



Обзор

Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов на организм матери и плода

Упрямова Е.Ю.¹ • Шифман Е.М.² • Овезов А.М.² • Новикова С.В.¹ • Ельчанинова А.Г.¹ • Чаплыгина О.В.³

Обезболивание родов – важный аспект родовспоможения, поскольку оказывает значительное влияние на процесс, качество, результат и стоимость медицинского обслуживания родов. С этих позиций одной из наиболее актуальных, до конца не разрешенных и требующих новых изысканий проблем представляется эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения при родоразрешении беременных через естественные родовые пути. В обзорной статье подробно рассмотрено воздействие родовой боли на состояние плода и патофизиологические изменения в материнском организме при самопроизвольном родоразрешении. Обсуждается влияние наркотических анальгетиков, нейроаксиальных методов обезболивания и ингаляционной анальгезии на перинатальные и акушерские исходы: продолжительность родов, частоту оперативного родоразрешения, оценены их побочные эффекты, удовлетворенность рожениц качеством обезболивания, а также состояние плода при рождении, его неврологический статус и газовый состав пуповинной

крови. Применение наркотических анальгетиков несет в себе риски недостаточного обезболивания с развитием побочных реакций в виде тошноты, рвоты, сонливости у матери и дыхательной депрессии новорожденного. В свою очередь, проведение регионарной анальгезии высококонцентрированными растворами связано с релаксацией мышц таза, формированием неправильного положения плода и увеличением продолжительности второго периода родов. Ингаляционное применение закиси азота для обезболивания родов в настоящее время утратило свои позиции вследствие недостаточного анальгетического и частых побочных эффектов. Анализируя немногочисленные публикации, посвященные применению ингаляционной анальгезии в родах на основе производных флурана, необходимо отметить отсутствие работ, в которых бы детально освещались вопросы безопасности применения ингаляционного анестетика, его влияния как на организм матери и ребенка, так и на перинатальные и акушерские исходы. Таким образом, кажущееся на первый взгляд

благополучие методов обезболивания родов является относительным, и мы не можем считать окончательно решенными многие вопросы анестезиологического пособия с точки зрения воздействия на материнский организм и состояние плода и новорожденного.

Ключевые слова: родовая боль, плод, ингаляционная анальгезия, наркотические анальгетики, эпидуральная анальгезия, самопроизвольные роды, кесарево сечение

Для цитирования: Упрямова ЕЮ, Шифман ЕМ, Овезов АМ, Новикова СВ, Ельчанинова АГ, Чаплыгина ОВ. Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов на организм матери и плода. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):137–45. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-137-145.

Поступила 14.03.2018;
принята к публикации 04.05.2018

Начиная с XIX в. в медицинской литературе появляются эпизодические сообщения, иллюстрирующие влияние лекарственных препаратов, вводимых матери, на организм плода и новорожденного [1], однако долгое время исследование этого вопроса не получало должного развития. Накопление знаний в таких областях, как свойства и структура плаценты, открытие способности морфия вызывать привыкание и синдром отмены у плода, а также возможности хлороформа проникать через плаценту привело к признанию врачебным сообществом существования проблемы, вызванной

трансплацентарной диффузией применяемых для обезболивания родов анестетиков [2].

Сегодня под интранатальной охраной здоровья плода понимается совокупность выбора рациональной тактики ведения родов и научно обоснованного метода обезболивания. Арсенал лекарственных препаратов обширен, но их выбор в акушерской анестезиологии затруднен по причине депримирующего влияния на сократительную способность матки и функции жизненно важных органов и систем плода. В этой связи акушерский анестезиолог-реаниматолог должен четко понимать процессы адаптации организма



матери к прогрессирующей беременности, фармакологическую характеристику применяемых анестетиков и их ожидаемые (основные и побочные) эффекты на организм матери и плода. Это позволяет ему правильно выбрать метод обезболивания родов с учетом индивидуальных особенностей роженицы и плода, сопутствующей акушерской патологии, периода родового акта и сократительной функции матки для того, чтобы состояние новорожденного было максимально удовлетворительным.

Влияние родовой боли на состояние плода

Родовая деятельность вызывает значительный рост уровня катехоламинов у плода, особенно во втором периоде, что позволяет поддержать кровоток к мозгу, сердцу и надпочечникам, обеспечить послеродовые изменения гемодинамики и выброс сурфактанта. Поскольку эта фетальная стресс-реакция является преференциальной для плода, самопроизвольные роды вызывают отнюдь не безопасные изменения в материнском организме [3]. Хорошо известно, что материнская гипервентиляция как реакция на боль становится причиной следующих неблагоприятных эффектов:

- респираторный алкалоз и сдвиг кривой диссоциации влево (потенциально неблагоприятно для трансплацентарного переноса кислорода);
- метаболический ацидоз, который прогрессирует с течением родов и передается плоду;
- эпизоды гипервентиляции и, как следствие, десатурация гемоглобина между схватками;
- маточная вазоконстрикция.

Вместе с тем родовой стресс также приводит к выработке у матери кортизола и катехоламинов, которые пролонгируют роды и снижают плацентарный кровоток [4, 5]. Гормоны стресса способствуют активации липолиза с высвобождением свободных жирных кислот (легко проникающих через плаценту) и гипергликемии, усугубляющих фетальную гипоксию. Вследствие всех этих изменений фетальный метаболический ацидоз усиливается и прогрессивно нарастает с течением родов.

Методы обезболивания родов

В настоящее время состояние новорожденного стало основным критерием оценки акушерской тактики ведения беременных и обычно, хотя и не всегда оправданно, связывается с родоразрешением и методом обезболивания [1]. Методы обезболивания родов могут оказывать прямые фармакологические эффекты на состояние

Урямова Екатерина Юрьевна – канд. мед. наук, руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии¹
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (906) 710 38 35. E-mail: kvayalkova@gmail.com

Шифман Ефим Муниевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей²

Овезов Алексей Мурадович – д-р мед. наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения анестезиологии²

Новикова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, руководитель акушерского observationalного отделения¹

Ельчанинова Анастасия Геннадьевна – аспирант акушерского observationalного отделения¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

плода/ новорожденного за счет способности препаратов к трансплацентарной диффузии и опосредованные, проявляющиеся через физиологические или биохимические изменения у матери как во время родов, так и в послеродовом периоде. Указанные эффекты обязательно должны быть учтены при выборе типа обезболивания [6].

Одной из общих проблем современных клинических исследований, посвященных обезболиванию родов, следует назвать стремление проанализировать различные косвенные показатели для оценки статуса плода/ новорожденного: например, характер сердцебиений плода, продолжительность родов, потребность в окситоцине, способ родоразрешения, артериальное давление и даже лихорадку у матери. К другим непрямым результатам, получавшим в недавнем прошлом слишком много внимания, относится измерение концентрации препарата в крови матери, плода и новорожденного вместо оценки оказываемого им эффекта. Тем не менее существует несколько прямых показателей состояния плода, таких как шкала Апгар, оценка неврологического статуса, кислотно-основное состояние и возможность грудного вскармливания. Несмотря на разный уровень достоверности, все они заслуживают внимания.

Наркотические анальгетики

Имея в виду гетерогенность акушерской популяции, клиницисты должны четко понимать механизмы влияния опиоидных анальгетиков и на роженицу, и на плод.

Опиоидные анальгетики могут оказывать непосредственное воздействие на плод в результате пассивной трансплацентарной диффузии, а также косвенное влияние путем изменения минутной вентиляции матери или маточного тонуса. Материнские побочные эффекты опиоидов являются дозозависимыми и включают тошноту, рвоту, седативный эффект, зуд, угнетение дыхания и дезориентацию. Будучи слабыми жирорастворимыми основаниями с низкой молекулярной массой, они легко проникают через плаценту [7]. В исследованиях с однократным введением опиоидов к ключевым факторам, влияющим на соотношение препарата в пупочной вене/ крови матери, отнесены его жирорастворимость и время прохождения через фетоплацентарный сосудистый комплекс. При многократном введении опиоидных анальгетиков (как пациент-контролируемая анальгезия) ключевыми факторами, влияющими на внутриутробную концентрацию, становятся степень ионизации и связывание с белком плода [8, 9].



Все опиоидные анальгетики могут способствовать уменьшению частоты сердечных сокращений плода, снижая вариабельность ритма и делая интерпретацию записи кардиоотографии потенциально проблематичной [10]. В ходе исследований было зарегистрировано, что парентерально введенные опиоиды могут быть связаны с дыхательной депрессией и угнетением сосания и эффективного кормления [11]. Результаты долгосрочного воздействия опиоидов на развитие нервной системы плода пока не известны. Как было показано, мозг плода действительно имеет активную эндogenous опиоидную систему, из чего можно сделать вывод, что опиоиды могут играть роль в развитии нервной системы, однако исследований в этой области не хватает. Опиоидные анальгетики также были связаны с иммуномодулирующим эффектом в системе как приобретенного, так и врожденного иммунитета. Тем не менее степень и механизм влияния опиоидов на иммунную функцию до конца не выяснены [12].

В систематическом обзоре, посвященном парентеральному применению опиоидов для обезболивания родов, отмечено: ни одно из исследований не обладало достаточной достоверностью для того, чтобы произвести оценку безопасности применения опиоидов в родах и выявить преимущества применения одного наркотического анальгетика над другими. Парентеральные опиоиды обеспечивают определенную степень обезболивания и удовлетворенности родами. Однако при анализе 54 исследований, включавших данные 7000 женщин, оказалось, что две трети пациенток сообщили об умеренной и сильной боли через 2–3 часа после парентерального введения [13]. Все опиоидные анальгетики были в той или иной степени связаны с развитием тошноты, рвоты и сонливости у матери и потенциально с угнетением дыхания новорожденных.

Меперидин относится к опиоидным агонистам группы фенилпиперидина. До сих пор он остается наиболее распространенным опиоидным анальгетиком для обезболивания родов во всем мире. Достаточно сказать, что доля его применения на территории Великобритании составляет почти 85% [11]. В России аналогом меперидина выступает популярный тримеперидин (препарат Промедол).

Было показано, что чем больше проходит времени от внутримышечного введения однократной дозы меперидина, тем больше увеличивается концентрация препарата в крови плода [14]. Максимальные концентрации у плода достигают фазы плато от 1 до 5 часов после его введения;

Чалпыгина Оксана Владимировна – заведующая отделением анестезиологии и реанимации для женщин³

следовательно, у новорожденных, родившихся в течение от 1 до 5 часов после введения меперидина матери, имеется наибольший риск наркотической депрессии. Период полувыведения препарата у новорожденных составляет около 23 часов (вследствие незрелых путей элиминации), тогда как у взрослых – только 3 часа [15]. В отличие от исследований однократного введения, многократное введение меперидина, вводимого в течение нескольких часов, приводит к накоплению его метаболита, нормеперидина, у матери и плода [16]. Время полужизни этого метаболита в материнском организме составляет 21 час, а у плода/новорожденного превышает 60 часов [8]. Нормеперидин ассоциируется с угнетением дыхания и развитием судорог, так как относится к проконвульсантам.

Т.А. El-Refaie и соавт. (2012), оценивая влияние меперидина, вводимого на первом этапе родов пациенткам с дистоцией шейки матки, на продолжительность родов и состояние новорожденного, показали отсутствие какого-либо положительного эффекта меперидина на коррекцию дистоции. Показатели рН артерии пуповины плода были ниже в группе меперидина по сравнению с контрольной плацебо-группой, хотя разница не была статистически значимой. Исходя из полученных результатов, авторы сделали вывод, что основная цель применения меперидина в родах ограничена только снижением интенсивности болевого синдрома при невозможности проведения эпидуральной анальгезии [17].

Вместе с тем эффективность меперидина для обезболивания родов была поставлена под сомнение. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивающим внутримышечное введение меперидина с солевым раствором, было установлено снижение уровня боли согласно визуально-аналоговой шкале (ВАШ) через 30 минут. Несмотря на то что выраженность седации была более высокой в группе меперидина, неонатальные результаты были одинаковыми в обеих группах [11]. Другое исследование продемонстрировало сопоставимый уровень анальгезии при внутривенном введении 50 мг болюса меперидина и 1 г парацетамола, при этом частота побочных эффектов в группе меперидина составила 64% по сравнению с 0% в группе парацетамола, что ставит под сомнение необходимость внутривенного применения меперидина [18].

J. Singer и соавт. (2016), сравнивая парентеральное введение меперидина с мептазиолом для обезболивания родов, выявили двукратное увеличение частоты вторичных эпидуральных анальгезий вследствие неэффективности терапии

³ ГБУЗ МО Московский областной перинатальный центр; 143900, Московская область, г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, 12, Российская Федерация



меперидином. Другим важным различием между двумя наркотическими анальгетиками были значительно более низкие значения рН артерии пуповины ($p < 0,01$) у детей в группе меперидина [19]. По всей видимости, разница вызвана неодинаковой аффинностью рецепторов двух опиоидов – меперидин сильнее связывается с $\mu 2$ -опиоидными рецепторами и это, предположительно, приводит к угнетению дыхания и более длительному периоду полувыведения его у новорожденных.

При сравнительном исследовании анальгетического эффекта ремифентанила и меперидина для обезболивания родов была подтверждена меньшая эффективность последнего: интенсивность болевого синдрома, измеренная с помощью ВАШ, в течение первого часа после их введения снижалась на 25 мм больше в группе ремифентанила [20].

Введение фентанила предполагает быстрое обезболивание в сочетании с короткой продолжительностью действия и отсутствием активных метаболитов. Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее эффективность подкожного и интраназального введения фентанила и внутримышечного введения меперидина для обезболивания родов продемонстрировало статистически значимое снижение уровня боли от исходных значений во всех группах. Согласно ВАШ, уровень боли снизился с 7,8–8 до 6,4–6,9; тем не менее у 50% рожениц в дальнейшем потребовалось проведение эпидуральной анальгезии. Введение меперидина чаще сопровождалось необходимостью адаптации новорожденных в кювезе: 29% по сравнению с 9 и 15% в группах фентанила. Удовлетворенность обезболиванием составила 44% в группе меперидина против 80 и 83% в группах фентанила [21].

Два других исследования показали удлинение первого и второго периода родов, более частое применение окситоцина и более низкую частоту кесарева сечения у рожениц, получавших фентанил методом PCA (patient-controlled analgesia – анальгезия, управляемая пациентом), в сравнении с группой без обезболивания. У новорожденных не отмечено статистически значимой разницы между группами, оцененными по шкале Апгар и по показателю газов пуповинной крови. Кроме того, частота сердечных сокращений, насыщение кислородом, частота дыхания, тошнота и уровень седации были сопоставимы между роженицами в обеих группах [10, 22]. По данным А. Moore и соавт. (2016), концентрация фентанила при его эпидуральном введении (280 мкг фентанила = 25 мкг/ч) сохраняется у новорожденных

в течение 24 часов послеродового периода в количестве, которое может давать клинические проявления [23]. Однако в пилотном исследовании М. Kokki и соавт. (2015) было обнаружено, что интраназальное введение фентанила матери в дозе 250 мкг или менее является безопасным для новорожденных. Концентрации фентанила при рождении у новорожденных были ниже уровня обнаружения [24].

Таким образом, анализ практического опыта применения меперидина для обезболивания родов выявил спорные моменты необходимости его использования: недостаточный анальгетический эффект в сочетании с отрицательным влиянием на организм плода/новорожденного. Вместе с тем трудности, обусловленные отсутствием разрешения на применение фентанила как более эффективного анальгетика при самопроизвольном родоразрешении, инициируют поиск новых эффективных неинвазивных методов обезболивания для создания возможной альтернативы регионарным методам.

Нейроаксиальные методы обезболивания

Исторический обзор D. Caton и соавт. (2002), посвященный обезболиванию самопроизвольных родов, положил начало дискуссии о противоречиях и нерешенных вопросах, связанных с влиянием эпидуральной анальгезии на организм матери, плода и новорожденного [25]. Анализируя научные обзоры, сравнивающие эпидуральный с другими методами обезболивания, необходимо отметить, что все они в определенной степени сфокусированы на клинической проблеме баланса между эффективным обезболивающим эффектом и возможным увеличением побочных реакций и/или неблагоприятных результатов у матери и ребенка [26].

В работе N.P. Patel и соавт. (2014) введение комбинации местного анестетика с наркотическим анальгетиком интратекально не сопровождалось увеличением случаев фетальной брадикардии [27]. Однако в обеих группах было зафиксировано нарастание количества отклонений от нормального фетального ритма в виде увеличения децелераций и снижение числа акцелераций. Тем не менее клинические последствия изменений фетального ритма не очевидны, поскольку возникновение аномалий ритма плода в ответ на анальгезию не приводило к увеличению оперативного родоразрешения. Наблюдаемые изменения сердечного ритма не коррелировали с клиническими результатами в раннем неонатальном периоде, включая показатели Апгар и газовый состав артериальной



и венозной крови плода. Один из предложенных механизмов фетальной брадикардии предполагает быстрое начало обезболивания, приводящее к дисбалансу плазменного адреналина и норадреналина, что, в свою очередь, может привести к гипертонусу матки [27]. Это подтверждается лабораторной работой на крысах, которая продемонстрировала повышенный тонус миометрия и сосудистого маточного сопротивления после снижения концентрации адреналина [28].

В случае проведения эпидуральной анальгезии только растворами местных анестетиков для получения эффективного обезболивания требуются более концентрированные растворы, что ожидаемо вызывает большую степень двигательного блока. Это было замечено для мышц таза, релаксация которых провоцировала формирование неправильного положения плода (задний вид) с увеличением дозы окситоцина, удлинение второго периода родов (~ 14 минут) и увеличение частоты инструментальных вагинальных родов [29]. Результаты рандомизированных исследований подтвердили: эпидуральная анальгезия не увеличивает частоту кесарева сечения [30, 31], но может быть связана с более высокой частотой оперативных вагинальных родов [32]. Таким образом, для снижения указанных осложнений необходима разработка оптимальных протоколов проведения эпидуральной анальгезии с учетом соотношения «риск – польза» для матери и плода.

Исследовательская группа P. Sultan (2013) продемонстрировала уменьшение частоты вакуум-экстракции при применении более низких концентраций местных анестетиков ($\leq 0,1\%$ бупивакаина или эквивалентная концентрация ропивакаина ($\leq 0,17\%$)), применяемых в родах, по сравнению со стандартными дозами ($0,25\%$ бупивакаина) [29]. Предполагаемый механизм, по мнению авторов, – сохранение двигательного тонуса и рефлекса изгнания. Как показали M. Heesen и соавт. (2015), на частоту инструментальных вагинальных родов у матери влияет не только концентрация препарата, но и режим его введения [33]. Авторами продемонстрирован повышенный риск вакуум-экстракции плода у рожениц, получающих эпидуральную анальгезию PCA-методом в сочетании с непрерывной инфузией в сравнении с одиночным PCA-режимом.

J. Singer и соавт. (2016), изучая материнские и неонатальные исходы при обезболивании опиоидными анальгетиками в сравнении с нейроаксиальными методами, подтвердили увеличение продолжительности родов, скорости введения окситоцина и интервала от начала обезболивания

до родоразрешения у рожениц, получавших эпидуральную анальгезию, при этом количество инструментальных вагинальных родов было сопоставимо между группами [19]. Таким образом, остается спорным: это эпидуральная анальгезия выступает причиной удлинения родов или женщины с продолжительными родами больше нуждаются в эпидуральном обезболивании. Авторы отметили, что самыми продолжительными были роды у женщин, первоначально получавших наркотические анальгетики с последующим переходом на эпидуральное обезбоживание. Следовательно, вполне возможно, что увеличение продолжительности этих родов может быть связано с каким-то иным фактором. Среди возможных стоит упомянуть цервикальную дистонию или диспропорцию между размерами головки плода и внутренними размерами таза [34]. Удовлетворенность обезбоживанием была достоверно выше у женщин с эпидуральной анальгезией, применявшейся как исходно, так и после наркотических анальгетиков. Неонатальные исходы были сопоставимы между группами.

У матерей, получающих эпидуральную анальгезию, чаще отмечается развитие лихорадки во время родов [35]. Как считают многие исследователи, связь эпидуральной анальгезии с лихорадкой, вероятно, объясняется неинфекционными причинами, среди которых наиболее значимая – нарушенная терморегуляция [35]. Краткий и подробный обзор этой темы завершается тем, что эпидуральная анальгезия не влияет отрицательно на способность ребенка и матери к грудному вскармливанию [36]. Наиболее важными факторами успеха грудного вскармливания считаются поддержка и обучение матери.

Ингаляционная анальгезия

Поиск методов защиты организма от болевой агрессии привел к возобновлению работ по изучению неинвазивных безопасных и эффективных методов обезбоживания родов и, в частности, ингаляционной анальгезии, которая может применяться как отдельно, так и в сочетании с другими методами [37, 38]. Используя субанестетические дозы анестетиков, ингаляционная анальгезия позволяет добиться быстрой индукции и эффективности в минимально короткий срок. Отсутствие влияния на физиологию схваток дает возможность начать введение анестетика в любой момент.

Среди ингаляционных анестетиков, наиболее широко применяемых на территории Российской Федерации при родоразрешении, можно отметить закись азота, что, вероятно, связано с ее широкой



доступностью и легкостью проведения методики. Закись азота легко проникает через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери / плода достигает 0,8 в течение 15 минут непрерывной ингаляции, не оказывая влияния на маточные сокращения и частоту сердечных сокращений плода [39]. Закись азота не подвергается метаболизму, а быстро и полностью устраняется легкими новорожденного с началом дыхания вне зависимости от длительности ингаляции. Материнские гипоксемические эпизоды, возникающие в результате гипервентиляции во время схваток, компенсируются увеличенным FiO_2 кислород-закисной смеси Энтонкса ($\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2 - 50:50\%$) и оказывают незначительное влияние на оценку по шкале Апгар, сосательный рефлекс, неврологические и адаптивные показатели и кислотно-щелочное состояние [40].

Тем не менее эффективность и безопасность применения закиси азота подвергаются критике [41]. Учитывая ее дозозависимый анальгетический эффект, при использовании в концентрации 50–70% отмечено увеличение у матери таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, слабость и головокружение [42], а при более низких концентрациях анальгетический эффект закиси азота вызывает сомнения. При этом ряд авторов указывают, что для прерывистого метода введения закиси больше характерны тошнота, сухость во рту (31%) и головная боль (20%), тогда как для постоянного – головокружение, сонливость (40%) и рвота (11%) [43].

При сравнительном исследовании эффективности и безопасности внутримышечного меперидина с ингаляционным введением 50% закиси азота (Энтонкс) для обезболивания родов была продемонстрирована большая эффективность последнего в краткосрочной перспективе (в течение 30 минут), однако не было существенной разницы в анальгетическом эффекте между группами через 60 минут после введения. Не выявлено значимых различий в показателях Апгар и продолжительности первой и второй стадии родов, а также побочных эффектах, за исключением сухости во рту, что значительно чаще встречалось у рожениц в группе с оксидом азота [44].

Детальный анализ различных аспектов влияния ингаляционной анальгезии на организм матери и новорожденного послужил основой систематического обзора, проведенного T. Klomp и соавт. (2012). Авторы проанализировали 26 исследований, включающих 2959 рожениц, получавших для обезболивания родов ингаляции закиси азота или производных флурана [37]. Сравнительный анализ закиси азота и производных флурана

продемонстрировал лучший анальгетический эффект последних. Однако применение десфлурана сопровождалось развитием ретроградной амнезии у 20% рожениц [45]. Более частое возникновение тошноты у матери зарегистрировано в группе закиси азота, различий в частоте развития рвоты не зафиксировано. Применение производных флурана не оказывало влияния на первый контакт матери / ребенка в течение первого часа, кормление грудью, необходимость в проведении интенсивной терапии.

Наивысшая эффективность для обезболивания родов получена для севофлурана [41]. По данным S.T. Yeо и соавт. (2007), севофлуран обеспечивал более высокий уровень анальгезии, но был связан с большей степенью седации по сравнению с группой Энтонкса. Тем не менее ни одна из рожениц не испытывала выраженную сонливость, все были в состоянии выполнить команды на протяжении всего периода исследования. В группе Энтонкса достоверно чаще зафиксировано увеличение рвоты, что не отмечено для группы севофлурана. Оценивая степень удовлетворенности обезболиванием родов, все женщины отдали предпочтение севофлурану, расценивая седативный эффект как благоприятный [41].

В первом экспериментальном исследовании влияния севофлурана как возможной причины дисбаланса реактивных форм кислорода в женской репродуктивной системе было продемонстрировано отсутствие его влияния на активность антиоксидантных систем в яичнике крысы. Полученный результат свидетельствует о безопасности применения севофлурана у женщин репродуктивного возраста [46].

На данный момент экспериментальные работы на грызунах являются основополагающими исследованиями нейротоксичности, связанной с анестезией [47]. Влияние различных анестетиков на развивающийся мозг оценивается как гистологически, так и функционально. Гистологическая оценка в значительной степени определяет выраженность и локализацию апоптозных клеток, тогда как функциональные характеристики включают моторную функцию и память. Так, G.K. Istaphanous и соавт. (2011) сообщили об усилении степени апоптоза в мозге крыс на 7–8-е сутки после рождения непосредственно после воздействия 7,3% десфлурана, 1,6% изофлурана или 3,2% севофлурана в течение 6 часов, что предполагает возможную нейротоксичность применяемых ингаляционных анестетиков [48]. Однако наличие апоптозных участков в мозге вскоре после анестезии не обязательно свидетельствует



о функциональных нарушениях. Это указывает на необходимость дальнейших исследований степени влияния севофлурана и десфлурана. В большинстве работ основное внимание уделяется локализации и степени апоптоза в развивающемся мозге. Вместе с тем важно понимание влияния ингаляционных анестетиков на формирование синапсов. A. Briner и соавт. (2010) изучали влияние ингаляционных анестетиков на формирование синапсов. A. Briner и соавт. (2010) изучали влияние ингаляционных анестетиков на новорожденных крыс (16-е сутки после рождения), период развития которых характеризуется интенсивным синаптогенезом в коре головного мозга [49]. Крыс подвергали воздействию 1,5% изофлурана, 2,5% севофлурана или 7% десфлурана в течение 30, 60 или 120 минут. В отличие от исследования, проведенного B.P. Head и соавт. (2009) [50], все ингаляционные анестетики увеличивали плотность дендрита в данной возрастной группе и не вызывали значительного нейроапоптоза.

T. Yang и соавт. (2012) установили наличие нейропротективного эффекта субанестетических доз севофлурана и ксенона при внутриутробной перинатальной асфиксии у крыс [51]. Оба анестетика уменьшали число апоптозных нейронов и повышали жизнеспособность клеток в гиппокампе, о чем свидетельствовало улучшение когнитивных функций на 50-й день после рождения по сравнению с контрольной группой. Эти данные говорят о том, что севофлуран и ксенон могут быть эффективными в предотвращении и лечении ишемическо-гипоксического поражения центральной нервной системы у плода и новорожденного и должны быть исследованы в дальнейших клинических испытаниях.

Заключение

Сегодня обезболивание родов представляется важным аспектом родовспоможения, так как оказывает значительное влияние на процесс, качество, результат и стоимость медицинского обслуживания родов. С этих позиций одной из наиболее актуальных, до конца не разрешенных и требующих новых изысканий проблем

выступает эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения при родоразрешении беременных через естественные родовые пути.

Применение наркотических анальгетиков представляет собой дешевую альтернативу регионарным методам, но несет в себе риски недостаточного обезболивания с развитием побочных реакций в виде тошноты, рвоты, сонливости у матери и дыхательной депрессии новорожденного. В свою очередь, проведение регионарной анальгезии наряду с техническими трудностями сопряжено с определенной релаксацией мышц таза, более частым формированием неправильного положения плода и удлинением второго периода родов. Значимые риски возникают при применении длительной эпидуральной анальгезии у рожениц с фетоплацентарной недостаточностью и внутриутробной гипоксией плода, результатом чего становятся нарастание метаболического ацидоза и проявление токсического действия препарата на плод.

Использование закиси азота для обезболивания родов утратило свою популярность по причине недостаточного анальгетического эффекта, сопоставимого с таковым для меперидина, а также высокой частоты побочных эффектов, что делает ее применение в родах сомнительным. Анализируя немногочисленные работы, посвященные применению ингаляционной анальгезии в родах на основе производных флурана, необходимо отметить отсутствие работ, в которых бы детально освещались вопросы как безопасности применения, так и влияния ингаляционного анестетика на организм матери и ребенка, плодово-плацентарный кровоток, на перинатальные и акушерские исходы.

Таким образом, кажущееся на первый взгляд благополучие методов обезболивания родов следует признать относительным, и мы не можем считать окончательно решенными многие вопросы анестезиологического пособия с точки зрения воздействия на материнский организм и состояние плода и новорожденного. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can J Anaesth.* 2004;51(6):586–609. doi: 10.1007/BF03018403.
2. Caton D. The history of obstetric anesthesia. In: Chestnut DH, editor. *Obstetric Anesthesia, Principles and Practice.* 2nd ed. New York: Mosby; 1999. p. 1–13.
3. Tomimatsu T, Kakigano A, Mimura K, Kanayama T, Koyama S, Fujita S, Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T. Maternal carbon dioxide level during labor and its possible effect on fetal cerebral oxygenation: mini review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):1–6. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01944.x.
4. Dreiling M, Bischoff S, Schiffner R, Rupprecht S, Kiehntopf M, Schubert H, Witte OW, Nathanielsz PW, Schwab M, Rakers F. Stress-induced decrease of uterine blood flow in sheep is mediated by alpha 1-adrenergic receptors. *Stress.* 2016;19(5):547–51. doi: 10.1080/10253890.2016.1203417.
5. Rakers F, Bischoff S, Schiffner R, Haase M, Rupprecht S, Kiehntopf M, Kühn-Velten WN, Schubert H, Witte OW, Nijland MJ, Nathanielsz PW, Schwab M. Role of catecholamines



- in maternal-fetal stress transfer in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):684.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.020.
6. Reynolds F. Labour analgesia and the baby: good news is no news. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(1):38–50. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.08.004.
7. Scarth E, Smith S. *Drugs in anaesthesia and intensive care.* 5th ed. Oxford University Press; 2016. 390 p. doi: 10.1093/med/9780198768814.001.0001.
8. Wee MY, Tuckey JP, Thomas PW, Burnard S. A comparison of intramuscular diamorphine and intramuscular pethidine for labour analgesia: a two-centre randomised blinded controlled trial. *BJOG.* 2014;121(4):447–56. doi: 10.1111/1471-0528.12532.
9. Stocki D, Matot I, Einav S, Eventov-Friedman S, Ginosar Y, Weiniger CF. A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanyl analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women. *Anesth Analg.* 2014;118(3):589–97. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a7cd1b.
10. Markley JC, Rollins MD. Non-neuraxial labor analgesia: options. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(2):350–64. doi: 10.1097/GRF.0000000000000277.
11. Phillips SN, Fernando R, Girard T. Parenteral opioid analgesia: does it still have a role? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(1):3–14. doi: 10.1016/j.bpa.2017.02.002.
12. Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):80–8. doi: 10.1093/bja/aet153.
13. Ullman R, Smith LA, Burns E, Mori R, Dowswell T. Parenteral opioids for maternal pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD007396. doi: 10.1002/14651858.CD007396.pub2.
14. Tomson G, Garle RI, Thalme B, Nisell H, Nylund L, Rane A. Maternal kinetics and transplacental passage of pethidine during labour. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13(5):653–9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01432.x.
15. Caldwell J, Wakile LA, Notarianni LJ, Smith RL, Correy GJ, Lieberman BA, Beard RW, Finnie MD, Snedden W. Maternal and neonatal disposition of pethidine in childbirth – a study using quantitative gas chromatography-mass spectrometry. *Life Sci.* 1978;22(7):589–96. doi: 10.1016/0024-3205(78)90338-7.
16. Kuhnert BR, Kuhnert PM, Philipson EH, Syracuse CD. Disposition of meperidine and normeperidine following multiple doses during labor. II. Fetus and neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):410–5. doi: 10.1016/0002-9378(85)90314-X.
17. El-Refaie TA, El-Said MM, Shoukry AA, Khafagy SM, El-Din AS, Badawy MM. Meperidine for uterine dystocia and its effect on duration of labor and neonatal acid-base status: a randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(2):383–9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01719.x.
18. Elbohuty AE, Abd-Elrazek H, Abd-El-Gawad M, Salama F, El-Shorbagy M, Abd-El-Maeboud KH. Intravenous infusion of paracetamol versus intravenous pethidine as an intrapartum analgesic in the first stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118(1):7–10. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.01.025.
19. Singer J, Jank A, Amara S, Stepan PD, Kaisers U, Hoehne C. Efficacy and effects of parenteral pethidine or meptazinol and regional analgesia for pain relief during delivery. A comparative observational study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(9):964–71. doi: 10.1055/s-0042-111009.
20. Leong WL, Sng BL, Sia AT. A comparison between remifentanyl and meperidine for labor analgesia: a systematic review. *Anesth Analg.* 2011;113(4):818–25. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182289fe9.
21. Fleet J, Belan I, Jones MJ, Ullah S, Cyna AM. A comparison of fentanyl with pethidine for pain relief during childbirth: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2015;122(7):983–92. doi: 10.1111/1471-0528.13249.
22. Miyakoshi K, Tanaka M, Morisaki H, Kim SH, Hosokawa Y, Matsumoto T, Minegishi K, Yoshimura Y. Perinatal outcomes: intravenous patient-controlled fentanyl versus no analgesia in labor. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(4):783–9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02044.x.
23. Moore A, el-Bahrawy A, Hatzakorizan R, Li-Pi-Shan W. Maternal epidural fentanyl administered for labor analgesia is found in neonatal urine 24 hours after birth. *Breastfeed Med.* 2016;11(1):40–1. doi: 10.1089/bfm.2015.0173.
24. Kokki M, Westeren-Punnonen S, Hautajarvi H, Heinonen S, Mazzei M, Määttä S, Paalanen E, Kokki H. Neonatal safety of maternal fentanyl during labour. *Br J Anaesth.* 2015;115(4):636–8. doi: 10.1093/bja/aeV314.
25. Caton D, Frölich MA, Euliano TY. Anesthesia for childbirth: controversy and change. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Nature):S25–30.
26. Kelly A, Tran Q. The optimal pain management approach for a laboring patient: a review of current literature. *Cureus.* 2017;9(5):e1240. doi: 10.7759/cureus.1240.
27. Patel NP, El-Wahab N, Fernando R, Wilson S, Robson SC, Columb MO, Lyons GR. Fetal effects of combined spinal-epidural vs epidural labour analgesia: a prospective, randomised double-blind study. *Anaesthesia.* 2014;69(5):458–67. doi: 10.1111/anae.12602.
28. Segal S, Csavoy AN, Datta S. The tocolytic effect of catecholamines in the gravid rat uterus. *Anesth Analg.* 1998;87(4):864–9. doi: 10.1213/0000539-199810000-00022.
29. Sultan P, Murphy C, Halpern S, Carvalho B. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2013;60(9):840–54. doi: 10.1007/s12630-013-9981-z.
30. Gimovsky AC, Guarente J, Berghella V. Prolonged second stage in nulliparous with epidurals: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(4):461–5. doi: 10.1080/14767058.2016.1174999.
31. Anwar S, Anwar MW, Ahmad S. Effect of epidural analgesia on labor and its outcomes. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015;27(1):146–50.
32. Hasegawa J, Farina A, Turchi G, Hasegawa Y, Zanella M, Baroncini S. Effects of epidural analgesia on labor length, instrumental delivery, and neonatal short-term outcome. *J Anesth.* 2013;27(1):43–7. doi: 10.1007/s00540-012-1480-9.
33. Heesen M, Böhmer J, Klöhr S, Hofmann T, Ros-saint R, Straube S. 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. *Anesth Analg.* 2015;121(1):149–58. doi: 10.1213/ANE.0000000000000743.
34. Schneider H. Mütterliche und kindliche Risiken der protrahierten Geburt. *Gynäkologe.* 1998;31:734–7. doi: 10.1007/PL00003157.
35. Sharpe EE, Arendt KW. Epidural labor analgesia and maternal fever. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(2):365–74. doi: 10.1097/GRF.0000000000000270.
36. Kranke P, Frambach T, Schelling P, Wirbelauer J, Schaefer C, Stamer U. Anaesthesia and breast-feeding: should breast-feeding be discouraged? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2011;46(5):304–11. doi: 10.1055/s-0031-1277971.
37. Klomp T, van Poppel M, Jones L, Lazet J, Di Nisio M, Lagro-Janssen AL. Inhaled analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD009351. doi: 10.1002/14651858.CD009351.pub2.
38. Anwari JS, Khalil L, Terkawi AS. Efficacy of the methoxyflurane as bridging analgesia during epidural placement in laboring parturient. *Saudi J Anaesth.* 2015;9(4):370–5. doi: 10.4103/1658-354X.159457.
39. Parsa P, Saeedzadeh N, Roshanaei G, Shobeiri F, Hakemzadeh F. The effect of Entonox on labour pain relief among nulliparous women: a randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):QC08–11. doi: 10.7860/JCDR/2017/21611.9362.
40. Agah J, Baghani R, Safiabadi Tali SH, Tabarraei Y. Effects of continuous use of Entonox in comparison with intermittent method on obstetric outcomes: a randomized clinical trial. *J Pregnancy.* 2014;2014:245907. doi: 10.1155/2014/245907.
41. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth.* 2007;98(1):110–5. doi: 10.1093/bja/aeI327.



42. Attar AS, Feizabadi AS, Jarahi L, Feizabadi LS, Sheybani S. Effect of Entonox on reducing the need for Pethidine and the Relevant Fetal and Maternal Complications for Painless Labor. *Electron Physician*. 2016;8(12):3325–32. doi: 10.19082/3325.
43. Agah J, Baghani R, Tabaraei Y, Rad A. Maternal side-effects of continuous vs. intermittent method of Entonox during labor: a randomized clinical trial. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(2): 641–6.
44. Mobaraki N, Yousefian M, Seifi S, Sakaki M. A randomized controlled trial comparing use of Entonox with Pethidine for pain relief in primigravid women during the active phase of labor. *Anesth Pain Med*. 2016;6(4):e37420. doi: 10.5812/aapm.37420.
45. Abboud TK, Swart F, Zhu J, Donovan MM, Peres Da Silva E, Yakal K. Desflurane analgesia for vaginal delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(2):259–61. doi: https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1995.tb04053.x.
46. Yılmaz Dođru H, Benli I, Dođru S. The oxidative/anti-oxidative effects of sevoflurane on reproductive system of females: an experimental study. *Turk J Obstet Gynecol*. 2017;14(4):228–32. doi: 10.4274/tjod.78871.
47. Morimoto Y, editor. *Anesthesia and Neurotoxicity*. Springer Japan; 2017. 167 p.
48. Istaphanous GK, Howard J, Nan X, Hughes EA, McCann JC, McAuliffe JJ, Danzer SC, Loepke AW. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice. *Anesthesiology*. 2011;114(3): 578–87. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182084a70.
49. Briner A, De Roo M, Dayer A, Muller D, Habre W, Vutskits L. Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology*. 2010;112(3):546–56. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181cd7942.
50. Head BP, Patel HH, Niesman IR, Drummond JC, Roth DM, Patel PM. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. *Anesthesiology*. 2009;110(4): 813–25. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819b602b.
51. Yang T, Zhuang L, Rei Fidalgo AM, Petrides E, Terrando N, Wu X, Sanders RD, Robertson NJ, Johnson MR, Maze M, Ma D. Xenon and sevoflurane provide analgesia during labor and fetal brain protection in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia. *PLoS One*. 2012;7(5):e37020. doi: 10.1371/journal.pone.0037020.

Maternal and fetal effects of analgesia and anesthesia in spontaneous labor

E.Yu. Upriamova¹ • E.M. Shifman² • A.M. Ovezov² • S.V. Novikova¹ • A.G. El'chaninova¹ • O.V. Chaplygina³

Labor analgesia is an important aspect of obstetrics, because it significantly influences the process, quality, result and costs of medical management of labor and delivery. From this perspective, one of the most urgent and not fully resolved issues, that requires further studies, is the efficacy and safety of anesthesiological management of spontaneous vaginal delivery. The review presents detailed information on the effects of labor pain on the fetus and on pathophysiological characteristics of the mother giving spontaneous vaginal birth. The authors discuss the influence of narcotic analgesics, neuroaxial analgesia and inhalation analgesia on perinatal and obstetric outcomes, duration of labor and delivery, rates of surgical delivery, with assessment of their side effects, patient's satisfaction with the quality of analgesia, as well as fetal status at birth, neurological status and umbilical blood gases. The use of narcotic analgesics is associated with the risks of inadequate analgesia and such adverse reactions as nausea, vomiting, dizziness in the mother and respiratory suppression in the newborn. Regional analgesia with highly concentrated analgesic solution is associated with pelvic muscle relaxation that may result in the fetus malposition and an increase in duration of delivery.

Inhalation of nitrogen monoxide for labor analgesia is no longer used due to its low effectiveness and frequent side effects. The analysis of few publications on the use of inhalation anesthesia with flurane derivatives shows an absence of papers with detailed description of its safety, maternal and fetal effects of an inhalational anesthetic and its influence on perinatal and obstetric outcomes. Thus, the apparent well-doing of the methods used for labor analgesia and anesthesia is rather relative, and we believe that many issues of anesthesiological management have not been unequivocally resolved from the perspective of their effects on the mother, fetus and the newborn.

Key words: labor pain, fetus, inhalation anesthesia, narcotic analgesic, epidural analgesia, spontaneous delivery, caesarian section

For citation: Upriamova EYu, Shifman EM, Ovezov AM, Novikova SV, El'chaninova AG, Chaplygina OV. Maternal and fetal effects of analgesia and anesthesia in spontaneous labor. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):137–45. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-137-145.

Received 14 March 2018; accepted 4 May 2018

Ekaterina Yu. Upriamova – MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology and Intensive Care¹
✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (906) 710 38 35.
E-mail: kvyalikova@gmail.com

Efim M. Shifman – MD, PhD, Professor, Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty²

Aleksey M. Ovezov – MD, PhD, Head of the Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty; Head of Department of Anaesthesiology²

Svetlana V. Novikova – MD, PhD, Head of Observational Obstetric Department¹

Anastasiya G. El'chaninova – MD, Postgraduate Student, Observational Obstetric Department¹

Oksana V. Chaplygina – MD, Head of Anesthesiology and Critical Care Department³

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Moscow Regional Perinatal Center; 12 Shosse Entuziastov, Balashikha, Moskovskaya oblast', 143900, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.