

ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ ОКСИТОЦИНА НА ИЗМЕНЕНИЕ СЕГМЕНТА ST, АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПОТонию И ВЕЛИЧИНУ КРОВОПОТЕРИ У РОЖЕНИЦ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Е.Н. Дегтярев¹, Е.М. Шифман², Г.П. Тихова³, А.В. Куликов⁴

¹ ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Областной перинатальный центр, Благовещенск

² ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

³ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Аннотация. Окситоцин (ОТ) является препаратом первой линии в профилактике и лечении послеродовых кровотечений. Есть ряд исследований, показавших, что при длительной инфузии ОТ происходит повышение концентрации маркера повреждения миокарда тропонина и депрессия сегмента ST на ЭКГ. По-прежнему остается нерешенным вопрос о гемодинамических эффектах и влиянии на миокард различных доз окситоцина, концентраций при внутривенном микроструйном введении у различных категорий рожениц.

Цель исследования. Провести сравнительное исследование влияния дозы окситоцина на депрессию сегмента ST во время операции кесарева сечения под спинальной анестезией у соматически здоровых первородящих юного и оптимального репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное исследование депрессии сегмента ST после введения окситоцина у 44 первородящих пациенток в возрасте от 15 до 25 лет. Оперативное родоразрешение проводилось в плановом порядке под спинальной анестезией по стандартной методике. Заключение о депрессии сегмента ST делалось в том случае, когда он располагался ниже изоэлектрической линии на 0,5 мм. Все пациентки были рандомизированы на 2 группы в соответствии с дозировкой ОТ, рекомендованной разными клиническими рекомендациями, 5 и 10 ЕД.

Результаты. В нашем исследовании риск развития депрессии сегмента ST прямым образом зависел от дозы вводимого утеротоника. Так, в группе пациенток, где вводился ОТ в дозе 10 ЕД, риск развития депрессии сегмента ST был в 8,6 раза выше по сравнению с группой, где доза ОТ составляла 5 ЕД. Среди юных первородящих риск развития депрессии сегмента ST в 9 раз выше при введении ОТ в дозе 10 ЕД.

Заключение. Депрессия сегмента ST (больше 0,5 мм) напрямую зависит от дозы вводимого окситоцина во время операции кесарева сечения.

- **Ключевые слова:** окситоцин, юные первородящие, кесарево сечение

Для корреспонденции: Дегтярев Евгений Николаевич — врач отделения анестезиологии и реанимации акушерского стационара, Благовещенск; e-mail: dormicumtrade@gmail.com

Для цитирования: Дегтярев Е.Н., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Куликов А.В. Влияние дозы окситоцина на изменение сегмента ST, артериальную гипотонию и величину кровопотери у рожениц разных возрастных групп во время операции кесарева сечения. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;3:77–86.

THE EFFECT OF OXYTOCIN DOSE ON THE ST SEGMENT CHANGE, ARTERIAL HYPOTENSION AND BLOOD LOSS IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS DURING CESAREAN SECTION

E.N. Degtyarev¹, E.M. Shifman², G.P. Tikhova³, A.V. Kulikov⁴

¹ Amur Regional Clinical Hospital, Perinatal Center, Blagoveshchensk

² M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

³ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg.

Abstract. Oxytocin (OT) is a first-line drug in the prevention and treatment of postpartum hemorrhages. There are a number of studies showing that with prolonged infusion of OT, the concentration of the marker of myocardial damage of troponin and the depression of the ST segment on the ECG increase. As before, the question of hemodynamic effects and the effect on the myocardium of various doses of oxytocin, the concentrations of intravenous microfluidine administration in various categories of parturient women, remains unresolved.

Objective. To conduct a comparative study of the effect of oxytocin dose on *ST* segment depression, during the operation, cesarean section under spinal anesthesia in somatically healthy primiparous young and optimal reproductive age.

Materials and methods of research. A prospective, randomized study of *ST*-segment depression after administration of oxytocin was performed in 44 primiparous patients aged 15 to 25 years. Operative delivery was performed routinely under spinal anesthesia using a standard procedure. The conclusion about *ST* segment depression was made when the segment was located below the isoelectric 0.5 mm. All patients were randomized into 2 groups according to the dose of OT recommended by different clinical recommendations 5 and 10 units.

Results. In our study, the risk of developing acute depression of the *ST* segment directly depended on the dose of injected uterotonics. Thus, in the group of patients who received RT at a dose of 10 U, the risk of developing depression of the *ST* segment was 8.6 times higher than in the group where the dose of OT was 5 units. Among young primiparas, the risk of developing depression of the *ST* segment is 9 times higher with the administration of OT in a dose of 10 units.

Conclusion. Depression of the *ST* segment (more than 0.5 mm) directly depends on the dose of oxytocin administered during the operation by cesarean section.

- **Keywords:** oxytocin, young primipara, cesarean section

For correspondence: Evgeny N. Degtyarev — physician of the Department of anesthesiology and intensive care at maternity obstetric service, Amur Regional Clinical Hospital, Perinatal Center, Blagoveschensk; e-mail: dormicumtrade@gmail.com

For citation: Degtyarev EN, Shifman EM, Tikhova GP, Kulikov AV. The effect of oxytocin dose on the *ST* segment change, arterial hypotension and blood loss in women of different age groups during cesarean section. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;3:77–86.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-77-86



Окситоцин (ОТ) является препаратом первой линии в профилактике и лечении послеродовых кровотечений [1]. Известно, что кроме утеротонического эффекта ОТ оказывает и ряд других эффектов: парасимпатическую нейромодуляцию, вазодилатацию, отрицательный инотропный и хронотропный эффекты, как следствие, снижение артериального давления (АД) [2]. Показано, что значительное снижение среднего АД происходит через 30 с после введения, а увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса — в период от 1 до 5 мин после начала введения [3, 4]. В клинической практике гемодинамические изменения, связанные с введением ОТ, обычно незначительны (15–20 %), непродолжительны и хорошо переносятся здоровыми женщинами [5]. Есть ряд исследований, показавших, что при длительной инфузии ОТ происходит повышение концентрации маркера повреждения миокарда тропонина и депрессия сегмента *ST* на ЭКГ [6, 7]. По-прежнему остается нерешенным вопрос о гемодинамических эффектах и влиянии на миокард различных доз окситоцина, концентраций при внутривенном микроструйном введении у различных категорий рожениц [8].

Цель исследования. Провести сравнительное исследование влияния дозы окситоцина на депрессию сегмента *ST* во время операции кесарева сечения под спинальной анестезией у соматически здоровых первородящих юного и оптимального репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследований. После одобрения этического комитета ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» от 21 сентября 2016 г. клинического исследования по теме «Анестезиологические аспекты родоразрешения пациенток юного возраста» проведено проспективное рандомизированное исследование 45 первородящих пациенток в возрасте от 15 до 25 лет на базе областного перинатального центра

ГАУЗ АО «АОКБ» в период с 2016 по 2018 г. На каждую пациентку была заполнена карта формы О96/у. Все беременные были обследованы в соответствии с приказом МЗ 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.). Исследования проводили с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками в РФ, утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 266 от 19.06.2003; все пациентки дали информированное добровольное согласие самостоятельно, включая несовершеннолетних (Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» с изменениями, вступившими в силу с 07.03.2018).

Оперативное родоразрешение проводилось в плановом порядке под спинальной анестезией по стандартной методике [9]. Доза изобарического бупивакаина была выбрана согласно инструкции по применению препарата (регистрационный номер: ЛП-002462 от 13.05.14).

Критерии включения пациенток в исследование: доношенная и одноплодная беременность, плановые операции кесарева сечения, возраст от 15 до 25 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м², паритет беременности и родов 1. Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология, преэклампсия и эклампсия.

Первичные конечные точки исследования включали: интраоперационную депрессию сегмента *ST* и интраоперационную гипотонию.

Интраоперационный ЭКГ-мониторинг (II стандартное отведение), депрессия сегмента *ST* (мм). Анализ

Таблица 1
Описание выборки и сопоставление групп сравнения по дозе окситоцина

Показатели	Группа ОТ 5 ЕД		Группа ОТ 10 ЕД		p
	N	M ± m	N	M ± m	
Возраст, лет	22	20,00 ± 0,82	23	19,52 ± 0,67	0,65
Рост, см	22	159,70 ± 1,32	23	157,24 ± 1,16	0,17
Вес, кг	22	70,05 ± 2,51	23	69,05 ± 2,96	0,80
Индекс массы тела, кг/м ²	22	22,54 ± 0,88	23	23,15 ± 0,92	0,63
Срок гестации	22	37,23 ± 0,67	23	38,30 ± 0,33	0,13
Проживание: город, n (%)	22	5 (22,7)	23	12 (52,2)	0,085
Семейное положение: замужем, n (%)	22	8 (36,4)	23	8 (34,8)	0,93

ST-сегмента проводился с помощью монитора пациента VeneView T6 компании Mindray (Китай). Заключение о клинически значимой депрессии сегмента ST делалось в том случае, когда последний опускался ниже изоэлектрической линии более чем на 0,5 мм [10] любой продолжительности. Депрессия сегмента ST носила обратимый характер и не превышала по продолжительности 15 мин. Все пациентки были рандомизированы на 2 группы в соответствии с дозировкой ОТ, рекомендованной разными клиническими рекомендациями: 5 ЕД [11] и 10 ЕД [12].

Вторичная конечная точка исследования: объем интраоперационной кровопотери определялся непрямым методом — визуально, группой врачей, в состав которой входили хирург (акушер-гинеколог, врач высшей квалификационной категории), ассистент хирурга и врач анестезиолог-реаниматолог (врач высшей квалификационной категории).

Утеротонический эффект окситоцина оценивался оперирующим хирургом пальпаторно во время операции кесарева сечения и в течение 2 часов после нее.

Алгоритм рандомизации включал распределение пациенток на 2 группы генератором случайных чисел и осуществлялся методом закрытых конвертов. Также внутри каждой группы, полученной в ходе рандомизации, проводилась стратификация пациенток по возрастному показателю на 2 подгруппы: пациентки юного возраста (< 18 лет) и пациентки оптимального репродуктивного возраста (18 лет и старше).

Средние значения потенциальных учетных вмешивающихся факторов (табл. 1) не имеют статистически значимого различия между исследуемыми группами с дозировкой ОТ 5 и 10 ЕД. Скорость внутривенного капельного введения окситоцина у всех родильниц была равна 0,5 ЕД/мин. Введение дополнительных доз ОТ или других препаратов с утеротоническим эффектом не проводилось.

Артериальная гипотония отмечалась при снижении систолического артериального давления ниже

80 мм рт. ст. продолжительностью не более 5 мин, купировалась введением раствора норадреналина внутривенно микроструйно со скоростью 0,03 мкг/кг/мин.

Статистический анализ данных

Статистическая обработка полученных данных включала методы описательной статистики, а также в качестве меры эффекта — расчет отношения рисков (ОР) и его 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) по четырехпольной таблице сопряженности признаков. Тестирование гипотезы на статистическую значимость эффекта проводилось с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Проверка гипотезы о статистической значимости различия средних между двумя группами проводилась с помощью T-критерия Стьюдента, отсутствие значимого различия тестируемых выборочных распределений с нормальным законом распределения вероятностей было получено по критерию Шапиро—Уилка. Для сравнения выборок малого объема, представленных медианой и интерквартильным размахом, использовали критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводился для численных показателей (объем кровопотери и депрессия сегмента ST) и включал расчет парного коэффициента по Пирсону. Прогностическая модель риска развития интраоперационной гипотонии по предикторам депрессии сегмента ST и возрастной категории пациенток разрабатывалась с применением логистической регрессии. Уровень значимости для всех статистических процедур был принят равным 0,05. Статистический анализ данных проводился с помощью функций пакета Statistica v. 10, а также в среде программирования R. Для построения некоторых графиков также использовалось веб-приложение StatTools v. 1.0 (компания «ИнтелТекЛаб», Россия). Результаты числовых показателей представлены в формате $M \pm m$, для объема кровопотери использовался формат представления $M \pm Std$, чтобы отразить величину его вариабельности, для выборок малого объема результаты числовых показателей представлены в формате $Me (Q1; Q3)$. Частота исследуемых событий в группе представлена в формате абсолютной (n) и относительной частоты (%).

Результаты исследования

Результаты исследования влияния доз ОТ на риск развития депрессии сегмента ST и артериальной гипотонии приведены в табл. 2–4.

В нашем исследовании риск развития депрессии сегмента ST прямым образом зависел от дозы вводимого утеротоника. Так, в группе пациенток, где вводился ОТ в дозе 10 ЕД, риск развития депрессии сегмента ST был в 8,6 раза выше по сравнению с группой, где доза ОТ составляла 5 ЕД (см. табл. 2). Такая же тенденция наблюдалась в отношении развития артериальной гипотонии, которая носит прямой дозозависимый эффект в отношении окситоцина. В группе пациенток, которым вводилось 10 ЕД ОТ, риск развития артериальной гипотонии в 1,6 раза выше, чем у пациенток, получивших 5 ЕД пре-

Таблица 2

Доза окситоцина и интраоперационное развитие депрессии сегмента *ST* и артериальной гипотонии в общей группе пациенток

Осложнение	ОТ 5 ЕД (<i>n</i> = 22)	ОТ 10 ЕД (<i>n</i> = 23)	ОР (95% ДИ), <i>p</i>
Депрессия сегмента <i>ST</i> , <i>n</i> (%)	2 (9,1)	18 (78,2)	8,61 (2,26–32,84) <i>p</i> = 0,002
Гипотония, <i>n</i> (%)	8 (36,4)	13 (56,5)	1,62 (0,85–3,12) <i>p</i> = 0,15

Таблица 4

Доза окситоцина и интраоперационное развитие депрессии сегмента *ST* и артериальной гипотонии в группе пациенток оптимального репродуктивного возраста

Осложнение	ОТ 5 ЕД (<i>n</i> = 11)	ОТ 10 ЕД (<i>n</i> = 12)	ОР (95% ДИ), <i>p</i>
Депрессия сегмента <i>ST</i> , <i>n</i> (%)	1 (9,1)	9 (75,0)	8,25 (1,246–55,00) <i>p</i> = 0,029
Гипотония, <i>n</i> (%)	4 (36,4)	4 (33,3)	0,92 (0,30–2,81) <i>p</i> = 0,88

парата, однако на данной выборке эффект не достиг статистической значимости (*p* = 0,15).

Становится понятной причина многих трагедий, когда острое массивное послеродовое кровотечение развивается в условиях симпатической блокады, обусловленной спинальной анестезией в сочетании с острой циркуляторной гиповолемией. Артериальная гипотония реализуется за счет воздействия ОТ на гладкую мускулатуру сосудов посредством кальцийзависимого высвобождения оксида азота, который вызывает снижение общего периферического сопротивления сосудов, увеличивая емкость сосудистого русла, тахикардию, компенсаторное увеличение ударного объема и сердечного выброса [4]. В этих условиях возрастает потребность миокарда в кислороде на фоне резкого снижения его доставки при развитии массивного послеродового кровотечения и геморрагического шока [13]. Результаты наших исследований также объясняют, почему дискуссия между сторонниками нейроаксиальной анестезии и общей анестезии у пациенток высокого риска по развитию массивного послеродового кровотечения уже давно закончилась победой последних [14].

Однако при исследовании зависимости этих же осложнений от дозы ОТ отдельно в группе юных первородящих и взрослых получены различия (табл. 3–4).

У юных при введении дозы ОТ 10 ЕД риск развития обоих осложнений статистически значимо выше по сравнению с группой пациенток такого же возраста при дозировке ОТ, равной 5 ЕД (ОР = 9,00 для депрессии сегмента *ST*, *p* = 0,022; ОР = 2,48 для гипотонии, *p* = 0,22). Тогда как у пациенток оптимального репродуктивного возраста

Таблица 3

Доза окситоцина и интраоперационное развитие депрессии сегмента *ST* и артериальной гипотонии в группе первородящих юного возраста

Осложнение	ОТ 5 ЕД (<i>n</i> = 11)	ОТ 10 ЕД (<i>n</i> = 11)	ОР (95% ДИ), <i>p</i>
Депрессия сегмента <i>ST</i> , <i>n</i> (%)	1 (9,1)	9 (81,8)	9,00 (1,36–59,54) <i>p</i> = 0,022
Гипотония, <i>n</i> (%)	4 (36,4)	9 (81,8)	2,48 (1,11–5,56) <i>p</i> = 0,028

доза 10 ЕД не оказывает статистически и клинически значимого влияния на риск развития артериальной гипотонии (ОР = 0,92, *p* = 0,88), эффект на риск развития депрессии сегмента *ST* по величине сопоставим с таковым среди юных пациенток и также статистически значим (ОР = 8,25, *p* = 0,029) (рис. 1, 2).

Среди юных риск развития депрессии сегмента *ST* при наличии артериальной гипотонии в 4,9 раза выше по сравнению с теми пациентками, у которых гипотонии не наблюдалось (эффект статистически значим). Среди пациенток оптимального репродуктивного возраста риск развития депрессии сегмента *ST* при наличии гипотонии выше в 1,9 раза, однако статистическая значимость эффекта на данной выборке не достигнута (табл. 5).

Результаты представлены как число пациенток с гипотонией (*n*) из общего числа пациенток с депрессией сегмента *ST* или без (*N*): *n/N*.

По данным нашего исследования, в общей группе пациенток наличие артериальной гипотонии более чем в 4 раза увеличивает риск развития депрессии сегмента *ST*. В общей группе шансы развития депрессии сегмента *ST* в 8,6 раза выше при дозе ОТ 10 ЕД по сравнению с дозой 5 ЕД (эффект статистически значим). Риск развития депрессии сегмента *ST* при наличии артериальной гипотонии у юных возрастает более чем в 4,9 раза, в связи с этим у юных пациенток должны применяться методы прогнозирования артериальной гипотонии при спинальной анестезии во время операции кесарева сечения.

Кроме того, в условиях нейроаксиальной анестезии неблагоприятные гемодинамические эффекты ОТ могут усиливаться [15]. Упреки в адрес ОТ в том, что он может быть причиной внезапной остановки кровообращения при интенсивной терапии массивного послеродового кровотечения возникли уже довольно давно и даже нашли свое отражение в ряде официальных документов [16].

Попытки снизить дозу ОТ для профилактики послеродового кровотечения предпринимаются исследователями также уже достаточно давно. М.С. Sarna et al. в своем исследовании вводили ОТ в дозе 0,4 ЕД/мин. ED90 окситоцина составила 0,405 ЕД/мин. Нарастивание дозы ОТ является обычной практикой, с расчетом на то, что большая доза улучшит сокращения матки. Авторы показали, что более высокие дозы ОТ не улучшают сократительную функцию матки и, таким образом, не могут быть профилактикой послеродового кровотечения, так как не только со-

Группа пациенток юного возраста

Сравнение: Доза ОТ 5 ЕД/Доза ОТ 10 ЕД

Исход : Ишемия, гипотония

Модель: —

Метод: Расчет отношения рисков (ОР)

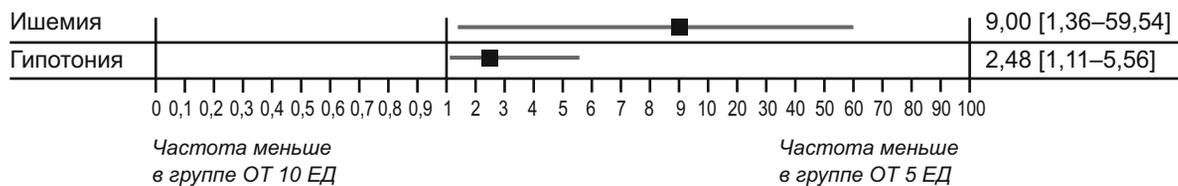


РИС. 1. Влияние дозы окситоцина (5 или 10 ЕД) на депрессию сегмента *ST* и гипотонию во время операции кесарева сечения у юных пациенток и пациенток оптимального репродуктивного возраста

Группа пациенток оптимального репродуктивного возраста

Сравнение: Доза ОТ 5 ЕД/Доза ОТ 10 ЕД

Исход : Ишемия, гипотония

Модель: —

Метод: Расчет отношения рисков (ОР)

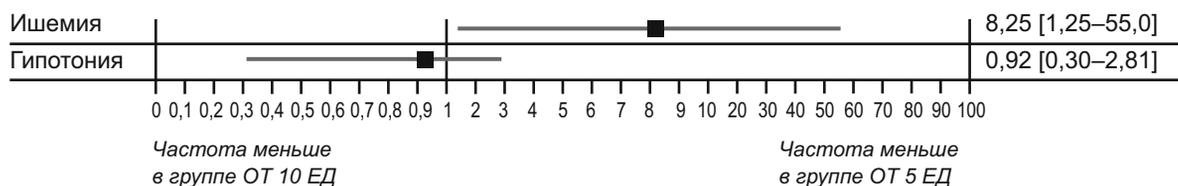


РИС. 2. Влияние дозы окситоцина (5 или 10 ЕД) на депрессию сегмента *ST* и гипотонию во время операции кесарева сечения у пациенток оптимального репродуктивного возраста

Таблица 5

Взаимосвязь развития депрессии сегмента *ST* и артериальной гипотонии в общей группе пациенток и в подгруппах пациенток первородящих юного и оптимального репродуктивного возраста

Гипотония	Депрессия сегмента <i>ST</i>	Нет депрессии сегмента <i>ST</i>	ОР (95% ДИ), <i>p</i>
	<i>ST</i>	<i>ST</i>	
Общая группа	13/20	8/25	2,37 (1,10–5,10) <i>p</i> = 0,027
Группа юных первородящих	8/10	5/12	4,92 (0,75–32,36) <i>p</i> = 0,097
Группа оптимального репродуктивного возраста	5/10	3/13	1,88 (0,77–4,59) <i>p</i> = 0,17

кращается количество окситоциновых рецепторов (ОТР), но и происходит их сенсibilизация. М.С. Sarna et al. выяснили, что увеличение дозы ОТ выше 5 ЕД во время кесарева сечения не имеет каких-либо преимуществ [17].

Е. Zarzug еще в 1998 г. провел исследование у 20 беременных с плановым кесаревым сечением и выдвинул предположение, что скорость введения ОТ 0,024 ЕД/мин

обеспечивает благополучный исход без артериальной гипотонии, тошноты, рвоты. Мы считаем, что количество пациенток было очень мало, что ограничивает достоверность сделанных в нем выводов [18]. Однако это исследование заслуживает внимания, так как в это время еще очень мало исследователей задумывались над таким фактором риска гемодинамических осложнений, как окситоцин. В исследовании R.B. George et al. ED90 окситоцина составила 0,405 ЕД/мин (95% ДИ 0,3864–0,4125). У 25,6 % рожениц наблюдалась гипотензия в течение короткого периода времени, а у 9,4 % рожениц — кратковременный период тахикардии. В данном исследовании у родильниц не отмечено головной боли, покраснения лица, болей в груди и рвоты. Предполагаемая кровопотеря была в пределах нормы. Увеличение дозы ОТ не привело к дальнейшему улучшению тонуса матки [19].

Результаты нашего исследования показали, что в группе пациенток обеих возрастных групп, которым вводилось 5 ЕД ОТ, утеротонический эффект был удовлетворительный и не требовалось дополнительных введений утеротоников. Сравнение средних значений объема кровопотери между группами с указанной дозировкой ОТ (5 и 10 ЕД) показало, что при дозе ОТ 10 ЕД кровопотеря больше, чем в случае ОТ 5 ЕД (рис. 3). Хотя по результатам, полученным на нашей выборке, различие средних объемов кровопотери между группами не достигает статистической значимости на заданном уровне (*p* = 0,059), однако полу-

ченное значение p достаточно близко к порогу значимости, чтобы обратить пристальное внимание на межгрупповую разность средних объемов кровопотери и предположить, что при большем объеме выборки эта тенденция может быть статистически доказана.

Так, средний объем кровопотери в группе пациенток, получивших 5 ЕД ОТ, был равен $600,0 \pm 115,5$ мл; в группе родильниц, которым введено 10 ЕД ОТ, кровопотеря составила $672,7 \pm 132,5$ мл ($p = 0,059$). Результаты данного исследования отличаются от работы M. Balki et al., которые установили минимально эффективную дозу ОТ, необходимую для адекватного сокращения матки после кесарева сечения у 30 родильниц. Окситоцин вводили в виде медленного внутривенного болюса (0,5 ЕД/мл со скоростью 1 мл за 5 с). Была подсчитана ED90 болюса ОТ как 2,99 ЕД, что было в 9 раз выше, чем у родильниц после планового кесарева сечения у нерожавших с доношенной беременностью. Это дает возможность предположить, что применение ОТ для стимуляции родовой деятельности может десенсибилизировать матку, делая ее менее чувствительной к ОТ во время кесарева сечения [20]. Результаты нашего исследования показали, что в группе пациенток обеих возрастных групп, которым вводилось 5 ЕД ОТ, утеротонический эффект был удовлетворительным и не требовалось дополнительных введений утеротоников. С клинической точки зрения различие средних объемов между группами, полученное на нашей выборке, достаточно существенно. Таким образом, роженицы, получавшие в родах ОТ, а затем переведенные в операционную для выполнения кесарева сечения, будут нуждаться в большей дозе ОТ по сравнению с плановыми операциями кесарева сечения. Однако полученные в нашем исследовании данные позволяют также предположить, что применение дозы ОТ более 5 ЕД во время проведения плановой операции кесарева сечения у соматически здоровых первородящих пациенток юного и оптимального репродуктивного возраста десенсибилизирует ОТР матки, что, в свою очередь, приводит к большей кровопотере. В пользу этой гипотезы также говорит анализ средних значений объема кровопотери сразу по двум факторам — дозировке ОТ и возрастной категории (табл. 6)

Получено статистически значимое различие между объемами кровопотери у первородящих юного и оптимального репродуктивного возраста в группе с дозировкой ОТ 5 ЕД ($p = 0,016$), однако в группе с дозировкой ОТ 10 ЕД объемы кровопотери не имели статистически значимого различия между указанными возрастными категориями ($p = 0,533$). Среди первородящих юного возраста объем кровопотери больше при дозе ОТ 10 ЕД по сравнению с дозировкой 5 ЕД, тогда как в группе оптимального репродуктивного возраста это не наблюдается. Известно, что экспрессия ОТР в миометрий жестко регулируется во время беременности, и ее уровни, как было показано A. Yulia и M.R. Johnson, достигают пика при наступлении родов и резко уменьшаются в послеродовом периоде, когда матка становится рефрактерной к ОТ. Однако чувствительность матки к ОТ варьирует между беременными женщинами, что, вероятно, отражает различия в экспрессии ОТР

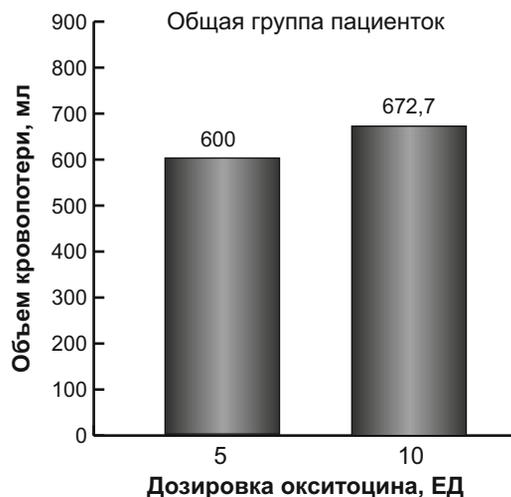


РИС. 3. Сравнение средних объемов кровопотери в группе пациенток с дозировкой окситоцина 5 ЕД и 10 ЕД в виде $M \pm Std$ ($p = 0,059$)

Таблица 6

Средние значения объема кровопотери юные/
взрослые

Кровопотеря	Юные	Взрослые	p (Юные/ Взрослые)
ОТ = 5	500,0 (500,0–650,0)	700,0 (500,0–800,0)	0,016
ОТ = 10	650,0 (600,0–700,0)	600,0 (600,0–800,0)	0,533
p (ОТ = 5/ ОТ = 10)	0,082	0,197	—
Общая группа	600,0 (500,0–700,0)	625,0 (600,0–750,0)	0,043

Во всех подгруппах $n = 11$, результаты представлены в виде: медиана (интерквартильный размах)

миометрия. Контроль экспрессии ОТР опосредуется сочетанием стимуляции выработки прогестерона, растяжения и воспаления стенок матки [21]. У первородящих юного возраста вследствие нейроэндокринной и функциональной незрелости [22], с более частыми воспалительными заболеваниями органов малого таза, чем у женщин более старшего возраста [23], процесс экспрессии ОТР протекает неправильно. Клинически это подтверждается большей кровопотерей при введении 10 ЕД ОТ во время плановой операции кесарева сечения (табл. 7).

Многие исследования показывают, что значительное снижение среднего АД происходит через 30 с после введения, а увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса — в период от 1 до 5 мин после начала введения [3, 4]. Рассматривая дозу ОТ в связи с наличием интраоперационной гипотонии (см. табл. 7), мы получили, что наименьший объем кровопотери отмечается при отсутствии артериальной гипотонии во всех группах. В связи с этим методы прогнозирования артериальной гипотонии при спинальной анестезии во время

Таблица 7
Средние значения объема кровопотери — артериальная гипотония

Гипотония	НЕТ	ЕСТЬ	p (Гипотония НЕТ/ЕСТЬ)
ОТ = 5 (14/8)	600,0 (500,0–600,0)	700,0 (625,0–725,0)	0,024
ОТ = 10 (9/13)	600,0 (600,0–600,0)	750,0 (700,0–800,0)	0,026
p (ОТ = 5/ ОТ = 10)	0,585	0,218	—
Общая группа	600,0 (500,0–600,0)	700,0 (650,0–800,0)	0,0005

Результаты представлены в виде: медиана (интерквартильный размах)

Таблица 8
Средние значения объема кровопотери — депрессия сегмента ST

Депрессия сегмента ST	НЕТ	ЕСТЬ	p (Депрессия сегмента ST НЕТ/ЕСТЬ)
ОТ 5 (20/2)	590,0 ± 116,5	700,0 ± 0,0	0,206
ОТ 10 (5/18)	600,0 ± 70,7	694,1 ± 140,2	0,168
p (ОТ 5/ОТ 10)	0,857	0,955	—
Общая группа	592,0 ± 107,7	694,7 ± 132,2	0,007

операции кесарева сечения должны применяться в обеих возрастных группах.

Большее различие между объемами кровопотери фиксируется по признаку наличия/отсутствия артериальной гипотонии, чем по дозировкам ОТ, однако отсутствие статистической значимости различия объемов кровопотери между дозировками 5 и 10 ЕД в группах, в которых отсутствовала гипотония, может быть обусловлено малым объемом выборки. При развитии артериальной гипотонии медиана объема кровопотери в группе с ОТ 10 ЕД на 50 мл больше, чем группе с ОТ 5 ЕД, однако статистическая достоверность различия между группами с разной дозой ОТ не была достигнута на данной выборке.

Полученные нами результаты показывают, что депрессия сегмента ST сама по себе также является важным и статистически значимым фактором влияния на объем кровопотери, независимо от дозировки ОТ (табл. 8).

Средние объемы кровопотери в группе без депрессии сегмента ST практически равны среди пациенток, получавших дозу ОТ 5 и 10 ЕД. Такая же картина наблюдается и в группе с депрессией сегмента ST. В то же время различие средних объемов кровопотери у пациенток с депрессией сегмента ST и без таковой статистически значимо ($p = 0,007$).

В ходе анализа корреляционной связи между объемом кровопотери и депрессией сегмента были рассчита-

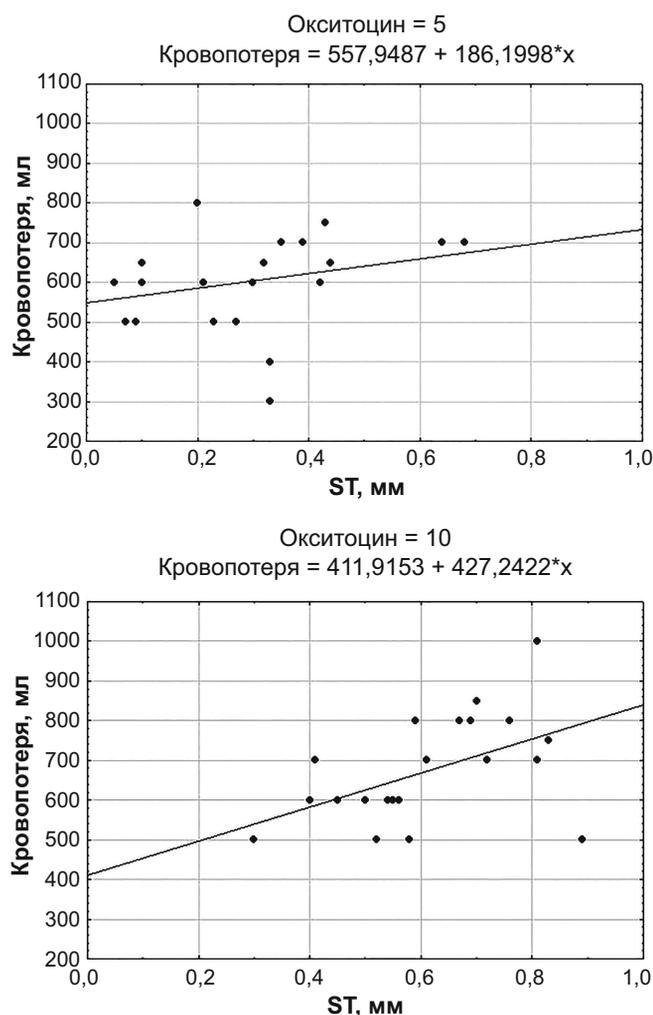


РИС. 4. Корреляционная зависимость объема кровопотери (мл) и уровня ST (мм) в подгруппах пациенток, получавших дозу окситоцина 5 ЕД ($R = 0,285$; $p > 0,05$) и 10 ЕД ($R = 0,499$; $p < 0,05$)

ны парные коэффициенты корреляции по Пирсону между приведенными показателями в группах с дозировкой ОТ 5 и 10 ЕД по отдельности. Для визуальной оценки этой взаимосвязи были также составлены диаграммы рассеяния в этих группах (рис. 4). Коэффициент корреляции между объемом кровопотери и ST в группе с меньшей дозировкой составил 0,285 ($p > 0,05$), соответствующую слабую линейную связь демонстрирует и верхняя диаграмма рассеяния на рис. 4. Аналогичный парный коэффициент корреляции, рассчитанный для группы с дозировкой ОТ 10 ЕД, указывает на статистически значимую связь умеренной силы ($R = 0,499$, $p < 0,05$), что отражает и нижняя диаграмма рассеяния на рис. 4. Эти результаты указывают на то, что в группе с дозировкой ОТ 10 ЕД даже на плановой операции кесарева сечения с увеличением объема кровопотери увеличивается риск развития депрессии сегмента ST.

Ограничение нашего исследования состоит в визуальном способе оценки кровопотери, который проводился консилионно (в составе трех врачей, двое из ко-

Таблица 9

Параметры прогностической модели риска развития интраоперационной гипотонии, полученной с помощью метода логистической регрессии

Наименование предиктора	Коэффициент (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)	Статистическая значимость <i>p</i>
Смещение	-0,237 (-1,298 ... +0,790)	0,788 (0,273—2,204)	0,650
Депрессия сегмента <i>ST</i>	1,451 (0,190—2,831)	4,268 (1,209—16,997)	0,029
Возраст > 18 лет	-1,097 (-2,465 ... +0,168)	0,334 (0,085—1,186)	0,098

торых имеют высшую квалификационную категорию), что дает нам право рассчитывать на объективность. Результаты данного исследования отличаются от работы M. Balki et al., которые установили минимально эффективную дозу ОТ, необходимую для адекватного сокращения матки после кесарева сечения у 30 рожавших. Окситоцин вводили в виде медленного внутривенного болюса (0,5 ЕД/мл со скоростью 1 мл за 5 с). Была подсчитана ED90 болюса ОТ как 2,99 ЕД, что было в 9 раз выше, чем у рожавших после планового кесарева сечения у нерожавших с доношенной беременностью. Это дает возможность предположить, что применение ОТ для стимуляции родовой деятельности может десенсибилизировать матку, делая ее менее чувствительной к ОТ во время кесарева сечения [20]. Это служит основанием для предположения, что роженицы, получавшие в родах ОТ, а затем переведенные в операционную для выполнения кесарева сечения, будут нуждаться в большей дозе ОТ по сравнению с плановыми операциями. В наше исследование были включены только пациентки различных возрастных групп, которым выполнялось плановое кесарево сечение, и в дальнейшем мы надеемся получить ответ на этот вопрос в планируемом сравнительном исследовании.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнение ОТ и карбетоцина, вводимых во время плановых операций кесарева сечения под спинальной анестезией, показало, что ОТ 5 ЕД и карбетоцин 100 мкг имели сопутствующие гемодинамические побочные эффекты с одинаковым временем начала. При введении этих агентов систолическое артериальное давление и общее периферическое сопротивление сосудов уменьшались, тогда как ЧСС, сердечный выброс и ударный объем увеличивались [24]. В нашем исследовании в общей группе определяется тенденция к более высокому риску развития артериальной гипотонии (в 1,62 раза) при введении ОТ в дозе 10 ЕД по сравнению с дозой 5 ЕД. Кроме того, в группах, где вводилось 5 ЕД, утеротонический эффект был удовлетворительным, дополнительных доз не требовалось. Об этом же свидетельствует исследование L. Tsen et al.: болюсное введение 3 ЕД ОТ во время операции кесарева сечения оказалось настолько же эффективным, как внутривенное капельное введение 30 ЕД ОТ в 500 мл солевого раствора [25]. В недавно опубликованном исследовании показано, что эффективная доза ОТ у 90 % пациенток, необходимая для достижения адекватного тонуса матки после экстренного кесарева се-

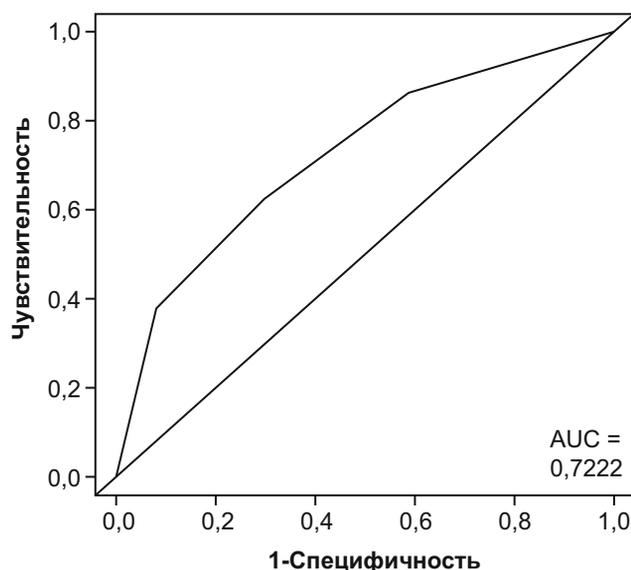


РИС. 5. ROC-кривая полученной прогностической модели развития интраоперационной гипотонии по депрессии сегмента *ST* и возрастной категории пациенток общей группы

чения у пациенток с высоким риском атонии матки, составила 0,405 ЕД/мин (95% ДИ 0,3864–0,4125) [26].

Результаты нашего исследования показали, что среди юных первородящих шансы развития депрессии сегмента *ST* в 9 раз выше при введении ОТ в дозе 10 ЕД по сравнению с дозой 5 ЕД (эффект статистически значим), а риск развития артериальной гипотонии почти в 2,5 раза выше при дозировке ОТ 10 ЕД по сравнению с дозой ОТ 5 ЕД (эффект статистически значим). Однако среди взрослых риск развития депрессии сегмента *ST* в 8 раз выше при введении ОТ в дозе 10 ЕД по сравнению с дозой 5 ЕД (эффект статистически значим), и в то же время риск развития артериальной гипотонии никак не связан с дозой ОТ. Это не противоречит результатам рандомизированного контролируемого исследования — внутривенное болюсное введение небольших доз ОТ (0,5–3 ЕД) приводит к удовлетворительному сокращению матки без увеличения величины кровопотери и не сопровождается выраженными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы [27]. Эти данные приводятся и в последнем Кокрановском обзоре, посвященном утеротоникам в профилактике и терапии послеродовых кровотечений [28].

Закономерно, что при изучении статистической связи артериальной гипотонии и депрессии сегмента *ST* шансы развития последней при наличии артериальной гипотонии в общей группе почти в 5 раз выше по сравнению с подгруппой, где ее нет. Причем у юных первородящих этот показатель статистически значим и равен 11,2, а у взрослых статистически незначим и равен 3,3.

Влияние дозы ОТ на частоту артериальной гипотонии в группе взрослых не наблюдалось. Среди юных первородящих пациенток связь между осложнениями — артериальной гипотонией и депрессией сегмента *ST* — является лишь ситуационной, так как частоты обоих осложнений подвержены влиянию одного и того же фактора — дозы ОТ. Между собой эти осложнения не связаны, это подтверждает тот факт, что у взрослых доза ОТ влияет только на частоту депрессии сегмента *ST*. Статистически значимой корреляционной связи между частотой депрессии сегмента *ST* и частотой гипотонии на данной выборке не наблюдалось. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку минимальной эффективной дозы ОТ в различных возрастных группах.

Результаты, полученные в ходе анализа данных с помощью логистической регрессии (табл. 9), когда откликом является наличие/отсутствие интраоперационной гипотонии, а предикторами — наличие/отсутствие депрессии сегмента *ST* и возраст младше/старше 18 лет, позволяют заключить, что фактор наличия депрессии сегмента *ST* является статистически и клинически значимым для прогноза интраоперационной гипотонии. В то же время регрессионный коэффициент (и соответствующее ему отношение шансов) возраста не достигает статистической значимости на данной выборке, хотя довольно близко подходит к заданному уровню значимости.

Параметр $AUC = 0,7222 \pm 0,0766$ (рис. 5) позволяет говорить об умеренной прогностической значимости полученной модели.

Выводы

1. Возраст в интервале от 15 до 25 лет не влияет на риск развития депрессии сегмента *ST* и артериальной гипотонии.
2. Риск развития депрессии сегмента *ST* больше 0,5 мм в 8,6 раза выше при введении окситоцина (ОТ) в дозе 10 ЕД по сравнению с дозой 5 ЕД.
3. Риск развития депрессии сегмента *ST* во время инфузии ОТ при наличии артериальной гипотонии у юных первородящих возрастает более чем в 4,9 раза по сравнению с первородящими оптимального репродуктивного возраста.
4. Введение 10 ЕД ОТ во время плановой операции кесарева сечения у соматически здоровых пациенток юного и оптимального репродуктивного возраста не снижает объема кровопотери по сравнению с 5 ЕД ОТ.
5. У первородящих юного возраста объем кровопотери при операции кесарева сечения в среднем больше

при дозе ОТ 10 ЕД по сравнению с дозировкой 5 ЕД (эффект статистически значим).

6. Увеличение объема кровопотери коррелирует с глубиной депрессии сегмента *ST* на фоне введения 10 ЕД ОТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Шифман Е.М. — научное руководство, редактирование статьи; Дегтярев Е.Н., Тихова Г.П., Куликов А.В. — набор и обработка материала, написание статьи.

ORCID авторов

Шифман Е.М. — 0000-0002-6113-8498

Дегтярев Е.Н. — 0000-0002-7472-3733

Тихова Г.П. — 0000-0003-1128-9666

Куликов А.В. — 0000-0002-7768-4514

Литература/References

1. C. Vallera, L.O. Choi, C.M. Cha, R.W. Hong. Uterotonic Medications Oxytocin, Methylergonovine, Carboprost, Misoprostol. *Anesthesiology Clin.* 2017; 35: 207–219.
2. Шифман Е.М., Куликов А.В., Кругова Л.В. и др. Безопасность применения утеротоников: что должен знать анестезиолог-реаниматолог? *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62(3): 220–224. [Shifman E.M., Kulikov A.V., Krugova L.V., et al. Bezopasnost' primeneniya uterotonikov: chto dolzhen znat' anesteziolog-reanimatolog? *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2017; 62(3): 220–224. (In Russ)]
3. Thomas J.S., Koh S.H., Copper G.M. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 116–119.
4. Pinder A.J., Dresner M., Calow C., et al. Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. *Int. J. Obstet. Anaesth.* 2002; 11: 156–159.
5. Vercauteren M., Palit S., Soetens F., et al. Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta Anaesth. Scand.* 2009; 53: 701–709.
6. Jonsson M., Hanson U., Lidell C. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 117: 76–83.
7. Martinez-Quintana E., Rodriguez-Gonzalez F. Pregnancy and coronary artery dissection. *Clin. Invest. Arterioscler.* 2015; 27(4): 215–219.
8. Gizzo S., Patrelli T.S., Gangi S.D., et al. Which Uterotonic Is Better to Prevent the Postpartum Hemorrhage? Latest News in Terms of Clinical Efficacy, Side Effects, and Contraindications. *Reprod. Sci.* 2013; 20(9): 1011–1019.
9. Анестезия при операции кесарева сечения. В кн.: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Под ред. А.В. Куликова, Е.М. Шифмана. М.: Медицина, 2016: 11–28. [Anesteziya pri operacii kesareva secheniya. In: Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimaciya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendacii. Protokoly lecheniya. Pod red. A.V. Kulikova, E.M. Shifmana. Moscow: Medicina, 2016: 11–28. (In Russ)]
10. ЭКГ-диагностика ишемии и инфаркта миокарда: учебное пособие. Под ред. А.В. Синькова. Иркутск, 2015: 5–18. [EKG diagnostika ishemii i infarkta miokarda: Uchebnoe posobie. Pod red. A.V. Sin'kova. Irkutsk, 2015: 5–18. (In Russ)]
11. Клинические рекомендации: протоколы лечения «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». Письмо МЗ РФ от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3483. [Klinicheskie rekomendacii: protokoly lecheniya "Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsija. Ekhlampsija". Pismo MZ RF ot 7 iyunja 2016 g. № 15-4/10/2-3483.]

- dovom periode. Preehklampsiya. Ehklampsiya". Pis'mo MZ RF ot 7 iyunya 2016 g. № 15-4/10/2-3483. (In Russ)]
12. Клинические рекомендации: протокол лечения «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода». Письмо МЗ РФ от 6 мая 2014 г. № 15-4/10/2-3190. [Klinicheskie rekomendacii: protokol lecheniya "Kesarevo sechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, hirurgicheskaya tekhnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posleoperacionnogo perioda". Pis'mo MZ RF ot 6 maya 2014 g. № 15-4/10/2-3190. (In Russ)]
 13. *E.J. Baird*. Identification and Management of Obstetric Hemorrhage. *Anesthesiology Clin.* 2017; 35: 15–34.
 14. *Snegovskikh D., Clebone A., Norwitz E.* Anesthetic management of patients with placenta accreta and resuscitations strategies for associated massive hemorrhage. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2011; 24: 274–281.
 15. *Rabow S., Olofsson P.* Pulse wave analysis by digital photoplethysmography to record maternal hemodynamic effects of spinal anesthesia, delivery of the baby, and intravenous oxytocin during cesarean section. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2016; 26: 1–8.
 16. *Bolton T.J., Randall K., Yentis S.M.* Effect of the confidential enquiries into maternal deaths on the use of syntocinon at caesarean section in the UK. *Anaesthesia.* 2003; 58(3): 277–279.
 17. *Sarna M.C., Soni A.K., Gomez M., Oriol N.E.* Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. *Anesth. Analg.* 1997; 84: 753–756.
 18. *E. Zarzur.* Intravenous oxytocin in patients undergoing elective caesarean section. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 1334
 19. *George R.B., McKeen D., Chaplin A.C., McLeod L.* Up-down determination of the ED90 of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing cesarean delivery. *Can. J. Anesth.* 2010; 57: 578–582.
 20. *Balki M., Ronayne M., Davies S., et al.* Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107: 45–50.
 21. *Yulia A., Johnson M.R.* Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. *Minerva Ginecol.* 2014; 66(3): 267–280.
 22. *Ларюшева Е.М., Истомина Н.Г., Баранов А.Н.* Течение беременности, родов и перинатальные исходы у подростков Архангельской области — сравнительное исследование через 20 лет. *Экология человека.* 2016; 08: 40–44. [*Laryusheva E.M., Istomina N.G., Baranov A.N.* Tehenie beremennosti, rodov i perinatal'nye iskhody u podrostkov Arhangel'skoj oblasti — sravnitel'noe issledovanie cherez 20 let. *Ehkologiya cheloveka.* 2016; 08: 40–44. (In Russ)]
 23. *Ларюшева Е.М., Истомина Н.Г., Баранов А.Н.* Сравнительная характеристика клинических показателей течения беременности и родов у женщин подросткового и оптимального репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016; 65(1): 34–42. [*Laryusheva E.M., Istomina N.G., Baranov A.N.* Sravnitel'naya harakteristika klinicheskikh pokazatelej techeniya beremennosti i rodov u zhenshin podrostkovogo i optimal'nogo reproduktivnogo vozrasta. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2016; 65(1): 34–42. (In Russ)]
 24. *Rosseland L.A., Hauge T.H.* Changes in blood pressure and cardiac output during cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2013; 119: 541–551.
 25. *Tsen L., Balki M.* Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio? *IOJA.* 2010; 19: 243–245.
 26. *Shashikiran, Kaur H., Bala R., Gupta N.* A study to determine minimum effective dose of oxytocin infusion during cesarean delivery in parturients at high risk of uterine atony. *J. Obstet. Anaesth. Crit. Care.* 2017; 7: 75–80.
 27. *Kovacheva V.P., Soens M.A., Tsen L.C.* A randomized, double-blinded trial of a «rule of threes» algorithm versus continuous infusion of oxytocin during elective cesarean delivery. *Anesth.* 2015; 123: 92–100.
 28. *Gallos I.D., Williams H.M., Price M.J., et al.* Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 4: CD011689.

Поступила 23.07.2018