and its outcomes / S. Anwar, M.W. Anwar, S. Ahmad // J Ayub Med Coll Abbottabad. – 2015. – Vol. 27. – P. 146–150.
184. Effects of epidural analgesia on labor length, instrumental delivery, and outcome / J. Hasegawa, A. Farina, G. Turchi [et al.] // J Anesth. – 2013. – Vol. 27. – P. 43–47.

185. The effect of adding a background infusion to patient-controlled epidural labor analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Heesen, J. Böhmer, S. Klöhr [et al.] // *Anesth Analg.* – 2015. – Vol. 121, N 1. – P. 149–158.
186. Generalisability of randomised trials of the programmed intermittent epidural bolus technique for maintenance of labour analgesia: a prospective single centre cohort study / L. Gabriel, J. Young, I. Hoesli [et al.] // *British Journal of Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 123, N 2. – P. e434–e441.
187. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for pain relief during termination of pregnancy: a prospective, double-blind, randomized trial / U. Leone Roberti Maggiore, R. Silanos, S. Carlevaro [et al.] // *Int J Obstet Anesth.* – 2016. – Vol. 25. – P. 37–44.
188. Schneider, H. Mütterliche und kindliche Risiken der protrahierten Geburt / H. Schneider // *Gynäkologe.* – 1998. – Vol. 31. – P. 734–737.
189. Sharpe, E.E. Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever / E.E. Sharpe, K.W. Arendt // *Clin Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 60, N 2. – P. 365–374.
190. Anaesthesia and breast-feeding: should breast-feeding be discouraged? / P. Kranke, T. Frambach, P. Schelling [et al.] // *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* – 2011. – Vol. 46, N 5. – P. 304–311.
191. Rae, S. So just who was James “Young” Simpson? / S. Rae, J. Wildsmith // *British Journal of Anaesthesia.* – 1997. – Vol. 79. – P. 271–273.
192. Richards, W. Stanislav Klikovich (1853–1910). Pioneer of nitrous oxide and oxygen analgesia / W. Richards, G.D. Parbrook, J. Wilson // *Anaesthesia.* – 1976. – Vol. 31, N 7. – P. 933–940.
193. Minnitt, R. Self-administered anaesthesia in childbirth / R. Minnitt // *British Medical Journal.* – 1934. – Vol. 1. – P. 501–503.
194. Enflurane analgesia in obstetrics / T.K. Abboud, S.M. Shnider, R.G. Wright [et al.] // *Anesthesia and Analgesia.* – 1981. – Vol. 60. – P. 133–137.
195. Desflurane analgesia for vaginal delivery / T.K. Abboud, F. Swart, J. Zhu [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* – 1995. – Vol. 39. – P. 259–261.

196. Eger, E.J. The pharmacology of inhaled anesthetics / E.J. Eger, J.B. Eisenkraft, R.B. Weiskopf. – 5<sup>th</sup> ed. – New Jersey: Healthcare Corporation, 2010. – 327 c.
197. Wee, M.Y.K. Isoflurane in labour / M.Y.K. Wee, M.A. Hasan, T.A. Thomas // Anaesthesia. – 1993. – Vol. 48. – P. 369–72.
198. Entonox for labor pain: a randomized placebo-controlled trial / H. Talebi, A. Nourozi, M. Jamilian [et al.] // Pakistan Journal of Biological Sciences. – 2009. – Vol. 12, N 17. – P. 1217–21.
199. Effects of continuous use of Entonox in comparison with intermittent method on obstetric outcomes: a randomized clinical trial / J. Agah, R. Baghani, S.H. Safiabadi Tali, Y. Tabarraei // J Pregnancy. – 2014. – Vol. 2014. – P. 245907.
200. Effect of Entonox on reducing the need for Pethidine and the Relevant Fetal and Maternal Complications for Painless Labor / A.S. Attar, A.S. Feizabadi, L. Jarahi [et al.] // Electron Physician. – 2016. – Vol. 8, N 12. – P. 3325–3332.
201. Doğru, H.Y. The oxidative/anti-oxidative effects of sevoflurane on reproductive system of females: An experimental study / H.Y. Doğru, İ. Benli, S. Doğru // Turk J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 14. – P. 228–232.
202. Morimoto, Y. Anesthesia and Neurotoxicity. – Springer Japan; 2017. – 167 p.
203. Istaphanous, G.K. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice / G.K. Istaphanous, J. Howard, X. Nan // Anesthesiology. – 2011. – Vol. 114. – P. 578–587.
204. Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis / A. Briner, M. De Roo, A. Dayer [et al.] // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 112. – P. 546–556.
205. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system / B.P. Head, H.H. Patel, I.R. Niesman [et al.] // Anesthesiology. – 2009. – Vol. 110. – P. 813–825.
206. Xenon and sevoflurane provide analgesia during labor and fetal brain protection in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia / T. Yang, L. Zhuang, A.M. Rei Fidalgo [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. e37020.

207. Pema, P.J. Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity / P.J. Pema, H.A. Horak, R.H. Wyatt // AJNR Am J Neuroradiol. – 1998. – Vol. 19. – P. 894–896.
208. Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel / K.H. Hoerauf, K.F. Schrogendorfer, G. Wiesner, [et al.] // Brit J Anaesth. – 1999. – Vol. 82. – P. 764–766.
209. Axelsson, G. Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives / G. Axelsson, G.Jr. Ahlborg, L. Bodin // Occupational and Environmental Medicine. – 1996. – Vol. 53, N 6. – P. 374–378.
210. Bodin, L. The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age / L. Bodin, G. Axelsson, G.Jr. Ahlborg // Epidemiology (Cambridge, Mass.). – 1999. – Vol. 10, N 4. – P. 429–436.
211. Boivin, J.F. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis / J.F. Boivin // Occupational and Environmental Medicine. – 1997. – Vol. 54, N 8. – P. 541–548.
212. Rooks, J.P. Safety and risks of nitrous oxide labor analgesia: a review / J.P. Rooks // Journal of Midwifery & Women's Health. – 2011. – Vol. 56, N 6. – P. 557–565.
213. Hospital work and fecundability / G. Zielhuis, S.J. Peelen, E.I. Florack, N. Roeleveld // Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. – 1999. – Vol. 25, Suppl 1. – P. 47–48.
214. СанПиН 2.1.3.2630-10 Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность (утв. Постановлением от 18.05.2010 № 58 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_104071](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104071).
215. Rosen, M.A. Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review / M.A. Rosen // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2002. – Vol. 186, 5 Suppl Nature. – P. S110–S126.
216. Photocatalytic Recyclers for Purification and Disinfection of Indoor Air in Medical Institutions / I.L. Balikhin, V.I. Berestenko, I.A. Domashnev [et al.] // Biomedical Engineering. – 2016. – Vol. 49, N 6. – P. 389.

217. Харченко, Ю.А. Адекватная оценка боли – залог её успешного лечения [Электронный ресурс] / Ю.А. Харченко, // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2014. – № 4 (5). – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1229>.
218. Curatolo, M. Assessment of regional analgesia in clinical practice and research / M. Curatolo, S. Petersen-Felix, L. Arendt-Nielsen // Br Med Bull. – 2005. – Vol. 71, N 1. – P. 61–76.
219. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone / M.A. Ramsay, T.M. Savege, B.R. Simpson, R. Goodwin // Br. Med. J. – 1974. – Vol. 2, N 5920. – P. 656–659.
220. Овечкин, А.М. Анальгезия и седация в интенсивной терапии / А.М. Овечкин // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 1. – С. 17–25.
221. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients / C.N. Sessler, M.S. Gosnell, M.J. Grap [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 166, N 10. – P. 1338–1344.
222. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – Изд. 2-е испр. и доп. – СПб., 2006. – 256 с.
223. Apgar, V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant (Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259) / V. Apgar // Anesth Analg. – 2015. – Vol. 120, N 5. – P. 1056–1059.
224. Пальчик, А.Б. Скрининг-схема оценки состояния нервной системы новорожденного / А.Б. Пальчик. – СПб.: Смысл, 1995. – 88 с.
225. The in-vitro effects of sevoflurane and desflurane on the contractility of pregnant human uterine muscle / R.J. Turnerf, M. Lambros, L. Kenway, S.P. Gatt // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2002. – Vol. 11, N 4. – P. 246–251.
226. Dalal, P.G. Safety of the breast-feeding infant after maternal anesthesia / P.G. Dalal, J. Bosak, Ch. Berlin // Paediatr Anaesth. – 2014. – Vol. 24, N 4. – P. 359–371.
227. Snoeck, M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia / M. Snoeck // Local Reg Anesth. – 2012. – Vol. 5. – P. 23–33.

228. Yurtlu, D.A. Ropivacaine, articaine or combination of ropivacaine and articaine for epidural anesthesia in cesarean section: a randomized, prospective, double-blinded study / D.A. Yurtlu, K. Kaya // *Braz J Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 63, N 1. – P. 85–91.
229. Знакомый незнакомец в созвездии местных анестетиков / К.А. Боженков, Е.М. Шифман, А.М. Оvezov [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 54–61
230. Epidural pain relief labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine / G. Lyons, M. Columb, R.C. Wilson, R.V. Johnson // *BJA.* – 1998. – Vol. 81, N 6. – P. 899–901.
231. Bajwa, S. Clinical Profile of Levobupivacaine in Regional Anesthesia: A Systematic Review / S. Bajwa, J. Kaur // *J Anaesthet Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 29, N 4. – P. 530–539.
232. Attri, J.P. Levobupivacaine for labor analgesia / J.P. Attri, R. Makhni, S. Sethi // *Anesth Essays Res.* – 2016. – Vol. 10, N 3. – P. 493–496.
233. Benhamou, D. A Randomized Sequential Allocation Study to Determine the Minimum Effective Analgesic Concentration of Levobupivacaine and Ropivacaine in Patients Receiving Epidural Analgesia for Labor / D. Benhamou, C. Ghosh, F. J Mercier // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 99. – P.1383–1386.
234. Nazir, M. Local anaesthetic drugs: adverse effects as reported through the ADROIT system in the UK / M. Nazir, A. Holdcroft // *Pharmacoepidemiology and drug safety.* – 2009. – Vol. 18. – P. 1000–1006.
235. Effect of Entonox for pain management in labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S.G. Sheyklo, S. Hajebrahimi, A. Moosavi [et al.] // *Electron Physician.* – 2017. – Vol. 9, N 12. – P. 6002–6009.
236. Simultaneous on-line monitoring of propofol and sevoflurane in balanced anesthesia by direct resistive heating gas chromatography / H. Dong, F.J. Zhang, F.Y. Wang [et al.] // *Journal of Chromatography A.* – 2017. – Vol. 1506. – P. 93–100.

237. Dyke, T.R. Radiofrequency and microwave spectrum of the hydrogen fluoride dimer; a nonrigid molecule / T.R. Dyke, B.J. Howard, W. Klemperer //The Journal of Chemical Physics. – 1972. – Vol. 56, N 5. – C. 2442–2454.
238. Sevofluran analgesia in obstetrics a pilot study / A. Toscano, C. Pancaro, S. Giovannoni [et al.] // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2003. – № 12. – P. 79–82.
239. Dixon, W.J. The up and down methods for small samples / W.J. Dixon // J Am Stat Soc. – 1965. – Vol. 60. – P. 967–978.
240. The Diamedica Draw-Over Vaporizer: a comparison of a new vaporizer with the Oxford Miniature Vaporizer / W.A. English, R. Tully, G.D. Muller, R.J.J. Eltringham // Anaesthesia. – 2009. – Vol. 64. – P. 84–92.
241. Sevonox Study A Comparison of 0.8% Sevoflurane & Entonox for Labour Analgesia / K.W.S. Ng, Y. Chan, I.I. Shariffuddin [et al.] // Anesthesia & Analgesia: Abstract PR210. – 2016. – Vol. 123, Suppl – P. 265–266.
242. Tallent, R. Evaluation of a novel waste anaesthetic gas scavenger device for use during recovery from anaesthesia / R. Tallent, J. Corcoran, J. Sebastian // Anaesthesia. – 2018. – Vol. 73, N 1. – P. 59–64.
243. Photocatalytic purification of volatile organic compounds in indoor air: a literature review / J. Mo, Y. Zhang, Q. Xu [et al.] // Atmospheric Environment. – 2009. – Vol. 43, N 14. – P. 2229–2246.
244. Zhong, L. Photocatalytic air cleaners and materials technologies – Abilities and limitations / L. Zhong, F. Haghighat // Building and Environment. – 2015. – Vol. 91. – P. 191–203.
245. Дегтярёв, Е.Н. Уровень альфа-амилазы слюны как показатель стресса у беременных / Е.Н. Дегтярёв, Е.М. Шифман, Г.П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 22–28.
246. Assessment of salivary amylase as a stress biomarker in pregnant patients / J. Guglielminotti, M. Dehoux, F. Mentre' [et al.] // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2012. – Vol. 21. – P. 35–39.

247. Lorentz, K. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC method for alpha-amylase (1,4-alpha-D-glucan 4-glucanohydrolase, EC 3.2.1.1). International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Committee on Enzymes / K. Lorentz // Clin Chem Lab Med. – 1998. – Vol. 36. – P. 185–203.
248. Cahill, C.M. Attenuation of hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain after intrathecal pre- or post-treatment with a neurokinin-1 antagonist / C.M. Cahill, T.J.Coderre // Pain. – 2002. – Vol. 95. – P. 277–285.
249. Multimodal use of calcitonin gene-related peptide and substance P in itch and acute pain uncovered by the elimination of vesicular glutamate transporter 2 from transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 neurons / K. Rogoz, H.H. Andersen, M.C. Lagerström, K. Kullander // J Neurosci. – 2014. – Vol. 34, N 42. – P. 14055–14068.
250. The relationship between salivary biomarkers and state-trait anxiety inventory score under mental arithmetic stress: a pilot study / Y. Noto, T. Sato, M. Kudo [et al.] // Anesth Analg. – 2005. – Vol. 101, N 6. – P. 1873–1876.
251. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P / C. De Felipe, J.F. Herrero, J.A. O'Brien [et al.] // Nature. – 1998. – Vol. 392, N 6674. – P. 394–397.
252. Intravenous Administration of Substance P Attenuates Mechanical Allodynia Following Nerve Injury by Regulating Neuropathic Pain-Related Factors / E. Chung, T.G. Yoon, S. Kim [et al.] // Biomol Ther (Seoul). – 2017. – Vol. 25, N 3. – P. 259–265.
253. Goldstein, D.S. Differential responses of components of the autonomic nervous system / D.S. Goldstein // Handb Clin Neurol. – 2013. – Vol. 117. – P. 13–22.
254. Rohleder, N. Determinants of salivary alpha-amylase in humans and methodological considerations / N. Rohleder, U.M. Nater // Psychoneuroendocrinology. – 2009. – Vol. 34. – P. 469–485.
255. Halpern, S.H. Patient-controlled epidural analgesia for labor / S.H. Halpern, B. Carvalho // Anesth Analg. – 2009. – Vol. 108, N 3. – P. 921–928.

256. Onuoha, O.C. Epidural Analgesia for Labor: Continuous Infusion Versus Programmed Intermittent Bolus / O.C. Onuoha // Anesthesiol. Clin. – 2017. – Vol. 35, N 1. – P. 1–14.
257. Programmed intermittent epidural boluses (PIEB) in labor analgesia: a narrative review of the present / A. Barbé, E. Roofthooft, S. Devroe, M. Van de Velde // Acta Anaesth. Belg. – 2019. – Vol. 70. – P. 11–21
258. Munro, A. Programmed Intermittent Epidural Boluses (PIEB) for Maintenance of Labor Analgesia: A Superior Technique and Easy to Implement / A. Munro, R.B. George // Turk J Anaesth Reanim. – 2017. – Vol. 45, N 2. – P. 70–72.
259. Kaynar, A.M. Epidural infusion: continuous or bolus? / A.M. Kaynar, K.B. Shankar // Anesth Analg. – 1999. – Vol. 89, N 2. – P. 534.
260. Ueda, K. A comparative study of sequential epidural bolus technique and continuous epidural infusion / K. Ueda, W. Ueda, M. Manabe // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 103, N 1. – P. 126–129.
261. Programmed Intermittent Epidural Bolus for Labor Analgesia During First Stage of Labor: A Biased-Coin Up-and-Down Sequential Allocation Trial to Determine the Optimum Interval Time Between Boluses of a Fixed Volume of 10 mL of Bupivacaine 0.0625% with Fentanyl 2 µg/mL / M.E. Kanczuk, N.M. Barrett, C. Arzola [et al.] // Anesth Analg. – 2017. – Vol. 124, N 2. – P. 537–541.
262. Determination of the optimal programmed intermittent epidural bolus volume of bupivacaine 0.0625% with fentanyl 2 µg/mL at a fixed interval of forty minutes: a biased coin up-and-down sequential allocation trial / P. Zakus, C. Arzola, R. Bittencourt [et al.] // Anaesthesia. – 2018. – Vol. 73, N 4. – P. 459–465.
263. Wang, Tt. Effects of Epidural Labor Analgesia With Low Concentrations of Local Anesthetics on Obstetric Outcomes / Tt. Wang, S. Sun, S.-Q. Huang // Anesth Analg. – 2017. – Vol. 124, N 5. – P. 1571–1580.
264. Maternal positions and mobility during first stage labour / A. Lawrence, L. Lewis, G.J. Hofmeyr, C. Styles // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – Vol. 2. – P. CD003934.

265. Hogan, Q. Distribution of solution in the epidural space: examination by cryomicrotome section / Q. Hogan // Reg Anesth Pain Med. – 2002. – Vol. 27, N 2. – P. 150–156.
266. Capogna, G. Maintenance of labor analgesia / G. Capogna // Epidural Labor Analgesia: Childbirth Without Pain. – Switzerland, Springer, 2015. – P. 89–101.
267. Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK, Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 19–23.
268. Comparative analgesic efficacy and safety of intermittent local anaesthetic epidural bolus for labour: a systematic review and meta-analysis / N. Hussain, C.M. Lagnese, B. Hayes [et al.] // British Journal of Anaesthesia. – 2020. – Vol. 125, N 4. – P. 560–579.
269. Programmed intermittent epidural bolus vs. patient-controlled epidural analgesia for maintenance of labour analgesia: a two-centre, double-blind, randomised study / E. Roofthooft, A. Barbé, J. Schildermans [et al.] // Anaesthesia. – 2020. – Vol. 75, N 12. – P. 1635–1642.
270. Brown, W.U. Acidosis, local anesthetics and the newborn / W.U. Brown, G.C. Bell, M.H. Alper // Obstet Gynecol. – 1976. – Vol. 48. – P. 27
271. Riazanova, O.V. The relationship between labor pain management cortisol level and risk of postpartum depression development: a prospective nonrandomized observational monocentric trial / O.V. Riazanova, Y.S. Alexandrovich, A.M. Ioscovich // Rom J Anaesth Intensive Care. – 2018. – Vol. 25, N 2. – P. 123–130.
272. Wuitchik, M. Perinatal predictors of pain and distress during labor / M. Wuitchik, K. Hesson, D. Bakal // Birth. – 1990. – Vol. 17. – P. 186–191.
273. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure / W.H.W. Tang, G.S. Francis, D.A. Morrow [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 99–109.
274. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides /

- A. Clerico, C. Passino, M. Franzini, M. Emdin // Clin Chim Acta. – 2015. – Vol. 443. – P.17–24.
275. Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью / И.Б. Заболотских, А.Е. Баутин, М.Н. Замятин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – Т. 3. – С. 6–27.
276. Копьева, К.В. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2 / К.В. Копьева, Е.В. Гракова, А.Т. Тепляков // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 94–101.
277. Suttner, S. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility / S. Suttner, J. Boldt // Curr Opin Crit Care. – 2004. – Vol. 10. – P. 336–341.
278. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings / S.H. Tsai, Y.Y. Lin, S.J. Chu [et al.] // Yonsei Med J. – 2010. – Vol. 51, N 2. – P. 151–163.
279. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP / R. Pfister, M. Scholz, K. Wielckens [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2004. – Vol. 6. – P. 289–293.
280. Kumari, M. Natriuretic peptide testing in high-risk pregnancy: A preventative opportunity? / M. Kumari, W.H. Tang, A.P. Maroo // Curr Heart Fail Rep. – 2014. – Vol. 11. – P. 471–476.
281. Pregnancy-specific Reference Intervals for BNP and NT-pro BNP – Changes in Natriuretic Peptides Related to Pregnancy / S. Dockree, J. Brook, B. Shine [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – 2021. – Vol. 5, N 7. – P. 1–9.
282. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers / T. Umazume, T. Yamada, S. Yamada [et al.] // Open Heart. – 2018. – Vol. 5. – P. e000850.
283. B-type natriuretic peptide and echocardiography reflect volume changes during pregnancy / J.M. Burlingame, K. Yamasato, H.J. Ahn [et al.] // J Perinat Med. – 2017. – Vol. 45, N 5. – P. 577–583.

284. Plasma concentrations and corelations of natriuretic peptides and oxytocin during labor and early postpartum period / O.F. Ozer, O. Kacar, O. Demirci [et al.] // Acta Endocrinol (Buchar). – 2017. – Vol. 13, N 1. – P. 65–71.
285. Nishikimi, T. The role of natriuretic peptides in cardioprotection / T. Nishikimi, N. Maeda, H. Matsuoka // Cardiovasc Res. – 2006. – Vol. 69, N 2. – P. 318–328.
286. Oxytocin mediates atrial natriuretic peptide release and natriuresis after volume expansion in the rat / M. Haanwinckel, L. Elias, A. Favaretto [et al.] // Proc Natl Acad Sci. – 1995. – Vol. 92, N 17. – P. 7902–7906.
287. Ланцев, Е.А. Эпидуральная анестезия и анальгезия в акушерстве / Е.А. Ланцев, В.В. Абрамченко, В.А. Бабаев. – Свердловск: Изд-во УрГУ, 1990. – 240 с.
288. Stergiopoulos, K. Pregnancy in patients with pre-existing cardiomyopathies / K. Stergiopoulos, E. Shiang, T. Bench // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58, N 4. – P. 337–350.
289. Comparison of automated mandatory bolus and continuous epidural infusion in parturient controlled epidural analgesia during labor / J.R. Zhao, J. Wu, S.H. Li [et al.] // Shanghai Med J. – 2013. – Vol. 36. – P. 504–506.
290. An in vitro evaluation of the pressure generated during programmed intermittent epidural bolus injection at varying infusion delivery speeds / T.T. Klumpner, E.M. Lange, H.S. Ahmed [et al.] // J Clin Anesth. – 2016. – Vol. 34. – P. 632–637.
291. Programmed intermittent boluses: are we improving epidural labour analgesia? / J. Nunes, S. Nunes, M. Veiga [et al.] // European Anaesthesiology Congress. Stockholm, Sweden. – 2014. – P. 182–183.
292. Comparison of programmed intermittent bolus infusion and continuous infusion for postoperative patient-controlled analgesia with thoracic paravertebral block catheter: a randomized, double-blind, controlled trial / L. Chen, Wu Y, Cai Y [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2019. – Vol. 44. – P. 240–245.
293. Optimum interval time of programmed intermittent epidural bolus of ropivacaine 0.08% with sufentanil 0.3mg/mL for labor analgesia: a biased-coin up-and-down

- sequential allocation trial / S.Q. Zhou, J. Wang, W.J. Du [et al.] // Chin Med J. – 2020. – Vol.133. – P. 517–522.
294. A randomized comparison of programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for labor analgesia / C.A. Wong, J.T. Ratliff, J.T. Sullivan [et al.] // Anesth Analg. – 2006. – Vol. 102. – P. 904–909.
295. Intermittent vs. continuous administration of epidural ropivacaine with fentanyl for analgesia during labour / P.D.W. Fettes, C.S. Moore, J.B. Whiteside [et al.] // Br J Anaesth. – 2006. – Vol. 97. – P. 359–364.
296. Sia, A.T. A randomised comparison of variable-frequency automated mandatory boluses with a basal infusion for patient-controlled epidural analgesia during labour and delivery / A.T. Sia, S. Leo, C.E. Ocampo // Anaesthesia. – 2013. – Vol. 68. – P. 267–275.
297. Programmed intermittent epidural bolus in parturients: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Wang, X. Zhang, Z. Zhang [et al.] // Medicine. – 2022. – Vol. 101. – P. 5.
298. The use of a selected ion monitoring technique to study the disposition of bupivacaine in mother, fetus and neonate following epidural anesthesia for cesarean section / P.M. Kuhnert, B.R. Kuhnert, J.M. Stitts, T.L. Gross // Anesthesiology. – 1981. – Vol. 55. – P. 611.
299. Loftus, J.R. Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor / J.R. Loftus, H. Hill, S.E. Cohen // Anesthesiology. – 1995. – Vol. 83. – P. 300–308.
300. Brockhurst, N.J. The neurological and adaptive capacity score: A systematic review of its use in obstetric anesthesia research / N.J. Brockhurst, J.A. Littleford, S.H. Halpern // Anesthesiology. – 2000. – Vol. 92. – P. 237.
301. George, R.B. Intermittent epidural bolus compared with continuous epidural infusions for labor analgesia: a systematic review and meta-analysis / R.B. George, T.K. Allen, A.S. Habib // Anesthesia and analgesia. – 2013. – Vol. 116, N 1. – P. 133–144.

302. Continuous epidural infusion vs programmed intermittent epidural bolus for labour analgesia: a prospective, controlled, before and-after cohort study of labour outcomes / A. Bullingham, S. Liang, A. Edmonds [et al.] // British journal of anaesthesia. – 2018. – Vol. 121, N 2. – P. 432–437.
303. Wong, C.A. The effect of manipulation of the programmed intermittent bolus time interval and injection volume on total drug use for labor epidural analgesia: a randomized controlled trial / C.A. Wong, R.J. McCarthy, B. Hewlett // Anesthesia and analgesia. – 2011. – Vol. 112, N 4. – P. 904–911.
304. Comparison of intermittent epidural bolus, continuous epidural infusion and patient controlled-epidural analgesia during labor / A. Boutros, S. Blary, R. Bronchard, F. Bonnet // International journal of obstetric anesthesia. – 1999. – Vol. 8, N 4. – P. 236–241.
305. Qualitative and Quantitative Assessment of Pain / CM. Welchek, L. Mastrangelo, R.S. Sinatra, R. Martinez // Acute Pain Management / R.S. Sinatra, O.A. de Leon-Cassasola, E.R. Viscusi, B. Ginsberg, eds. – Cambridge: Cambridge University Press. – 2009. – P. 147–171.
306. Lipfert, P. Tachyphylaxis to local anesthetics / P. Lipfert // Reg Anaesth. – 1989. – Vol. 12, N 1. – P. 13–20.
307. Kottenberg-Assenmacher, E. Mechanisms of tachyphylaxis in regional anesthesia of long duration / E. Kottenberg-Assenmacher, J. Peters // Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 1999. – Vol. 34, N 12. – P. 733–742.
308. Kongsgaard, U.E. Tachyphylaxis to local anaesthetics. What is the clinical evidence? A systematic review / U.E. Kongsgaard, M.U. Werner // Acta Anaesthesiol Scand. – 2016. – Vol. 60, N 1. – P. 6–14.
309. The role of pH in the development of tachyphylaxis to local anesthetic agents / EN. Cohen, D.A. Levine, J.E. Colliss, R.E. Gunther // Anesthesiology. – 1968. – Vol. 29. – P. 994–1001.
310. Pharmacokinetic nature of tachyphylaxis to lidocaine: peripheral nerve blocks and infiltration anesthesia in rats / R.H. Choi, J.K. Birknes, F.A. Popitz-Bergez [et al.] // Life Sci. – 1997. – Vol. 61. – P. 177–184.

311. Lirk, Ph. The Science of Local Anesthesia: Basic Research, Clinical Application, and Future Directions / Ph. Lirk, M.W. Hollmann, G. Strichartz // Anesthesia & Analgesia. – 2018. – Vol. 126, N 4. – P. 1381–1392.
312. Ackerman, W.E. Maternal Paraparesis After Epidural Anesthesia and Cesarean Section / W.E. Ackerman, M.M. Juneja, R.K. Knapp // Southern Medical Journal. – 1990. – Vol. 83, N 6. – P. 695–697.
313. Eastwood, D.W. Anterior Spinal Artery Syndrome After Epidural Anesthesia in a Pregnant Diabetic Patient With Scleredema / D.W. Eastwood // Anesthesia & Analgesia. – 1991. – Vol. 73, N 1. – P. 90–91.
314. Catterberg, J. Paraplegias following epidural anesthesia / J. Catterberg, T. Insausti // Clinical and experimental study // Rev. Asoc. Med. Argent. – 1964. – Vol. 78. – P. 1–9.
315. Davies, A. Paraplegia following epidural anaesthesia / A. Davies, A. Solomon, A. Levene // Br Med J. – 1958. – Vol. 2, N 5097. – P. 654–657.
316. Urquhart-Hay, D. Paraplegia following epidural analgesia: case report / D. Urquhart-Hay // Anaesthesia. – 1969. – Vol. 24. – P. 461–471.
317. Lee, J.A. Lumbar Puncture and Spinal Analgesia / J.A. Lee, R.S. Atkinson. – New York Churchill Livingstone, 1985. – P. 53.
318. Семенихин, А.А. Длительная эпидуральная анальгезия ультракаином для обезболивания родов / А.А. Семенихин, Е.Д. Ким // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 2. – С. 28–30.
319. Ким Е.Д. Оптимальные режимы эпидуральной анальгезии в родах у женщин высокого риска / Е.Д. Ким, А.А. Семенихин // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 4. – С. 59–62.
320. Zsigmond, E.K. Plasma cholinesterase activity in newborns and infants / E.K. Zsigmond, J.R. Downs // Can Anaesth Soc J. – 1971. – Vol. 18. – P. 278–285.
321. Serum levels of articaine 2% and 4% in children / W. Jakobs, B. Ladwig, P. Cichon [et al.] // Anesth Prog. – 1995. – Vol. 42. – P. 113–115.

322. Anim-Somuah, M. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour / M. Anim-Somuah, R. Smyth, C. Howell // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – Vol. 4. – P. CD000331.
323. Assisting informed decision making for labour analgesia: a randomised controlled trial of a decision aid for labour analgesia versus a pamphlet / C.H. Raynes-Greenow, N. Nassar, S. Torvaldsen [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2010. – Vol. 10. – P.15–27.
324. More in hope than expectation: a systematic review of women's expectations and experience of pain relief in labour / J.E. Lally, M.J. Murtagh, S. Macphail [et al.] // BMC Med. – 2008. – Vol. 6. – P. 7.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета для оценки качества ведения//обезболивания родов

**1. Являлась ли беременность желанной?**

- a. Да
- b. Нет
- c. Так получилось

**2. Какие чувства Вы испытывали в ожидании родов?**

- a. Ожидание боли
- b. Страх
- c. Счастье
- d. Волнение

**3. Посещали ли Вы занятия по подготовке к родам в женской консультации?**

- a. Да
- b. Нет
- c. Эпизодически

**4. Изучали ли вы специальную литературу по подготовке к родам?**

- a. Да
- b. Нет
- c. Не думала об этом

**5. Какие факторы на Ваш взгляд необходимы для ощущения комфорта в родах?**

- a. Информативность
- b. Наличие поддерживающего лица
- c. Активность
- d. Обезболивание
- e. Принятие пищи и жидкости
- f. Индивидуальные условия пребывания

**6. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали в родах до обезболивания?**

- a. Совсем не испытывала
- b. Слабую
- c. Умеренную
- d. Сильную
- e. Очень сильную

**7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали в родах на фоне обезболивания?**

- a. Совсем не испытывала
- b. Слабую

- c. Умеренную
- d. Сильную
- e. Очень сильную

**8. Как Вы оцениваете качество обезболивания в родах?**

- a. Неудовлетворительное
- b. Удовлетворительное
- c. Хорошее
- d. Отличное

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение родов на фоне обезболивания? Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (*обведите одну цифру в каждой строке*).

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя спокойной и умиротворенной?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя полным сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя измученной?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя счастливой?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя уставшей?	1	2	3	4	5	6

**10. Планируете ли Вы следующие роды?**

- a. Да
- b. Нет
- c. Затрудняюсь ответить

**11. Укажите Ваши чувства в ожидании последующих родов**

- a. Ожидание без страха
- b. Чувство страха, ожидание родов
- c. Затрудняюсь ответить

**12. Какой вид обезболивания Вы предпочли бы в следующих родах?**

- a. Такой же как в этот раз
- a. Эпидуральная анальгезия
- b. Ингаляционная анальгезия
- c. Внутривенное введение наркотических анальгетиков
- d. Затрудняюсь ответить

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

## Скрининг – схема «Профиль угнетения- раздражения»

показатель		-2	-1	0	1	2
общая активность (OA)						
Двигательная активность (1)	Обездвиженность	Сниженная двигательная активность	Физиологическая двигательная активность	Двигательное беспокойство	Ажитация	
Движения глаз (2)	Неподвижность взора	Ограниченные движения глаз, плавающий взор	Полный объем движения глаз	Стойкий нистагм	Судорога взора	
Крик - 1 (3)	Отсутствует	Ослаблен	Громкий	Раздраженный	Пронзительный	
Крик - 2 (4)	Отсутствует	Монотонный	Эмоциональный	Болезненный	Стонущий	
Реакция на раздражение (5) на раздражение	Отсутствие реакции	Непостоянное оживление, быстрая истощаемость	Стабильная реакция оживления	Реакция раздражения	Неадекватное длительное возбуждение	
Судороги (6)			Судорог нет	Миоклонии	Судороги	
Тремор (7)			Нет или редкий тремор подбородка	Стойкий тремор подбородка и рук	Тремор рук и ног	
Мышечный тонус (Т)	Амиотония	Гипотония	Физиологический гипертонус	Выраженный гипертонус	Опистотонус	
<b>Периостальные рефлексы (Р)</b>						
Биципитальный (1)	Арефлексия	Гипорефлексия	Норморефлексия	Гиперрефлексия	Гиперрефлексия с клонусом	
Коленный (2)	То же	То же	То же	То же	То же	
<b>Рефлексы новорожденного (РН)</b>						
Моро (1)	Отсутствует	1 фаза или истощаем	2 фазы	Повышен	Спонтанный	
Сосательный (2)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован	
Верхний хватательный (3)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован	
Галант (4)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован	
Бабанского (5)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован	
Опоры (6)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован	
Шаговый (7)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован	
<b>Вегетативная система (В)</b>						
Зрачки (1)	Миоз без реакции на свет, с анизокорией	Миоз с реакцией на свет	Норма (3мм)	Мидриаз с реакцией на свет	Мидриаз без реакции на свет, с анизокорией	
Артериальное давление (2)	Выраженная гипотензия	Гипотензия	Нормотензия	Гипертензия	Выраженная гипертензия	
Сердцебиения, уд/мин (3)	Выраженная брадикардия (меньше 80)	Брадикардия (80-100)	Норма (101-160)	Тахикардия (161-180)	Выраженная тахикардия (больше 180)	
Дыхание - 1 (4)	Апноэ (15сек и более)	Брадипноэ	Нормопноэ	Тахипноэ	Пародоксальное дыхание	
Дыхание - 2 (5)	Аппаратное дыхание	Спонтанное неадекватное	Самостоятельное			